

## Inhoud PulmoScript Maart 2007

Ten geleide .....	2
<b>Bestuur</b>	
Van de bestuurstafel .....	3
Agenda ledenvergadering NVALT .....	4
Huishoudelijke vergadering .....	4
Wetenschappelijk programma .....	5
Toelichting op voorstel voor nieuwe organisatiestructuur NVALT studies .....	6
Nascholing, accreditatie en de CGR. Hoe zijn de regels?.....	8
<b>Werk in uitvoering</b>	
The BAT trial: Oproep .....	9
<b>Commissies, secties en werkgroepen</b>	
Rapportage Projectgroep DBC NVALT,.....	10
Sectie VvAwT .....	12
Verslag Studiedagen .....	12
<b>Nascholing</b>	
IMMUNE RESPONSE TO EXERCISE IN PATIENTS WITH COPD .....	15
<i>Samenvatting proefschrift Hanneke van Helvoort (1 november 2006)</i> .....	15
Achtergronden van herziene GINA en ARIA richtlijnen .....	19
<b>PulmoPen</b>	
Gaan We zo door? .....	27
<b>Ingezonden</b>	
Implementatie van een sneldiagnostiek programma bij een afwijkende thoraxfoto .....	28
De NVALT als meeting point voor clinicus en onderzoeker. ....	33
'Tuberculosis and Non-Tuberculosis Mycobacterial Disease' .....	34
<i>Topics, Borstel, 10-12 december 2006</i> .....	34
Vera Bonta Prijs .....	36
TOPICS:.....	37
Non-Invasieve Beademing Leeds, .....	37
Afscheidsymposium van Jaap Klein .....	38
Tracheatumoren in Nederland .....	39
ACCP International Physicians Mentoring Program 2006.....	46
Ergometrie cursus voor longartsen .....	48
"Asthma: Pharmacology and Clinical Aspects " .....	49
<b>Personalia</b>	
Kandidaat-leden .....	51

## Ten geleide

Met “terwijl het land gegeseld wordt door sneeuw en daardoor nog langere lange files, kondigen de sneeuwkllokjes het voorjaar al aan. Zal de Elfstedentocht dit jaar nog gereden kunnen worden?”, zo begon ik de Ten Geleide in maart vorig jaar. Op de dag dat ik deze Ten Geleide schrijf hebben we de sneeuwkllokjes al lang achter de rug en staat in mijn tuin een 80 jaar oude peer op uitlopen. Waar zijn de zekerheden uit mijn jeugd, toen recht nog recht was en ..., het voorjaarsnummer van 2007.

Het programma van de komende wetenschappelijke vergadering op 20 april vervult uw wetenschappelijk secretaris met trots. Twee chirurgische gasten, collega Jutte, orthopedisch chirurg, als spreker in de themasessie over de behandeling van werveltuberculose en collega Siebenga, longchirurg, die ons deelgenoot zal maken van zijn ervaringen met het verrichten van een lobectomie via het knoopsgat van de thoracoscoop. In de serie “Wetenschappelijk onderzoek in Nederland” niemand minder dan professor Dirkje Postma met twee van haar jonge onderzoekers. “Van astma naar COPD en terug in Groningen” luidt de intrigerende titel van haar voordracht. Ik roep u allen, namens het bestuur, op te komen op 20 april. We hopen daarbij dat onze veel geprezen opleiders ook alle arts-assistenten in de gelegenheid zullen stellen deze vergadering te bezoeken.

Deze editie van PulmoScript staat vol met bewijzen dat onze vereniging weliswaar bijna een eeuw bestaat, maar als nooit tevoren bruist van vitaliteit en kwaliteit. Zonder iemand te kort te willen doen ... In het kader van ‘best practice’, “Implementatie van een sneldiagnostiek programma bij een afwijkende thoraxfoto” vanuit Rotterdam. In de rubriek ‘Nascholing’ worden de achtergronden bij de recente herziening van een tweetal internationale astma richtlijnen besproken door de collega’s Diamant en Dekhuijzen. Graag ook uw aandacht voor het fraaie artikel over tracheatumoren dat, als uitgebreid verslag van hun presentatie op de afgelopen wetenschappelijke vergadering, is ingezonden door de collega’s Van der Heijden, Honings, Verhagen en Marres.

Samenvatting van het proefschrift van Hanneke van Helvoort van de Radboud Universiteit in Nijmegen. Hanneke bestudeerde de systemische respons van het immuunsysteem in patiënten met COPD. Studies gericht op systemische ontsteking en oxidatieve stress. Zelfs in stabiele patiënten blijken verhoogde concentraties van ontstekingsmediatoren aantoonbaar. In patiënten met aanwijzingen voor verlies aan spiermassa en –functie, bleken deze mediators nog sterker verhoogd. Prachtig Nederlands onderzoek en hoewel na het onderzoek nog veel vragen onbeantwoord zijn gebleven, staat wel vast dat zelfs COPD niet alleen een longziekte is ... “Gaan we zo door?” vraagt mede daarom Piet Postmus. Veel longziekten hebben zich ‘ontwikkeld’ tot algemeen interne aandoeningen met een op de voorgrond staande longparticipatie. De discussie die hij aangaat slaat de spijker op de kop. Moeten we ons nader aansluiten bij het moedervak of doorgaan als solisten. Als we kiezen voor dat laatste zullen we in de zeer nabije toekomst ons bestaansrecht ondubbelzinnig moeten bewijzen. Het recent rondgestuurde (concept) beleidsplan van het bestuur en de activiteiten vanuit de Raad voor het wetenschapsbeleid om het onderzoek in Nederland beter te structureren zijn hiervoor mijns inziens voorwaardelijk.

Verslagen van symposia en nascholingen in binnen- en buitenland en de congresagenda completeren als vanouds deze editie van PulmoScript.

Onder dankzegging aan diegenen die hebben bijgedragen aan het tot stand komen van deze PulmoScript wens ik u veel leesplezier.

Paul Bresser, wetenschappelijk secretaris

## Van de bestuurstafel

De lente is dit jaar vroeg begonnen: bijna een maand eerder dan gewoonlijk. Zo zijn ook wij vroeg begonnen met nieuwe plannen en activiteiten. Het bestuur is druk in de weer om onze vereniging voor te bereiden op de toekomst.

Een van de belangrijkste dingen waar wij ons nu mee bezighouden is het concept beleidsplan voor 2007-2010. Aanleiding hiertoe is de sterke toename van beleidsmatige vragen die op het bestuur, de secties, commissies, werkgroepen en het verenigingsbureau afkomen. Dit heeft te maken met turbulente ontwikkelingen zoals de invoering van de Zorgverzekeringswet, de invoering van DBC's, de inhoudelijke en financiële ontwikkelingen op het gebied van het beleid van de wetenschappelijke verenigingen. Deze vraagstukken staan niet meer in verhouding tot de hiervoor beschikbare tijd en deskundigheid. Om de immateriële en materiële belangen van de longgeneeskunde en longartsen in de toekomst goed te kunnen behartigen is een professionalisering van de vereniging noodzakelijk. De tijd van "liefdewerk – oud papier" ligt inmiddels ver achter ons.

Bij professionalisering denkt het bestuur aan een combinatie van een of meer van de volgende maatregelen: 1) bezoldiging van bestuursleden of andere leden die zeer veel tijd aan de vereniging besteden, 2) versterking van het verenigingsbureau, 3) samenwerken met andere deskundige partijen die vergelijkbare belangen behartigen, 4) indien nodig externe deskundigen voor advies inhuren, 5) sommige beleidsdossiers aan andere partijen overlaten. Er zijn hierbij in grote lijnen vier beleidsgebieden te onderscheiden: kwaliteitsbeleid, wetenschappelijk onderzoek, belangenbehartiging en tot slot overleg- en aanspreekpunt. Het beleidsgebied "kwaliteit" omvat bij voorbeeld: opleiding van aios, nascholing, richtlijnen, indicatoren, visitaties, complicatie registratie en patiëntenbeleid (informatie, voorlichting etc). Zo heeft elk beleidsgebied vele onderwerpen die onze aandacht behoeven. Het gaat te ver om hier nu dieper op in te gaan. U zult begrijpen dat dit conceptbeleidsplan omvangrijk is geworden en dat er keuzes gemaakt moeten worden. Aan deze keuzes hangt ook een financieel plaatje waarover gediscussieerd moet worden. Duidelijk is dat de contributie omhoog zal gaan, mede afhankelijk van de keuzes die de leden samen met het bestuur nemen. De rol en invloed van onze sponsors zal ook in deze discussie moeten worden betrokken. Het bestuur zal hiervoor een buitengewone ledenvergadering beleggen om de consequenties van deze keuzes met u te bespreken. We rekenen nu alvast op uw komst en actieve bijdrage.

Hoe externe ondersteuning effectief kan zijn, kunt u zien aan de projectgroep DBC van de NVALT. Door professionele hulp in te roepen kunnen onze longartsen zich bezighouden met zaken waar zij verstand van hebben. Zij worden verlost van tijdrovende logistieke en organisatorische zaken die hen uit handen worden genomen. Op deze manier hebben we dit probleem in goede banen kunnen leiden.

Inmiddels is er een flinke vooruitgang geboekt met de organisatie van de NVALT-studies. Er komt een nieuw en juridisch goed doortimmerd plan. Taken, bevoegdheden en verantwoordelijkheden zijn hierin duidelijk beschreven. Dit plan is oorspronkelijk gemaakt om de werkgroep oncologie te ondersteunen bij het verrichten van de NVALT- (multicentre) studies. Deze opzet kan later zeker ook voor andere NVALT initiatieven worden gebruikt. Op deze manier hopen wij het collectief doen van onderzoek te bevorderen, bij voorkeur onder de vlag van de werkgroepen. Een ding is duidelijk: het is een tijd van grote veranderingen buiten en binnen onze vereniging. Het kan niet vaak genoeg gezegd worden dat uw inbreng en deelname aan de huishoudelijke vergadering en andere discussie momenten absoluut noodzakelijk is.

Met vriendelijke groet, namens het bestuur van de NVALT  
Frank van den Elshout, Voorzitter

# **Agenda ledenvergadering NVALT**

**Vrijdag 20 april 2007**  
**Prins Claus Congresszaal, jaarbeurs te Utrecht**

let op: locatie Hallencomplex- 1<sup>e</sup> etage

U bent bereikbaar via telefoonnummer 030 - 2955911

## **Huishoudelijke vergadering (15.30- 17.00 uur)**

1. Opening
2. Notulen vergadering 6 oktober 2006 (zie PulmoScript nr 4 -2006 pag. 7 e.v.)
3. Mededelingen vanuit het Bestuur
4. Mededelingen vanuit de Commissie Beroepsbelangen  
DBC's en overige mededelingen
5. Mededelingen vanuit het Concilium
6. Mededelingen Commissie Richtlijnen
7. Mededelingen Commissie Visitatie
8. Mededelingen vanuit de Nederlandse Longstichting
9. Financieel verslag 2006 en begroting 2007
10. Accorderen richtlijn "Respiratoire Allergie"
11. Structuur NVALT-studies (zie voor toelichting [www.nvalt.nl](http://www.nvalt.nl))
12. Verkiezingen:
  - a. Bestuur**

Dr. F.J.J. van den Elshout wordt als voorzitter opgevolgd door dr. P.J. Wijkstra, dr. van den Elshout blijft in het Bestuur als past-president.  
Dr. J.M. Rooyackers treedt af, hij wordt opgevolgd als secretaris door dr. H.J. Pennings
  - b. Concilium**

De zittingstermijn van dr. G.J. Wesseling is verstreken, hij stelt zich herkiesbaar.
  - c. Commissie Beroepsbelangen**

In de commissie wordt drs. J.L.M. van Helmond benoemd.
  - c. Commissie Cursorisch Onderwijs**

De zittingstermijn van prof. dr. E.F. Smit is verstreken, hij stelt zich herkiesbaar
  - d. Commissie Richtlijnen**

De zittingstermijn van dr. R.H.H. van Balkom is verstreken, hij stelt zich niet herkiesbaar.
  - e. Commissie Visitatie Longziekten**

De maximale zittingstermijn van dr N. J.M. Cox is verstreken, hij zal nog één jaar als lid van de commissie aanblijven. De maximale zittingstermijn van drs. P.F.J.M. van Boxel is verstreken.  
In de commissie worden tevens benoemd dr. K.W. van Kralingen en drs. Th. Macken
- Tegenkandidaten kunnen tot een week voor de vergadering worden aangemeld bij het secretariaat.
13. Voorstellen kandidaat-leden (zie pag. )
14. Wat verder ter tafel komt en rondvraag
15. Sluiting

## Wetenschappelijk programma

- 08.30 uur *ontvangst*
- 09.15 uur P. Lee, G. Sutedja, VUmc, Amsterdam  
**10 years squamous carcinogenesis**
- 09.30 uur Thema sessie: Werveltuberculose anno 2007  
  
P.C. Jutte, orthopedisch chirurg, UMCG, Groningen  
**Chirurgische aspecten van werveltuberculose**  
  
R. van Altena, Beatrixoord, Haren  
**Medicamenteuze behandeling van werveltuberculose**
- 10.30 uur *Pauze (bezoek aan expositie)*
- 11.00 uur P.J. Wijkstra, UMCG, Groningen  
**Nachtelijke ademhalingsondersteuning bij COPD: Een prospectief onderzoek namens de Nederlandse centra voor thuisbeademing**
- 11.20 uur I. Kruvokuca, J-W.J. Lammers, UMCU, Utrecht  
**Thoracale actinomycose: een vergeten infectie?**
- 11.45 uur Uitreiking Vera Bonte Prijs  
**Korte presentatie door de winnaar**
- 12.15 uur *lunch (bezoek aan expositie)*
- 13.15 uur J. Siebenga, longchirurg, Atrium MC, Heerlen  
**Lobectomie via een knoopsgat ...**
- 13.30 uur "Wetenschappelijk onderzoek in Nederland"  
  
D.S. Postma, UMCG, Groningen  
**Van astma naar COPD en terug in Groningen**  
  
J. Cohen, UMCG, Groningen  
G. Koppelman, UMCG, Groningen  
**Huidige projecten ...**
- 15.00 uur *pauze (bezoek aan expositie)*
- 15.30 uur Huishoudelijke vergadering
- 17.00 uur Afsluiting met borrel en hapje

## **Toelichting op voorstel voor nieuwe organisatiestructuur NVALT studies**

De werkgroep oncologie van de NVALT is in 2000 begonnen met een strategie om de kwaliteit van zorg in de longartsenpraktijken te verbeteren door gezamenlijk praktijkgerichte studies te doen. Naast de wetenschappelijke resultaten is er grote vooruitgang geboekt in de samenwerking tussen longartsenpraktijken in Nederland. De kwaliteit van onderzoek en daarmee samenhangend de oncologiepraktijk van longartsen is op een hoger plan gekomen. Er wordt met enthousiasme deelgenomen aan de studies en het succes van de NVALT studies kan worden afgemeten aan het feit dat binnenkort de NVALT-8 studie zal starten. Deze werkwijze van de werkgroep oncologie kan als voorbeeld dienen voor andere werkgroepen om klinisch wetenschappelijk onderzoek door longartsenpraktijken willen opzetten.

Hoewel de NVALT studies succesvol verlopen kwamen er na verloop van tijd toch enige onvolkomenheden in de organisatiestructuur aan het licht.

Ten eerste werden de financiële transacties via een bankrekening van de Nederlandse Longstichting (NLS) verricht. Hiervoor was gekozen in een periode waarin werd gedacht dat de NLS een belangrijke rol zou gaan spelen bij de wetenschappelijke activiteiten van de NVALT. De NLS heeft zich echter in een andere richting ontwikkeld. Het gevolg hiervan was echter dat de NVALT niet meer officieel het beheer had over de financiën van de NVALT studies. Dit is opgelost doordat, na toestemming van het bestuur van de NLS, de betreffende bankrekening weer onder beheer van de NVALT is gebracht.

Verder bleek dat door de werkgroep contracten werden getekend met de sponsors van de studies. De werkgroepen van de NVALT bezitten echter geen rechtspersoonlijkheid en zijn niet bevoegd om overeenkomsten namens de NVALT af te sluiten.

Deze constatering heeft het bestuur doen besluiten om mr. H. Delleman van Du Roi Accountants en Belastingadviseurs te vragen om de structuur van de NVALT studies te beoordelen. Delleman stelde vast dat er risico's werden gelopen op fiscaal gebied en dat het niet duidelijk was wie in feite juridisch bevoegd en aansprakelijk is voor de verplichtingen en aansprakelijkheden die eventueel met een studie zouden kunnen samenhangen. Het bestuur heeft Delleman toen verzocht om te adviseren over het inrichten van een structuur waarmee op verantwoorde wijze medisch wetenschappelijk onderzoek uitgevoerd kan worden, de taken en verantwoordelijkheden afgebakend zijn en de risico's beperkt zijn. Voor het opstellen van dit advies heeft Delleman voor specifieke juridische zaken gebruik gemaakt van de diensten van mr. J. Wolfs van Wolfs Advocaten. Hierbij zijn het bestuur en prof. dr. H.J.M. Groen zeer actief geweest om Delleman en Wolfs van de juiste informatie te voorzien. Een door Delleman opgestelde notitie over een nieuwe structuur voor de NVALT studies is voor een second opinion voorgelegd aan mr. E.B. van Veen, een gezondheidsrechtjurist van Medlawconsult. Zijn commentaar, vooral met betrekking tot gezondheidsrechtelijke aspecten, is gebruikt bij opstellen van het huidige voorstel voor de nieuwe structuur.

De voorgestelde nieuwe organisatiestructuur voor de NVALT studies is als volgt. Er worden twee nieuwe stichtingen opgericht. Een Stichting NVALT Studies en een Stichting Beheer Derdengelden NVALT Studies.

De Stichting NVALT Studies zal als verrichter optreden in de zin van de Wet medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMOM) ten behoeve van het door (werkgroep)leden van de NVALT geïnitieerde onderzoek. De Stichting NVALT Studies sluit voor elke studie een samenwerkingsovereenkomst met de onderzoekers die aan de studie deelnemen. In deze overeenkomst zijn de taken en verantwoordelijkheden van de stichting en van de onderzoeker in het kader van het bedoelde onderzoek omschreven. Er is hiervoor een model samenwerkingsovereenkomst opgesteld. Het in samenwerking nastreven van het doel van de overeenkomst leidt in beginsel niet tot de gezagsverhouding tussen de stichting en de onderzoeker. Op de vergoeding die in het kader van het onderzoek aan de

onderzoeker worden toegekend, worden door de stichting derhalve geen loonheffing of sociale premies ingehouden. Voor de BTW-plichtige onderzoekers geldt dat deelname aan een studie niet kwalificeert als een voor de omzetbelasting vrijgestelde prestatie. Er zal nog wel worden getracht om met de belastingdienst een ruling te treffen op grond waarvan er in het geheel geen BTW op het onderzoek geheven hoeft te worden. De Stichting NVALT Studies kan ook overeenkomsten sluiten met bijvoorbeeld farmaceutische bedrijven voor sponsoring van onderzoek. Ook hier is omzetbelasting van toepassing.

Ten aanzien van de geldstromen is voorgesteld om daarvoor een Stichting Beheer Derdengelden NVALT-Studies in het leven te roepen. Het juridische voordeel van deze stichting is dat de binnen deze stichting aanwezige geldmiddelen niet kunnen worden aangesproken voor claims of schulden die bij de Stichting NVALT studies zouden kunnen voorkomen. Aangezien het mogelijk is dat er tegelijkertijd meerdere studies worden verricht, moet voorkomen worden dat een tekort van de Stichting NVALT Studies of een tekort binnen een bepaalde studie gedekt wordt met middelen van andere studies. Door de geldstromen van de sponsors naar de onderzoekers via de Stichting Beheer Derdengelden NVALT Studies te geleiden, wordt dat voorkomen. Binnen de Stichting Beheer Derdengelden NVALT Studies kunnen de geldstromen gelabeld worden en bijgehouden worden welke middelen bij welke studie horen. Zo houdt iedere studie zijn eigen 'potje'. Daarnaast kan uit dit 'potje' ook de Stichting NVALT-Studies of NVALT/WSLT worden betaald voor eventuele aan het onderzoek geleverde bijdragen.

Het bestuur van de Stichting Beheer Derdengelden NVALT Studies kan gevormd worden door hetzelfde bestuur als de Stichting NVALT-Studies. In de statuten van de stichtingen kunnen kwaliteitseisen gesteld worden aan de bestuursleden. Ook is het mogelijk om het bestuur te onderwerpen aan een Raad van Toezicht, bijvoorbeeld afkomstig uit het bestuur van de NVALT. Deze mogelijkheden moeten nader worden uitgewerkt.

Het bestuur van de NVALT zal u op de komende ledenvergadering vragen om akkoord te gaan met deze voorgestelde nieuwe structuur van de NVALT studies zodat deze op een verantwoorde wijze voortgezet kunnen worden. Indien tot oprichting van de stichtingen wordt besloten kunnen eventuele lopende studies alsnog onder de hoede van deze stichtingen worden gebracht.

Ben Venmans, penningmeester

## **Nascholing, accreditatie en de CGR. Hoe zijn de regels?**

### **Achtergrond**

In het afgelopen jaar hebben er binnen de NVALT heftige discussies plaatsgevonden omtrent de gunstbetoning van farmaceutische bedrijven bij bepaalde cursussen en congressen. Het is daarom goed de wetten en regels hierover nader uiteen te zetten.

CGR: Code Geneesmiddelen Reclame

De Nederlandse regelgeving met betrekking tot geneesmiddelenreclame vindt zijn oorsprong in de uit 1992 stammende EU-Richtlijn inzake geneesmiddelenreclame (92/28). In 1994 is deze richtlijn als het Reclamebesluit Geneesmiddelen in de Nederlandse wetgeving geïmplementeerd. Parallel aan dit wetgevingstraject zijn alle bij de geneesmiddelenvoorziening betrokken partijen aan het werk gegaan om een vorm van zelfregulering op te zetten. Dit heeft geresulteerd in de totstandkoming van de Gedragscode Geneesmiddelenreclame".

De Gedragscode Geneesmiddelenreclame heeft betrekking op de reclame voor geneesmiddelen gericht op de beroepsbeoefenaren. In deze Gedragscode zijn onder meer specifieke bepalingen terug te vinden omtrent mondelinge, schriftelijke en audiovisuele geneesmiddelenreclame. Daarnaast worden ook regels beschreven omtrent de te hanteren gastvrijheid bij congressen, symposia en andere bijeenkomsten, de regeling van premies, geschenken en andere voordelen en eisen die worden gesteld aan bepaalde vormen van onderzoek" (bron [www.cgr.nl](http://www.cgr.nl)).

Het geven en ontvangen van geschenken staat in deze code beschreven evenals het verlenen en genieten van gastvrijheid. Belangrijk is te weten dat zowel de schenkende als de ontvangende partij beiden verantwoordelijk zijn en op hun gedrag juridisch kunnen worden aangesproken.

### **Nascholing en accreditatie.**

De medisch specialistische wetenschappelijke verenigingen kennen twee vormen van geaccrediteerd onderwijs/nascholing

- 1) op medisch-technisch gebied (vaak vakinhoudelijk of specialisme gerelateerd), die door de accreditatie commissies wordt beoordeeld, in ons geval de CAC (Commissie Accreditatie van de NVALT).
- 2) Op algemeen gebied, die centraal wordt beoordeeld door het accreditatie bureau medisch specialisten (AMBS), daartoe ingesteld door de KNMG. Om de logistiek van de accreditatie voor de verschillende wetenschappelijke verenigingen te stroomlijnen heeft de KNMG het GAIA-project opgezet. (Gemeenschappelijke Accreditatie Internet Applicatie).

In 2006 is er gediscussieerd over de rol van de CAC (van de NVALT) bij het toetsen of een cursus dan wel congres aan de CGR normen voldoet. In het kader van het GAIA-traject is binnen de KNMG hierover gediscussieerd, wat heeft geleid tot een algemene landelijke gedragsregel. Omdat de NVALT deelnemer is aan het GAIA zal de NVALT deze gedragsregels volgen.

### **Landelijke gedragsregels**

Het toetsen of een congres of cursus voldoet aan de CGR is *niet* een taak van de wetenschappelijke vereniging of diens accreditatie commissie. Deze CGR-toetsing vereist een juridische procedure en is de primaire verantwoordelijkheid van de organisator van het congres of de cursus. Daarnaast heeft de cursist of congresganger een individuele verantwoordelijkheid de CGR normen te respecteren en kan zich wettelijk nooit verschuilen



achter een organisator. De organisator en de cursist zijn hiermee beiden gehouden aan de wet. Bij twijfel zal men altijd een toetsing moeten prefereren.

### **Afspraken binnen de NVALT**

Een nascholing of congres wordt voor accreditatie aangeboden aan de CAC van de NVALT. De CAC vraagt een verklaring van de aanbieder van de bij- of nascholing, dat deze zich zal houden aan de Code Geneesmiddelen Reclame. De volgende mogelijkheden doen zich dan voor :

- 1) De organisator van een cursus verklaart schriftelijk dat de cursus aan de CGR normen voldoet *of* dat de CGR niet van toepassing is => de accreditatie aanvraag wordt verwerkt door CAC.
- 2) De organisator doet hierover geen uitspraak *of* geeft desgevraagd geen verklaring => de accreditatie aanvraag wordt niet verwerkt door de CAC.

Met deze verklaring ligt de verantwoordelijkheid daar waar deze hoort te liggen: bij organisator en de cursist en niet bij de wetenschappelijke vereniging. Deze wetenschappelijke vereniging kan, mag en moet alleen op inhoudelijke gronden oordelen over de accreditatie van het onderwijs.

Deze afspraken zullen zeker bijdragen aan de duidelijkheid hieromtrent.

Namens het Bestuur en de Accreditatie Commissie van de NVALT

Frank van den Elshout, voorzitter



### **The BAT trial: Oproep**

*Bronchiectasis and long term Azithromycin Treatment: a randomised placebo-controlled trial studying disease-modifying effects of immunomodulating treatment*

We zoeken enthousiaste klinieken die willen meedoen aan de studie bij patiënten met recidiverende luchtweginfecties bij bronchiëctasieën. De studie is in samenspraak met de werkgroep infectieziekten (WIZ) van de NVALT opgezet.

In deze placebo-gecontroleerde gerandomiseerde studie willen we onderzoeken wat de toegevoegde waarde is van azitromycine bij de genoemde patiëntencategorie. De studie duurt 1 jaar en we hebben ongeveer 80 evalueerbare patiënten nodig. De studie zal in het najaar van 2007 starten. De primaire uitkomstparameters zijn de afname van het aantal exacerbaties en de verbetering van de longfunctie.

Het belangrijkste inclusie criterium is dat patiënten in het voorafgaande jaar minimaal 4 luchtweginfecties hebben gehad die behandeld zijn met een antibioticum en/of corticosteroid kuur. Daarnaast mogen patiënten geen onderhoudsbehandeling met macroliden hebben gehad in het jaar voorafgaand aan de inclusie.

Wilt u meer informatie hebben of het studieprotocol ontvangen neem dan contact op met de studiecoördinator. Tevens kunt u zich bij een van de onderstaande personen opgeven voor de studie.

Wim Boersma, studiecoördinator 072-5484444 (w.boersma@mca.nl)

Casper de Graaff, 072-5484444 (c.graaff@mca.nl)

René Jonkers, 020 - 5663952 (r.e.jonkers@amc.uva.nl)

# Rapportage Projectgroep DBC NVALT,

## **Doelen**

Declarabel maken van alle patiëntgebonden activiteiten  
Vereenvoudiging van de typeringslijst  
Beperking van de administratieve lasten voor de longarts

## **Wat is er bereikt?**

De huidige stand van zaken met betrekking tot DBC's en longziekten is uitvoerig in kaart gebracht.

Er is een probleemanalyse gemaakt.

Naar aanleiding van deze probleemanalyse is een prioriteitenlijst opgesteld.

Er is een netwerk opgebouwd.

## **Prioriteitenlijst**

### 1. Declarabel maken van IC-activiteiten

Voorheen was er wel de mogelijkheid van registratie, maar niet van declaratie.

Met de NZA is overeengekomen dat per 1-1-2007 werkzaamheden van de longarts op de Intensive care gedeclareerd kunnen worden. Zorg voor IC-patiënten kan nu gedeclareerd worden middels een intercollegiaal consult of een reguliere zorg DBC. De regels, die hiervoor gelden zullen via de NVALT-website worden gecommuniceerd met de leden.

### 2. Declarabel maken van diagnostische of therapeutische activiteiten voor andere specialismen

Hierbij moet gedacht worden aan zaken als longfunctiebeoordelingen, bronchoscopieën, pleurapuncties en dergelijke. Er is een inventarisatie gemaakt hoe frequent dergelijke activiteiten voorkomen in DBC's van andere specialismen. DBC-onderhoud heeft op ons verzoek een eerste analyse gemaakt, die ons leert dat het om een substantieel aantal lijkt te gaan. Een en ander wordt nu uitgewerkt, waarbij wij het traject bij DBC-onderhoud en de NZA ingaan om opgenomen te worden in de DBC's van de desbetreffende specialismen.

### 3. Declarabel maken van activiteiten voor longchirurgie

Longchirurgische patiënten, die peri-operatief worden opgenomen op naam van de chirurg, zijn in ons DBC-systeem niet declarabel. Er is een voorstel uitgewerkt om bij alle voorkomende longchirurgie opgenomen te worden, analoog aan het onder punt 2. genoemde model.

### 4. Opwaardering honoraria reguliere DBC's in verband met introductie kort consult, afschaffen medebehandeling, exacerbatie/recidief

De tarieven van de reguliere DBC's zijn met terugwerkende kracht gecorrigeerd (vanaf 1-2-2006), hetgeen met name een voordeel oplevert bij de longartsen, die niet gedekt worden door een lumpsum, maar afhankelijk zijn van gedeclareerde DBC-omzet.

### 5. Casemix

Er is een brief verstuurd naar alle maatschappen/vakgroepen longziekten met het verzoek om te mogen beschikken over de DBC-data 2005. Een meerderheid heeft deze data ter beschikking gesteld. Met het bedrijf Casemix is een overeenkomst gesloten om deze data te analyseren. Op 7 februari a.s. vindt een eerste presentatie door Casemix plaats. Samen met de projectgroep zullen de data worden geïnterpreteerd, waarbij er uitspraken gedaan kunnen worden over landelijke DBC-aantallen, frequentieverdelingen, betrouwbaarheid van de registratie en dergelijke. Er komt op deze wijze veel stuurinformatie beschikbaar, aan de hand waarvan nieuw beleid kan worden gemaakt. Groot voordeel is ook dat wij in staat zullen zijn om individuele maatschappen/vakgroepen spiegelinformatie te geven, waarbij duidelijk wordt hoe men zich op diverse onderdelen verhoudt tot het landelijk gemiddelde.

## 6. Rondrekening

Inmiddels zijn de data van de rondrekening 2005 beschikbaar. De DBC-productie 2005 van de betrokken maatschappen/vakgroepen is vergeleken met registratie van gewerkte dagen in 2005 en data uit het tijdsbestedingsonderzoek. Hieruit blijkt dat de totale DBC-productie(in tijd) enkele procenten hoger uitvalt dan het aantal gewerkte uren. Tijdens een dagsessie heeft de projectgroep de normtijden van individuele DBC's naar beneden bijgesteld, op dusdanige wijze dat de totale productietijd juist valt binnen de vastgestelde bandbreedte. De systematiek en denkwijze die hierbij gevolgd is wordt separaat aan het bestuur ter goedkeuring voorgelegd.

## 7. Website

Op de NVALT website wordt regelmatig nieuwe informatie vermeld, die bruikbaar is voor de in DBC's geïnteresseerde longarts. Onder andere is er een Excel-file samengesteld met daarin alle DBC's met de bijbehorende tarieven en honoraria.

## 8. Stuurinformatie

Gewerkt wordt aan een model stuurinformatie. De bedoeling is dat er een format wordt opgesteld met datasets in de vorm van tabellen en grafieken, die een individuele maatschap/vakgroep bij zijn ziekenhuis kan opvragen. Dit standaardrapport geeft dan een goed overzicht van de DBC-productie in absolute zin, maar meer nog in de financiële bedrijfsvoering(heb ik mijn zaken op orde?).

## 9. Spoedeisende hulp DBC

Voorheen waren er verschillende diagnoseassen beschikbaar voor de SEH-DBC. Dit is teruggebracht tot één universele SEH-DBC met een honorarium dat op grond van middeling tot stand is gekomen. Door deze vereenvoudiging kan voortaan het invoeren van deze DBC's overgelaten worden aan het secretariaat.

## ***Voorstel continuatiefase***

In korte tijd is er door de projectgroep al veel bereikt. De positie van de longarts binnen de "DBC-wereld" is versterkt. Een aantal van bovengenoemde maatregelen leidt tot een significant financieel voordeel voor met name vrijgevestigde longartsen.

In de afgelopen periode is er een forse tijdsinvestering geweest van alle leden van de projectgroep. Alle leden zijn nu goed ingevoerd in de systematiek en bijbehorende problematiek. Het ontmantelen van de projectgroep zou een desinvestering betekenen. Aangezien er bovendien nog een aantal onderwerpen om verdere uitwerking vragen, is ons voorstel om deze groep nog 6 maanden(t/m juni 2007) intact te laten, onder de huidige condities. Het vastgestelde budget is hiervoor zeker toereikend. Ook in de periode hierop volgend lijkt het ons zinvol om de huidige groep intact te laten, waarbij het NVALT-bestuur waarschijnlijk inmiddels een honoreringssystematiek heeft ontwikkeld, die ook op de projectgroep van toepassing zal zijn. Het bestuur dient dan tevens een besluit te nemen in welk verband de projectgroep zal opereren: onder de beroepsbelangencommissie, direct onder het bestuur? Gaarne vernemen wij het standpunt van het bestuur.

Remco Djamin, namens de projectgroep DBC NVALT

## Sectie VvAwT

### Verslag Studiedagen

Op 12 januari 2007 begonnen de studiedagen van de VvAwT net als de laatste 2 jaar weer in Hotel Central in 's-Hertogenbosch met als titel "Diagnostiek en behandeling van tuberculose. Oog voor het kleine". De aanwezigen van het anderhalve dag durende congres werden welkom geheten door Wieneke Meijer-Veldman, de voorzitter van de VvAwT. Voor het eerst was een gedeelte van het programma ook voor specialisten buiten de NVALT/VvAwT geaccrediteerd, nl. voor kinderartsen.

Prof Dr. Martien Borgdorff, voorzitter van KNCV Tuberculosefonds (KNCV TF) beet het spits af (Rva: de eerste is per definitie degene die de/het spits afbijt). Hij schetste de situatie van de tuberculose in Nederland en erbuiten. In Nederland daalt sinds een aantal jaren weer het aantal tuberculosepatiënten na een forse stijging in de jaren '90. De VvAwT organiseert op 1 juni 2007 samen met KNCV TF een symposium waarin eliminatie van tuberculose uit Nederland als nieuw target centraal zal staan. In het buitenland wordt tegenwoordig naast de MDR-TB in toenemende mate ook XDR-TB gevonden (eXtensively Drug Resistant TB) die zeer moeilijk te behandelen is. Andere opvallende zaken in het buitenland zijn de tekortschietende TB bestrijding en toename van HIV/Aids in Oost-Europa en dat er na lange tijd weer een begin is gemaakt met TB prevalentie surveys. De WHO norm van minimaal 70% case detectie en 85% cure rate blijkt wereldwijd tegen de verwachting in niet overal te leiden tot een dalende incidentie van tuberculosepatiënten.

Na deze opening werd het programma vervolgd met een lezing over complicaties bij BCG blaasspoelingen door Gerben Bootsma, longarts in het Atrium ziekenhuis in Heerlen. BCG blaasspoelingen worden al langer gebruikt als behandeling van niet-invasieve blaascarcinomen (stadium Ta, T1, Ts) en blijkt daarbij superieur te zijn aan intravesicale chemotherapie ten koste van meer bijwerkingen die dosisafhankelijk zijn. Toevoegen van INH leidt niet tot minder bijwerkingen, bleek uit EORTC studies. Uiteindelijk zal ongeveer 2/3 van de mensen met deze vorm van kanker genezen zijn. Tumoren met ingroei in de blaaswand of verder moeten chirurgisch worden behandeld (vesectomie).

Al in de jaren '30 viel op dat door BCG immunostimulatie oprad en sommige tumoren zelfs verdwenen. In 1976 werd begonnen met intravesicale blaasspoelingen met BCG. Het blijkt niet uit te maken voor de effectiviteit welke BCG stam wordt gebruikt.

Mogelijke bijwerkingen zijn lokale reacties als immuungemedieerde cystitis maar ook systemische reacties (30%) als koorts. Ernstigere bijwerkingen als nierabces, prostatitis, epididymitis komen bij minder dan 1% voor. Bij prostaatbiopsieën wordt echter bij tot 40% van de patiënten granulomen gevonden, symptoomloos. Het effect van de BCG-spoeling komt door een immunoreactie dus enige bijwerkingen horen er bij. Een griepachtig beeld na de BCG-spoeling zou zelfs gunstig uitpakken. De behandeling van lichte bijwerkingen is symptomatisch. Bij de ernstigere bijwerkingen evt. behandeling met INH of een TBC behandeling (zonder Pyrazinamide vanwege primaire resistentie) en staken van de BCG spoelingen. Mensen met koorts die niet binnen 12 uur voorbij gaat moeten worden opgenomen, starten met INH en mogen geen BCG meer krijgen. De mortaliteit van de BCG blaasspoeling is 1:12.500 tegenover 1:50 miljoen voor de BCG vaccinatie.

De lezing werd geïllustreerd met casuïstiek van werveltuberculose van Peter Kouw (GGD Amsterdam) en Richard van Altena (Beatrixoord Haren) met vooraf weer enige theorie: Wat is er aan de hand bij een complicatie van een BCG? Is het een infectie, een pathogeen of een paradoxale immunoreactie? Hoe moet je een infectie behandelen en met hoeveel middelen? Gezien het aantal bacteriën kan theoretisch worden uitgekomen met 1 middel, dus waarom zou je 3 of nog meer middelen geven? In veel gevallen gaat het om een paradoxale immunoreactie. Deze kan optreden bij tuberculose, bij BCG vaccinatie en ook bij BCG blaas instillatie. Een paradoxale reactie kan leiden tot een verergering van een bestaande afwijking of het ontstaan van nieuwe afwijkingen op een andere plaats. Complicaties zijn afhankelijk van de lokalisatie. Differentiaal diagnostisch kun je denken in

het geval van een tuberculosebehandeling aan slechte compliance, resistentie of een andere aandoening.

Een casus was van een 35 jarige vrouw met een positieve TB PCR uit een biopt van een teen. Na 4 weken behandeling ontstond een forse halsklier die nog 6 maanden pus heeft geproduceerd, de PCR was positief. In een dergelijk geval kun je wachten of de kweek positief wordt.

Een 2e casus ging over een man die tijdens TB behandeling opeens loop- en spraakstoornissen ontwikkelde. Een CT liet meerdere afwijkingen intracerebraal zien. Na starten van hoge doses steroïden waren de problemen in enkele dagen (!) nagenoeg verdwenen, ook was de CT (enkele weken later) nagenoeg genormaliseerd. Hierna volgden vragen over deze 2 lezingen over BCG, zoals of het een probleem is als iemand na 6 maanden nog een positieve urinekweek van *M. bovis* BCG heeft. Het juiste antwoord is dat dit geen probleem is zolang er geen klachten zijn.

Het programma werd voortgezet met een lezing over werveltuberculose door Paul Jutte, orthopedisch chirurg en gepromoveerd op skelettuberculose in het UMC Groningen. Uit de Nederlandse TB registratie blijkt dat er ca. 70 tuberculose patiënten per jaar zijn met een lokalisatie in het skelet. Ongeveer de helft is thoracaal gelokaliseerd. Er is een grote doctor delay voor de diagnose wordt gesteld. Skelet tuberculose wordt relatief steeds vaker bij niet-Nederlanders met tuberculose gevonden: 4.1% tov 2.7% bij de Nederlanders. HIV is geen risicofactor voor skelet TBC. Bij 1 op de 7 skelet tuberculosepatiënten is ook een pulmonale lokalisatie. Een thoraxfoto sluit skelet tuberculose dus meestal niet uit. Er zijn overigens pas foto-afwijkingen zichtbaar bij 30-40% botverlies waarbij tuberculose vaak voor iets anders wordt aangezien. Ongeveer 40-70% is kweek positief.

Wanneer moet worden geopereerd? Het is waarschijnlijk wel zinvol om grote abcessen te draineren omdat de tuberculostatica (behalve Isoniazide) er niet goed in doordringen. Bij thoracale wervellokalisaties bij patiënten boven de 15 jaar met een kyfose < 40 graden kan doorgaans conservatief worden behandeld.

Het middagprogramma werd geopend door Charles Obihara, kinderarts in het St. Elisabeth ziekenhuis Tilburg.

Hij begon met een casus van een adoptiekind bij wie een thoraxfoto werd aangevraagd op de nieuwe Nederlandse naam in plaats van de oorspronkelijk Ethiopische naam en er werd niet vermeld dat het om adoptiescreening ging. Op de foto was een hilus wat vergroot maar er werd geen actie op ondernomen. Na 7 jaar had dit kind caverneuze longtuberculose. De kinderarts had kreeg open longtuberculose.

Van de tuberculose in de wereld komt ongeveer 11% bij kinderen voor. Na besmetting treedt bij kinderen vaker dan bij volwassenen actieve tuberculose op. De symptomen zijn ook specifieker. Diagnostiek is ook lastiger. In studies die zijn gedaan tussen 1920 en 1950 is goed te zien wat het natuurlijk beloop is van tuberculose bij kinderen omdat er nog geen behandeling bestond. Een manco is dat er nog geen goede case definitie was. De grootste risicofactor voor infectie van tuberculose bij kinderen was een contact met besmettelijke ZN positieve TB patiënt. In landen met een lage TB incidentie gaat het meestal om iemand uit de nabije omgeving, in landen met een hoge TB incidentie kan het iedereen zijn behalve in de eerste 2 levensjaren waar het ook vooral TB patiënten uit de omgeving zijn die deze jonge kinderen besmetten. Andere risicofactoren voor infectie zijn intensiteit en duur van het contact.

Van infectie naar ziekte: uit oude studies blijkt dat eerst de proliferatiefase optreedt met evt. Erythema nodosum en een Ghon-complex. In de 2e fase, de incubatiefase (2-4 maanden), dissemineert de tuberculosebacterie. Vooral kinderen jonger dan 2 jaar lopen hier risico op meningitis en miliaire tuberculose. In fase 3 (3-8 maanden), worden lymfklierafwijkingen gezien en bij oudere kinderen mogelijk pleurale effusies. Vanaf ca. 10 jaar kunnen kinderen een adult-type tuberculose krijgen. Bij volwassenen HIV-positieven lijkt de presentatie van tuberculose op die van kinderen van ongeveer 2 jaar.

Bij kinderen blijkt dat 50-60% een passagere lymfkliervergroting krijgt bij TB infectie zonder dat ze actieve TB gaan krijgen. Bij kinderen in Kaapstad – Zuid-Afrika met actieve TB is achteraf aan de ouders gevraagd naar symptomen. Een goede positief voorspellende waarde hebben moeheid, hoesten of een wheeze langer dan 2 weken, 'failure to thrive' in de laatste 3 maanden voor diagnose. Minder sterk gecorreleerd was koorts of thoracale pijn. Niet gecorreleerd met tuberculose bij kinderen was nachtzweeten.

Vormen van tuberculose naar leeftijd: vooral tot 2 jaar wordt relatief vaak miliaire TB gezien, tussen 5 en 10 jaar wordt minder TB gezien, de incidentie neemt weer toe in de puberteit. Reden onbekend.

Bij de diagnostiek van tuberculose kwamen de mantoux, foto, T-cel gemedieerde testen zoals Quantiferon, kweek en PCR aan bod. In Zuid-Afrika bleek dat het aanprikken van lymfklieren bij kinderen niet tot fistels zou leiden. Verder werd nog de behandeling van TB besproken bij kinderen die ongeveer gelijk is aan de volwassen behandeling. De Amerikaanse richtlijnen wijken hiervan af.

Aansluitend aan de presentatie over kindertuberculose volgde een serie van ca. 15 thoraxfoto's van kinderen waarbij commentaar werd geleverd door (kinder)radioloog F. Bröker van de Gelre ziekenhuizen en Charles Obihara: Tegenwoordig maakt het gezien de grote foto-film afstand niet meer uit of je een AP- of PA-opname maakt. Opvallend is dat veel foto's kwalitatief niet goed waren (asymmetrie, niet alles afgebeeld en/of scheef ingeschoten). Het belangrijkste is dat je een goede röntgenlaborant hebt. In dit digitale tijdperk kunnen foto's een verschillende grootte hebben, je kunt dus niet meer betrouwbaar zien hoe groot een kind is - zoals vroeger - toen een thorax 1-op-1 op de film werd afgebeeld. Aan bod kwamen valkuilen bij het beoordelen van de foto's zoals de thymus die zowel links als rechts kan zitten bij kinderen tot een jaar of 4 en waarvan de vorm zich aanpast aan de ruimte in de omgeving. Bekend zijn het sail-sign, het wave-sign en het spinnaker-sign van de thymus. Mbv een echo is een thymus makkelijk te onderscheiden van ander weefsel in de thorax. Verder kwamen ondermeer segment en kwab-atelectases en andere afwijkingen aan bod.

De Algemene Ledenvergadering van de VvAwT gehouden (zie notulen op NVALT website, sectie VvAwT) werd gevolgd door een bezoek aan het Noord-Brabants Museum voor de schilderijen van Jeroen Bosch. Helaas hangt in dit museum geen enkel schilderij van Jeroen Bosch zelf. Maar daarvoor in de plaats werd door een zeer enthousiaste gids diaprojecties van zijn werken besproken. In het kader van het komende Jeroen Bosch jaar wordt geprobeerd om de schilderijen terug te halen naar 's-Hertogenbosch die in vroeger eeuwen waren meegenomen door buitenlanders, zoals door de Spanjaarden tijdens de 80-jarige oorlog. Na dit culturele intermezzo volgde vanaf 21.00 het diner. Na een lange gezellige avond - al dan niet doorgebracht in de Brabantse Horeca - schoven we de volgende ochtend aan bij de vervolgsessies.

Zaterdagochtend begon om 9.30 een voordracht van Wiel de Lange (UMC Nijmegen, Dekkerswald) over de pas aangenomen richtlijn van de Nederlandse Vereniging van Medisch Microbiologen over Laboratoriumdiagnostiek en tuberculose. Het werd duidelijk dat het een compromisstuk is met niet-bindende regels waarvan met reden mag worden afgeweken. De kweek is nog steeds de gouden standaard en moet op een vloeibaar en vast medium worden ingezet. Binnen 8-16 dagen kan een uitslag worden verwacht uit de MGIT of Bactec.

Op sputum wordt een PCR gedaan waarbij de doorlooptijd <30 dagen is.

Voor de diagnostiek van een TB pleuritis wordt een pleurabiopie genomen, eventueel via thoracoscopie. Als een BAL of sputum niet mogelijk is, kan een nuchtere maaginhoud worden ingezet.

Urinekweken worden 3 maal ingezet. Meningitis: tot 5 dagen na start van de behandeling kan nog gekweekt worden maar TB meningitis kan zo niet worden uitgesloten.

Na de richtlijnen volgde de voordracht van dermatoloog Pavel over INH en bijwerkingen van de huid. Zelf had hij nog nooit een dergelijke reactie gezien, dus we kregen een literatuuroverzicht voorgeschoteld. INH synthese begon al in 1912, uit Niacine (Vitamine B3). Door blokkade van de reactie tryptofaan naar nicotinaat kan INH een fototoxische reactie geven. De oorzaak hiervoor is schade door zuurstofradicalen. Andere bijwerkingen zijn rash (wegdrukbaar maculair), erythrodermie, urticaria, pemphigoid of een lichenoïde geneesmiddelreactie.

Als laatste kwam oogtoxiciteit door Ethambutol aan bod. Deze laatste voordracht werd gegeven door Chris Mayland Nielsen (oogheekunde, UMC Nijmegen). Ethambutol kan leiden tot opticopathie dat nogal wat synoniemen heeft: toxische opticopathie, neuritis optica, neuritis retrobulbaris of opticus atrofie.

Wat vind je bij opticopathie? Symptomen zijn pijnloze visusdaling, centraal scotoom en verminderd kleurenzien. Bij onderzoek samengevat: "De patiënt ziet niks en de oogarts ziet niks". Aanvullend onderzoek als de VEP en VER laten trouwens wel afwijkingen zien. Ethambutol schade is dosis gerelateerd, onder de 15 mg/kg wordt het nog maar bij minder dan 1% van de patiënten gevonden. Bij 25 mg/kg al bij 6% en nog meer bij hogere doseringen. Het ontstaat meestal na 3-5 maanden therapie maar het kan al na gebruik van 1 week optreden. Bij vroege diagnose is de schade nog reversibel.

Wat is er al vastgelegd: De NVALT richtlijn volstaat met navragen van visus en kleuren zien met de opmerking dat bij klachten verwezen moet worden naar de oogarts. Het Farmacotherapeutisch Kompas zegt slechts dat ethambutol beter niet aan kinderen onder de 6 jaar kan worden gegeven.

Richtlijn voor de praktijk: informeer de patiënt over mogelijke bijwerkingen op het oog. Verwijzen bij geen normale visus vóór behandeling, geen veranderingen kunnen aangeven zoals bij jonge kinderen of slechtziende patiënten. Risicofactoren zijn leeftijd >60 jaar, ethambutoldosering >15 mg/kg en verminderde nierfunctie. Er is nog geen richtlijn van de Nederlandse oogartsen over oogcontroles bij gebruik van ethambutol.

Het laatste jaarlijks terugkerende onderdeel van het congres is de casuïstiek met discussie. Hierbij is vooral gesproken over IRIS (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome) bij HAART dat in ongeveer 15-36% van de HIV+ patiënten optreedt. Een heikel punt was dat een HIV+ patiënt ondanks adequate TB behandeling na maanden behandeling opnieuw ZN+ zou zijn geworden. De theorie hierachter blijft vooralsnog duister.

Al met al waren het weer leerzame dagen.

Erik Huisman, VvAwT

## **IMMUNE RESPONSE TO EXERCISE IN PATIENTS WITH COPD**

*Samenvatting proefschrift Hanneke van Helvoort (1 november 2006)*  
Radboud Universiteit Nijmegen Medisch Centrum

In de meest recente criteria van de American Thoracic Society en de European Respiratory Society wordt COPD gedefinieerd als niet geheel reversibele luchtweg obstructie met belangrijke systemische consequenties. Conventioneel werd de ernst van COPD gegradeerd aan de hand van de hoeveelheid lucht die in de eerste seconde kan worden uitgeademd (FEV<sub>1</sub>). Patiënten met COPD hebben echter een verscheidenheid aan klachten die niet in lijn zijn met de ernst van de luchtweg obstructie, zoals kortademigheid, afgenomen inspanningscapaciteit, pulmonale hypertensie, perifere spierzwakte, en ondervoeding. Verschillende studies hebben ook aangetoond dat de FEV<sub>1</sub> niet de enige determinant van mortaliteit is en andere factoren zijn inmiddels geïdentificeerd; hypoxemie, hypercapnie, loopafstand en BMI (body mass index). Graderen van COPD alleen op basis van FEV<sub>1</sub> reflecteert de klinische presentatie van de ziekte en de uiteindelijke prognose voor de patiënt

niet. Het concept van een enkele, globale marker heeft het voordeel van eenvoud en gemak, maar zal niet afdoende zijn in een multi-component ziekte als COPD. Additionele markers en uitkomstparameters zijn nodig om een meer omvattende en klinische belangrijke evaluatie mogelijk te kunnen maken en ook om een goede basis te vormen voor behandelingsbeslissingen. Opvallend is het stijgende aantal studies dat aanwezigheid van systemische abnormaliteiten bij COPD beschrijft. Deze systemische component bij COPD is uitermate belangrijk, omdat het een van de doelen voor nieuwe therapeutische interventies zou kunnen worden met effect op uitkomstmaten anders dan longfunctie. Huidige kennis van de pathobiologie van COPD suggereert een aantal potentiële kandidaten als markers voor systemische abnormaliteiten. De belangrijkste zijn de ontstekingscellen en hun producten, waarvan gedacht wordt dat ze de rol spelen bij weefselschade in patiënten met COPD. De studies in dit proefschrift zijn dan ook gericht op systemische ontsteking en oxidatieve stress (disbalans tussen oxidanten – ofwel vrije radicalen, en antioxidanten) in COPD. Overeenkomstig met andere auteurs, beschrijft dit proefschrift de aanwezigheid van chronische ontsteking en oxidatieve stress in stabiele patiënten met COPD. Vergeleken met gezonde controle patiënten, werden verhoogde plasma en serum concentraties ontstekingscellen en hun mediators (CRP, IL-6, IL-8) gevonden in patiënten met COPD, als ook verminderde antioxidant capaciteit en verhoogde oxidatie van eiwitten. De precieze betekenis van dit soort mediators is nog niet duidelijk, en zou wel eens multifactorieel kunnen zijn, maar zowel systemische ontsteking als oxidatieve stress worden meer en meer geassocieerd met verlies van spiermassa en spierdysfunctie in patiënten met COPD. Een van belangrijke aspecten uit dit proefschrift is het verschil in systemische ontsteking en oxidatieve stress tussen COPD patiënten met en zonder spiermassa verlies. De systemische effect zoals ze gevonden werden in COPD patiënten met een normale spiermassa, waren nog verder verhoogd in patiënten met spiermassa verlies. Correlaties werden gevonden tussen spiermassa verlies, spierdysfunctie en verschillende markers van systemische ontsteking en oxidatieve stress, duidend op een mogelijk causaal verband tussen ontsteking en oxidatieve stress enerzijds en spiermassa verlies and disfunctie anderzijds. Deze resultaten wekken meteen verschillende vragen op. Waar komen deze effecten vandaan? Zijn deze systemische markers een “spill-over” vanuit de longen, zijn het markers van systemische processen die schade veroorzaken in de longen, of zijn het markers van secundaire schade in andere organen (bijv. de spieren)? Een andere additionele en vaak terugkerende vraag is het onopgeloste probleem van oorzaak en gevolg (verhaal van het kip en het ei). Veroorzaken systemische ontsteking en oxidatieve stress spierafbraak of zijn ze het gevolg van spierafbraak? Het wordt gesuggereerd dat toegenomen concentraties cytokines een katabole reactie in weefsels kunnen veroorzaken; verminderde spieraanmaak en toegenomen eiwitafbraak. Ook vrije radicalen kunnen schadelijk zijn voor weefsels zoals de spieren doordat ze functionele en/of structurele veranderingen teweeg kunnen brengen. Onze onderzoeksgroep heeft inderdaad aangetoond dat de functie van contractiele eiwitten in het diafragma van patiënten met COPD verminderd is. Een interessante hypothese is dat systemische ontsteking en oxidatieve stress zouden bijdragen aan de verminderde spierfunctie van deze patiënten. Om deze vraag te kunnen beantwoorden, wordt ook de behoefte aan een andere groep systemische markers duidelijk. Indien het mogelijk zou zijn om specifieke markers voor eiwit schade (bijv. skeletspier troponine I), eiwit afbraak (bijv. geubiquitineerde eiwitten / proteasoom activiteit) en/of eiwit synthese systemisch te detecteren, zou het bestuderen van deze effecten makkelijker worden. Tevens zouden interventiestudies (bijvoorbeeld met proteasoomremmers) eenvoudiger worden als dergelijke uitkomsten systemisch gemeten zouden kunnen worden. Nu wordt naar een deel van deze processen gekeken middels het nemen van spierbiopten, hetgeen veel invasiever is. De andere kant van het kip en ei verhaal impliceert spiermassa verlies als oorzaak. Van inspanningsintolerantie bij patiënten met COPD is bekend dat het adaptatie aan een sedentaire levensstijl veroorzaakt, waardoor spiermassa en spierkracht verloren gaan en er sneller vermoeidheid optreedt. Hoewel sterke bewijzen ontbreken, zou afbraak van eiwitten



als gevolg van inactiviteit, het vrijkomen van bijvoorbeeld cytokines en ontstekingscellen uit de afgebroken spiercellen kunnen induceren. Als deze hypothese waar is, komen twee andere vragen op. Omdat de luchtweg obstructie van de patiënten met COPD in onze studie niet verschillend was tussen de patiënten met en zonder spiermassa verlies, is het onwaarschijnlijk dat dit heeft geresulteerd in minder inspanningstolerantie en dus meer inactiviteit in een van beide groepen. Waarom gaat bij de ene COPD patiënt dan wel en bij de andere geen spiermassa verloren? Verder is ook bekend dat training positieve effecten heeft op conditie, spierfunctie en spiermassa, maar dat de spierfysiologie vaak niet geheel terugkomt op het oude niveau. Daarom lijkt het waarschijnlijk dat ook andere mechanismen dan inactiviteit een rol spelen bij skelet spierdysfunctie bij COPD.

De mogelijke interactie tussen inspanningstolerantie, spiermassa verlies en disfunctie en systemische ontsteking en oxidatieve stress biedt ons de mogelijkheid om basale en klinische fysiologie aan elkaar te koppelen en de onderliggende mechanismen te bestuderen in patiënten met COPD. Uit de literatuur is bekend dat zware inspanning een typische immuunrespons veroorzaakt in gezonden, gekenmerkt door verschillende ontstekingscellen, hormonen, cytokines, neurale en hematologische factoren die effect kunnen hebben op weefsels en organen op afstand. Omdat patiënten met COPD al tekenen van systemische ontsteking en oxidatieve stress in rust vertonen, hypothetiseerden we dat inspanning deze mediators verder zou verhogen. Het grootste deel van dit proefschrift beschrijft de inspanningsgeïnduceerde systemische immuunrespons in patiënten met COPD.

Toegenomen ontsteking en oxidatieve stress als gevolg van inspanning zou schadelijk kunnen zijn voor weefsels. Vooral in patiënten met spiermassa verlies zou blootstelling aan deze effecten een rol kunnen spelen in de pathogenese en progressie van de ziekte. De studies in dit proefschrift lieten zien dat zowel zware als matig zware inspanning op de fiets een toegenomen systemische ontstekingsreactie veroorzaakte die niet of in mindere mate gezien werd bij gezonde personen en patiënten met COPD zonder spiermassa verlies. Gebaseerd op deze resultaten werd verondersteld dat activiteiten van het dagelijks leven, die bij patiënten met COPD geclassificeerd kunnen worden als matig zware inspanning, regelmatige blootstelling aan systemische ontstekingsreacties kunnen veroorzaken die mogelijk een rol kunnen spelen bij het spiermassa verlies. Een additionele studie liet inderdaad zien dat slechts 6 minuten lopen bij patiënten met COPD en spiermassa verlies eenzelfde systemische ontstekingsreactie kon veroorzaken als een maximale inspanning op de fiets. Deze bevindingen ondersteunen het idee dat vooral deze groep patiënten tijdens dagelijks leven bloot zou kunnen staan aan deze systemische reacties. Het meten van zulke systemische effecten tijdens traplopen, de afwas doen of de vloer dweilen kan deze hypothese bevestigen of verwerpen. Ook hier komt het belang van systemische markers voor eiwit afbraak naar voren om de link tussen spiermassa verlies en systemische effecten aan te tonen. Omdat spiermassa verlies gerelateerd is aan een slechte prognose, zou dit een belangrijke stap in de pathofysiologie van COPD kunnen betekenen.

Het presenteren van bovenstaande resultaten en speculeren over mogelijke consequenties van inspanningsgeïnduceerde systemische effecten op spieren, verbaast het publiek vaak. Een terechte vraag is of we inspanning voor patiënten met COPD dan zouden moeten afraden? Ten eerste laat dit proefschrift duidelijk zien dat er speciale aandacht zou moeten zijn voor subgroepen patiënten met COPD. Ten tweede is er geen direct bewijs van spiermassa verlies door inspanning. In tegendeel, in het licht van inactiviteit en deconditionering, verbetert inspanning juist de gezondheidsstatus van patiënten met COPD. Daarom zouden we geen inactiviteit willen aanbevelen ter voorkoming van systemische ontsteking, maar lijkt een andere manier van preventie van deze effecten nodig. Het vinden van systemische effecten van COPD heeft nieuwe mogelijkheden voor therapeutische interventies gecreëerd. Slechts beperkte data over de effecten van specifieke interventie van systemische ontsteking bij COPD zijn beschikbaar. Het is beschreven dat meervoudig onverzadigde vetzuren lokale en systemische cytokine productie kan moduleren. In een recent onderzoek met meervoudig onverzadigde vetzuren werd geen verlaging van systemische ontstekingsparameters bij patiënten met COPD gevonden.

Verscheidende farmacologische middelen met beschermende werking tegen hart- en vaatziekten hebben een reducerende werking op CRP. Binnen deze middelen zijn de bevindingen voor statines (cholesterol verlagende werking) het sterkst. De rol voor statines in de regulatie van systemische effecten en uitkomsten bij patiënten met COPD is nog niet onderzocht. Andere recente data suggereren dat geïnhalede corticosteroïden ook een rol kunnen spelen in de modulatie van systemische ontsteking bij COPD. Meer onderzoek in dit veld is nodig om deze data te bevestigen. Het idee van overloop van lokale ontsteking naar het systemische compartiment speelt een rol in deze hypothese. Naast ontstekingsremmende therapie, zouden ook specifieke antioxidanten aan kunnen grijpen op zowel de lokale als de systemische componenten van COPD. In het aandachtsgebied van de specifieke interventie van systemische effecten van COPD en de daarbij horende pathofysiologie van de ziekte, is ook het effect van zuurstof therapie onderzocht. Zuurstof therapie is een van de weinige behandelingen waar patiënten met COPD profijt van hebben. Echter, recent onderzoek liet zien dat zuurstof therapie een toename van ontsteking in uitgeademde lucht veroorzaakte. De volgende vraag was wat het effect van zuurstof op de systemische ontsteking in COPD zou zijn. In dit proefschrift werd aangetoond dat kortdurende zuurstof therapie geen effect had op de basale ontstekingsreactie bij patiënten met COPD. Maar, er werd ook gezien dat inspanningsgeïnduceerde oxidatieve stress voorkomen kon worden met zuurstof therapie tijdens de inspanning en dat ook de ontstekingsreactie hierdoor geremd kon worden. Remming van activatie van een van de ontstekingscellen (neutrofiel) en remming van de afbraak van ATP (een energiedrager) bleken betrokken bij deze effecten. Deze en toekomstige bevindingen zijn nodig om de mechanismen die ten grondslag liggen aan verbetering of gebrek aan verbetering van klinische uitkomsten and prognoses te kunnen verklaren.

Tot slot is COPD dus een complexe, multicomponent ziekte, die diverse pathofysiologische processen omvat met onderlinge interactie. Systemische ontsteking en oxidatieve stress zijn twee van die processen die vooral in een specifieke subgroep van patiënten met COPD belangrijk lijken. Verder onderzoek is nodig om de kip en het ei binnen de systemische effecten aan te kunnen wijzen. Dit zal er toe leiden dat nieuwe therapeutische opties, gebaseerd op mechanistische inzichten, ontwikkeld kunnen worden en uiteindelijk resulteren in een verbeterde behandeling, uitkomst en prognose voor patiënten met COPD.

#### **Verder Lezen**

*HAC van Helvoort, MHJ van de Pol, YF Heijdra, PNR Dekhuijzen. Systemic inflammatory response to exhaustive exercise in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Respir Med 2005;99(12):1555-1567*

*HAC van Helvoort, YF Heijdra, PNR Dekhuijzen. Systemic immunological response to exercise in patients with COPD. Respiration 2006;73:255-264*

*HAC van Helvoort, YF Heijdra, HMH Thijs, J Viña, GJA Wanten, PNR Dekhuijzen. Exercise-induced systemic effects in muscle-wasted patients with COPD. Med Sci Sports Exerc 2006;38(9):1543-1552*

*HAC van Helvoort, YF Heijdra, CC de Boer, ACP Swinkels, HMH Thijs, PNR Dekhuijzen. Six-Minute Walking-Induced Systemic Inflammation and Oxidative stress in Muscle-Wasted COPD Patients. Chest 2007 (February)*

*HAC van Helvoort, YF Heijdra, LMA Heunks, P Meijer, W Ruitenbeek, HMH Thijs, PNR Dekhuijzen. Supplemental oxygen prevents exercise-induced systemic oxidative stress in muscle-wasted patients with COPD. Am J Respir Crit Care Med 2006;173(10):1122-1129*

## Achtergronden van herziene GINA en ARIA richtlijnen

Mw dr Z. Diamant, longarts, Centre for Human Drug Research, Leiden  
Prof dr P.N.R. Dekhuijzen, longarts, Universitair Longcentrum Nijmegen

### Inleiding

Astma wordt getypeerd als 'heterogene aandoening, gekarakteriseerd door chronische luchtwegontsteking en daarmee samenhangende bronchiale hyperreactiviteit die bepalend is voor de mate cq. ernst van de klinische presentatie (periodieke symptomen met variabele longfunctie en exacerbaties)'.

Hoewel de inzichten in de relatie met genetische aanleg, omgevingsfactoren en comorbiditeiten de laatste jaren zijn toegenomen, blijft de pathogenese van astma grotendeels nog onopgehelderd. Naar schatting lijden momenteel ruim 300 miljoen mensen wereldwijd aan astma en de incidentie neemt nog steeds toe met name bij kinderen [1]. In 1993 werd Global Initiative for Asthma (GINA) opgericht, met als doel het wereldwijd introduceren van richtlijnen voor astma-management om zo de morbiditeit en mortaliteit tegen te gaan. In het in 1995 gepubliceerde NHLBI/WHO Workshop document werd hiertoe een classificatiesysteem geïntroduceerd waarin op basis van symptomen en longfunctie de ziekte-ernst (intermitterend-licht-matig-ernstig persisterend astma) werd gekoppeld aan een bepaalde farmacotherapeutische strategie volgens een vastomlijnd stappenplan. Echter, ondanks beschikbaarheid van effectieve ontstekingsremmers en in schril contrast met de door GINA opgestelde streefdoelen en richtlijnen, bleken onlangs nog vele miljoenen astmatici suboptimaal te zijn ingesteld [1-3].

Inmiddels is duidelijk geworden dat de oplossing niet per se gelegen is in het ontwikkelen van potentere geneesmiddelen, maar wellicht meer in het volgen van een andere (behandel)strategie. Conform nieuwe inzichten, wordt in de herziene GINA richtlijnen anno 2006 astmabehandeling niet meer gebaseerd op symptomen en longfunctieparameters maar op 'astmacontrole'. In dit verband komen ook comorbiditeiten zoals allergie meer onder de aandacht [4]. Deze paradigmaverschuiving maakt de weg vrij naar een geïndividualiseerde aanpak die in de nabije toekomst hopelijk zal leiden tot een overall beter astmamanagement.

### Heterogeniteit en astmafenotypen

Sinds langere tijd wordt de heterogeniteit van astma onderkend. Teneinde een beter inzicht te krijgen in de etiologie, beloop en respons op therapie werden verschillende classificatiesystemen geïntroduceerd. Hierbij worden astmasubtypen of -fenotypen onderscheiden op basis van: a) klinische manifestatie en pathofysiologie, b) triggers en c) luchtwegontstekingscomponenten [5]. Recente studies suggereren dat met name immunopathologische karakterisering van het fenotype kan bijdragen tot een effectievere behandeling van astmapatiënten [5,6].

### Klinische fenotypering

Van oudsher werden astmasubtypen onderscheiden op basis van klinische presentatie, ernst van symptomen en longfunctieparameters of respons op therapie. Zo behoren klinische omschrijvingen verwijzend naar symptomen (hoestvariant) of respons op therapie ('brittle'- en therapie-resistent astma) tot deze subcategorie [5].

Behandeling op basis van symptomen en longfunctie is echter niet afdoende effectief gebleken, daar deze parameters bij alle astmafenotypen kunnen variëren onafhankelijk van de aard en ernst van de onderliggende luchtwegontsteking [7,8].

Een andere klinische subcategorie verwijst naar de leeftijd waarop astma werd geconstateerd. Astma op jonge leeftijd is meestal geassocieerd met allergeensensibilisatie meestal in combinatie met een positieve familieanamnese voor allergische syndromen. Ondanks een langere duur is de 'early onset' astma veelal een homogener ziektebeeld en heeft over het algemeen een milder beloop dan de 'late onset' variant. Laatstgenoemd fenotype wordt gekenmerkt door een verscheidenheid aan etiologische factoren, waaronder

allergie, infectie, en deels onbekende factoren, en wordt hierdoor vaak nader getypeerd naar de klinische presentatie, aard van de stimulus en/of ontstekingscomponenten.

#### Fenotypering gebaseerd op uitlokkende stimuli

De indeling in 'extrinsiek' en 'intrinsiek' astma is wellicht de bekendste en werd in het begin van de vorige eeuw voorgesteld door Rackemann [9]. Hierin wordt onderscheid gemaakt tussen 'extrinsiek' (i.e. allergisch) versus 'intrinsiek' (niet-allergisch) astma. Naar analogie van muismodellen wordt allergeen-geïnduceerde luchtwegontsteking bij astma veelal omschreven als een T-helper 2 cellen-gedreven proces. Hierin worden tijdens de acute fase door IgE-getriggerde mestcellen verschillende ontstekings-mediators (vnl. histamine, prostaglandinen en leukotriënen) afgegeven, die tezamen de vroege allergische reactie induceren. In ongeveer 50% van de gevallen volgt hierop de late reactie, waarin eosinofiele granulocyten met hun ontstekingsproducten de hoofdrol spelen. In de luchtwegen leidt afgifte van ontstekingsmediators (basische proteïnen, leukotriënen, etc) tot bronchoconstrictie, chemotaxis van ontstekingscellen en allergeen-geïnduceerde bronchiale hyperreactiviteit, die tot enkele weken kan voortduren. Hoewel vroege(re) biopstudies de immunopathologische verschillen tussen allergisch en niet-allergisch astma niet konden bevestigen [10], pleiten uitkomsten van specifieke interventies met moderne therapieën, zoals immunotherapie en omalizumab (IgE antilichaam), wel degelijk voor afzonderlijke fenotypen [11].

Naast allergische sensibilisatie, zijn ook andere, exogene en endogene, uitlokkende stimuli voor astma gedefinieerd waaronder inspanning, medicamenten (o.a. aspirine- en NSAIDs), omgevingsirritantia (bijv. luchtverontreiniging, sigarettenrook, etc.), hormonale invloeden (o.a. menstruatie) en beroepsgerelateerde irritantia. De stimulus bepaalt hierbij de aard en de duur van de immunologische respons. Zo induceren bepaalde chemische irritantia, waaronder sigarettenrook, een influx van neutrofiële granulocyten en hun ontstekingsproducten in de luchtwegen waardoor oxidatieve stress ontstaat met als gevolg een (relatieve) resistentie voor inhalatiecorticosteroiden [12].

Bij inspannings-gerelateerd astma (EIA) wordt de vaak kortdurende bronchoconstrictie deels door fysieke (uitdroging) en deels door pro-inflammatoire stimuli geïnduceerd. Bij patiënten met een ernstiger inspanningsgerelateerde respons bleken naast geactiveerde mestcellen en hun afgifteproducten (voornamelijk histamine, leukotriënen en prostaglandine D<sub>2</sub>) ook eosinofiele granulocyten een rol te spelen [13]. Vooralsnog is onduidelijk of EIA een afzonderlijk fenotype is of een meer algemene manifestatie van bronchiale hyperreactiviteit bij astma. Wellicht dat ook hier nadere typering van ontstekingscomponenten en biomarkers uitkomst kan bieden.

Beroepsastma behelst diverse subtypes waarbij afhankelijk van de aard van de stimulus immunologische (soms IgE-gemedieerde) of niet-immunologische, 'rapid onset' reacties in de luchtwegen kunnen ontstaan [14]. Naast vermindering van de stimulus, dient adequate therapie zich ook hier te richten op de onderliggende luchtwegontsteking c.q. remodeling. Aspirine-overgevoelig astma (AIA) is een welomschreven fenotype dat in ca. 10% van vooral de 'late onset' astmatici wordt aangetroffen. AIA kenmerkt zich door een uitgesproken luchtwegeosinofilie met bijgevolg een verhoogde basale leukotriënenproductie. Door blokkade van de cyclooxygenase metabole route door aspirine of een andere cyclooxygenase-1 (COX-1)-remmer volgt een verdere stijging van de leukotriënenproductie als gevolg van 'shunting' [15]. Verder zou er bij dit astmasubtype sprake zijn van een verhoogde orgaangevoeligheid voor leukotriënen [15]. In de lijn van het 'fenotypisch concept', bleek behandeling met leukotriënenreceptorantagonisten bij patiënten met AIA effectief [15].

#### Fenotypering gebaseerd op ontstekingscomponenten

Bovengenoemde indelingen zijn in de eerste instantie beschrijvend, maar verschaffen op zich weinig of geen informatie over de onderliggende ontstekingscomponenten of respons op therapie. Deze nieuwe dimensie werd eind vorige eeuw toegevoegd door flexibele bronchoscopie die immunopathologisch onderzoek van de astmatische luchtwegen mogelijk maakte. Op basis van vroege biopstudies bij relatief kleine patiëntaantallen met lichtere vormen van astma, werd de astmatische luchtwegontsteking alom getypeerd als een

eosinofiel proces [16]. Inflammometrie middels gevalideerde niet-invasieve samplingtechnieken heeft analyse van luchtwegontstekings-componenten mogelijk gemaakt bij grotere groepen patiënten met verschillende vormen astma en zo onderlinge verschillen aan het licht gebracht [5,6,17,18]. Tot nu toe zijn op basis van cellulaire ontstekingscomponenten tenminste drie verschillende 'inflammatoire astmafenotypen' geïdentificeerd, te weten: het eosinofiel, neutrofiel en pauci-granulocytair fenotype [5,6]. Pogingen tot integratie van de verschillende fenotypische categorieën hebben enkele associaties opgeleverd tussen bepaalde klinische en etiologische kenmerken als ook de respons op standaard controller therapie (Tabel 1). Zo zijn er aanwijzingen dat een eosinofiel fenotype over het algemeen een goede respons heeft op corticosteroiden, terwijl een niet-eosinofiel fenotype juist minder goed reageert op deze ontstekingsremmers [6,7]. Daarnaast is gebleken dat bij sommige patiënten bepaalde ontstekingsmediatoren, zoals leukotriënen, IgE en tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) in hoge concentraties worden aangetroffen en een belangrijke rol spelen in de pathofysiologie van deze astmatypen [19-21]. Ook bleek gerichte therapie met specifieke receptorantagonisten of anti-stoffen tegen deze ontstekingscomponenten vooral bij deze astmatypen effectief te zijn [11,19-22]. Kortom, er komen steeds meer aanwijzingen dat fenotypering van ontstekingscomponenten en identificeren van geschikte biomarkers kan helpen bij geïndividualiseerde, ontstekingsgerichte astmabehandeling.

CARAS: geïntegreerde behandeling van astma en allergische rhinitis (ARIA 2006)

Inmiddels is bekend dat astma niet beperkt is tot de lagere luchtwegen, maar ook systemische links heeft, zoals atopie en bloedeosinofilie. Daarbij bleek ruim 80% van de patiënten met allergisch astma tevens allergische rhinitis (AR) te hebben. Ook bleken allergisch astma en AR dezelfde triggers en vergelijkbare immunopathologie immunopathologie te hebben met mestcellen, eosinofiele granulocyten en hun ontstekingsproducten [4,32]. Deze bevindingen hebben geleid tot het concept 'CARAS' ofwel het 'combined allergic rhinitis and asthma syndrome' en het formuleren van internationale richtlijnen voor een geïntegreerde diagnostiek en behandeling [4,32]. In dit kader wordt in de herziene ARIA richtlijnen naast standaard therapie met topicale corticosteroiden eveneens systemische ontstekingsremmende therapie met leukotriënenreceptorantagonisten of in sommige gevallen subcutane immunotherapie of anti-IgE als een rationeel alternatief aanbevolen (Tabel 1)[4,32,33].

### ***Klinische graadmeters versus ontstekingsgerichte strategie***

Tot voor kort werd de classificatie van astma en de daarmee samenhangende behandelstrategie gebaseerd op (de ernst van) symptomen en longfunctie, onderverdeeld in intermitterend tot ernstig persistent. Inmiddels is gebleken dat symptomen en longfunctie niet goed correleren met de onderliggende luchtwegontsteking en dus geen betrouwbare graadmeters zijn voor een adequate astmacontrole [7,8]. Daarentegen bleken inflammatoire markers, zoals sputumeosinofielen en uitgeademd stikstofdioxide, verkregen via gevalideerde, niet-invasieve methoden, goede voorspellers van astmaexacerbaties en betrouwbare graadmeters voor de respons op ontstekingsremmende therapie [7,8,34-36]. In overeenstemming met deze bevindingen, toonden lange termijn studies dat ontstekingsgerichte aanpak en behandeling tot een superieure astmacontrole leidt met ruim 60% minder ernstige astmaexacerbaties vergeleken met de traditionele strategie op geleide van symptomen en longfunctieparameters [7,8]. Momenteel staan astmafenotypering en farmacogenetica nog in de kinderschoenen, maar door de komst van moderne technologieën zullen de ontwikkelingen op beide

gebieden zich snel uitbreiden en een grote stempel drukken op het toekomstige astmamanagement [5,6,37].

### *GINA richtlijnen anno 2006*

Hoe vertaalt zich dit alles naar de dagelijkse praktijk? Volgens de nieuwste GINA richtlijnen is de oude classificatie, waarin astmainstelling op basis van de ernst van symptomen en longfunctie werd gescoord van intermitterend tot ernstig persistent, alleen nog bruikbaar ter evaluatie van de initiële status van patiënten die nog geen ontstekingsremmers gebruiken.

Bij reeds bestaande behandeling met ontstekingsremmers, dient astmamanagement niet meer op geleide van deze parameters, maar op basis van een nieuwe – astmacontrole - indeling te geschieden, te weten: onder controle, deels onder controle, niet onder controle (**Figuur 2**). Hiertoe worden anamnestiche en longfunctie gegevens, liefst in combinatie met ontstekingsgerelateerde markers, gekoppeld aan de (respons op de bestaande) ontstekingsremmende therapie [1]. De doel van de behandeling is het bereiken en behouden van astmacontrole; dit berust op 4 principes: 1. een goede arts/patient/relatie/informatie/communicatie; 2. identificatie en eliminatie van risicofactoren/astmatrigger; 3. regelmatig scoren, behandelen en monitoren van astma; en 4. bestrijden van astmaexacerbaties. Voor de medicamenteuze behandeling van astma werden de meest recente inzichten verwerkt in een nieuw 5-stappenplan (**Figuur 2**); [1]. Eliminatie van eventuele luchtwegirritantia, zoals roken en allergenen, blijft behandelstap nummer één, met daarnaast kortwerkende  $\beta$ 2-agonisten op zonodig basis als rescue medicatie.

In tegenstelling tot het vroegere 'one size fits all' concept, lijken de nieuwe behandelrichtlijnen een betere link te leggen tussen de verschillende controller(combinatie)opties en mogelijke verschillen in (inflammatoire) astmafenotypes. Hoewel inhalatiecorticosteroiden nog steeds als de meest effectieve ontstekingsremmers gelden, worden per behandelstap ook andere - gerichte - controller(combinatie)s als equivalente opties gepresenteerd. Hierdoor kan al vanaf stap 2 rekening worden gehouden met interindividuele verschillen in immunopathologie en/of comorbiditeiten en de daarmee samenhangende respons op al dan niet gerichte ontstekingsremmende therapie [1].

### **Conclusie**

Het besef dat astma een heterogeen ziektebeeld is, heeft door de jaren heen geresulteerd in fenotyperingen op basis van klinische presentatie, pathofysiologie en etiologie. Echter, deze indelingen verstrekten noch informatie over de aard van de onderliggende immunopathologie noch feedback over de respons op controller therapie. In het laatste decennium werd door de opkomst van inflammometrie een nieuwe dimensie toegevoegd: naast fenotypering op basis van het onderliggend ontstekingsproces werd tevens monitoring van astmabehandeling mogelijk gemaakt. Zo bleek uit diverse studies dat (de maat van) astmacontrole beter gerelateerd is aan de onderliggende luchtwegontsteking dan (de ernst van) symptomen en longfunctie. In aansluiting op deze nieuwe inzichten wordt in de herziene GINA richtlijnen behandeling op geleide van astmacontrole aanbevolen. Daarnaast lijken de nieuwe behandelrichtlijnen beter aan te sluiten bij het fenotypisch denken. Per behandelstap worden naast de gouden standaard (zijnde inhalatiecorticosteroiden) ook andere,

specifieke, controller(combinatie)opties als gelijkwaardige alternatieven gepresenteerd.

Ook het identificeren en meebehandelen van comorbiditeiten, zoals allergische rhinitis die bij ruim 80% van de patiënten met allergisch astma aanwezig is, leidt tot betere astmacontrole. In de nieuwe ARIA richtlijnen zijn voor de behandeling van CARAS naast topicale corticosteroiden ook systemische controllers opgenomen, zoals leukotrieenreceptorantagonisten en bij ernstiger gevallen anti-IgE.

Integratie van de verschillende classificatiesystemen, identificeren van specifieke biomarkers al dan niet in combinatie met farmacogenetica zijn de toekomstige pijlers voor geïndividualiseerde therapie.

## References

1. *Global strategy for asthma management and prevention - Global Initiative for Asthma, 1995, updated 2006.* ([www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org))
2. Rabe KF, Adachi M, Lai CK, et al. *Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys.* *J Allergy Clin Immunol* 2004 Jul;114(1):40-7.
3. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, Pedersen SE, et al. *Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study.* *Am J Respir Crit Care Med* 2004; Oct 15;170(8):836-44.
4. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N; ARIA Workshop Group; World Health Organization. *Allergic rhinitis and its impact on asthma.* *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(5 Suppl):S147-334.
5. Wenzel SE. *Asthma: defining of the persistent adult phenotypes.* *Lancet* 2006; 368:804-13.
6. Green RH, Brightling CE, Bradding P. *The reclassification of asthma based on subphenotypes.* *Curr Opin Allergy Immunol* 2007; Feb; 7(1): 43-50.
7. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, Wardlaw AJ, Pavord ID. *Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial.* *Lancet* 2002 Nov 30;360(9347):1715-21.
8. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. *Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma.* *N Engl J Med* 2005 May 26;352(21):2163-73.
9. Diamant Z, Boot JD, Virchow JC. *Summing up 100 years of asthma.* *Respir Med* 2007 Mar;101(3):378-88. Epub 2007 Jan 26.
10. Humbert M, Durham SR, Ying S, et al. *IL-4 and IL-5 mRNA and protein in bronchial biopsies from patients with atopic and nonatopic asthma: evidence against "intrinsic" asthma being a distinct immunopathologic entity.* *Am J Respir Crit Care Med* 1996 Nov;154(5):1497-504.
11. Hogate ST, Djukanovic R, Casale T, Bousquet J. *Anti-immunoglobulin E treatment with omalizumab in allergic diseases: an update on anti-inflammatory activity and clinical efficacy.* *Clin Exp Allergy* 2005 Apr;35(4):408-16. Review.
12. Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ, Boushey HA, et al. *Smoking Affects Response to Inhaled Corticosteroids or Leukotriene Receptor Antagonists in Asthma.* *Am J Respir Crit Care Med* 2007 Jan 4; [Epub ahead of print].
13. Lee SY, Kim HB, Kim JH, et al. *Eosinophils play a major role in the severity of exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma.* *Pediatr Pulmonol* 2006 Dec;41(12):1161-6.
14. Mapp CE, Boschetto P, Maestrelli P, Fabbri LM. *Occupational asthma.* *Am J Respir Crit Care Med* 2005 Aug 1;172(3):280-305.
15. Farooque S, Lee T. *Mechanisms of aspirin-sensitive respiratory disease--a two-compartment model.* *Int Arch Allergy Immunol* 2007; 142(1):59-63. Epub 2006 Oct 2.

16. Djukanovic R, Roche WR, Wilson WJ, et al. Mucosal inflammation in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990 Aug;142(2):434-57. Review.
17. Silkoff PE, Lent AM, Busacker AA, et al. Exhaled nitric oxide identifies the persistent eosinophilic phenotype in severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116:1249-55.
18. Boot JD, Panzner P, Diamant Z. A critical appraisal of methods used in early clinical development of novel drugs for the treatment of asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2007;20(3):201-19. Epub 2006 Mar 6.
19. Sampson AP, Siddiqui S, Buchanan D, et al. Variant LTC(4) synthase allele modifies cysteinyl leukotriene synthesis in eosinophils and predicts clinical response to zafirlukast. *Thorax* 2000 Oct;55 Suppl 2:S28-31.
20. Oettgen HC, Geha RS. IgE regulation and roles in asthma pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 2001 Mar;107(3):429-40.
21. Silvestri M, Bontempelli M, Giacomelli M, Malerba M, Rossi GA, Di Stefano A, Rossi A, Ricciardolo FL. High serum levels of tumour necrosis factor-alpha and interleukin-8 in severe asthma: markers of systemic inflammation? *Clin Exp Allergy* 2006 Nov;36(11):1373-81.
22. Berry MA, Hargadon B, Shelley M, et al. Evidence of a role of tumor necrosis factor alpha in refractory asthma. *N Engl J Med* 2006 Feb 16;354(7):697-708.
23. Van Rensen EL, Straathof KC, Veselic-Charvat M, et al. Effect of inhaled steroids on airway hyperresponsiveness, sputum eosinophils, and exhaled nitric oxide levels in patients with asthma. *Thorax* 1999 May;54(5):403-8.
24. Jarayam L, Pizzichini MM, Cook RJ, et al. Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: effect on exacerbations. *Eur Respir J* 2006 Mar;27(3):483-94.
25. Wenzel SE, Szeffler SJ, Leung DY, et al. Bronchoscopic evaluation of severe asthma. Persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 Sep;156(3 Pt 1):737-43.
26. Lex C, Payne DN, Zacharasiewicz A, et al. Sputum induction in children with difficult asthma: safety, feasibility, and inflammatory cell pattern. *Pediatr Pulmonol* 2005 Apr;39(4):318-24.
27. Menzies D, Nair A, Williamson PA, et al. Respiratory symptoms, pulmonary function, and markers of inflammation among bar workers before and after a legislative ban on smoking in public places. *JAMA* 2006 Oct 11;296(14):1742-8.
28. Nguyen LT, Lim S, Oates T, Chung KF. Increase in airway neutrophils after oral but not inhaled corticosteroid therapy in mild asthma. *Respir Med* 2005 Feb;99(2):200-7.
29. Chung KF. Phosphodiesterase inhibitors in airways disease. *Eur J Pharmacol* 2006 Mar 8;533(1-3) 110-7.
30. Miranda C, Busacker A, Balzar S, et al. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2004 Jan;113(1):101-8.
31. Bacci E, Cianchetti S, Bartoli M, et al. Low sputum eosinophils predict the lack of response to beclomethasone in symptomatic asthmatic patients. *Chest* 2006 Mar;129(3):565-72.
32. Diamant Z, Tarasevych S, Chandoesing P, Gerth van Wijk R, De Groot H. [Allergic rhinitis and asthma: pathophysiological relationship and implications for treatment]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006 Jan 14;150(2):77-82. Review. Dutch.
33. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Ait Khaled N, et al. Pharmacologic and anti-IgE treatment of allergic rhinitis ARIA update (in collaboration with GA2LEN). *Allergy* 2006 Sep;61(9):1086-96. Review.
34. Jatakanon A, Lim S, Barnes PJ. Changes in sputum eosinophils predict loss of asthma control. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 Jan;161(1):64-72.
35. Jones SL, Kittelson J, Cowan JO, Flannery EM, Hancox RJ, McLachlan. The predictive value of exhaled nitric oxide measurements in assessing changes in asthma control. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 Sep 1;164(5):738-43.



36. Strunk RC, Szefler SJ, Phillips BR, et al. Relationship of exhaled nitric oxide to clinical and inflammatory markers of persistent asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2003 Nov;112(5):883-92.

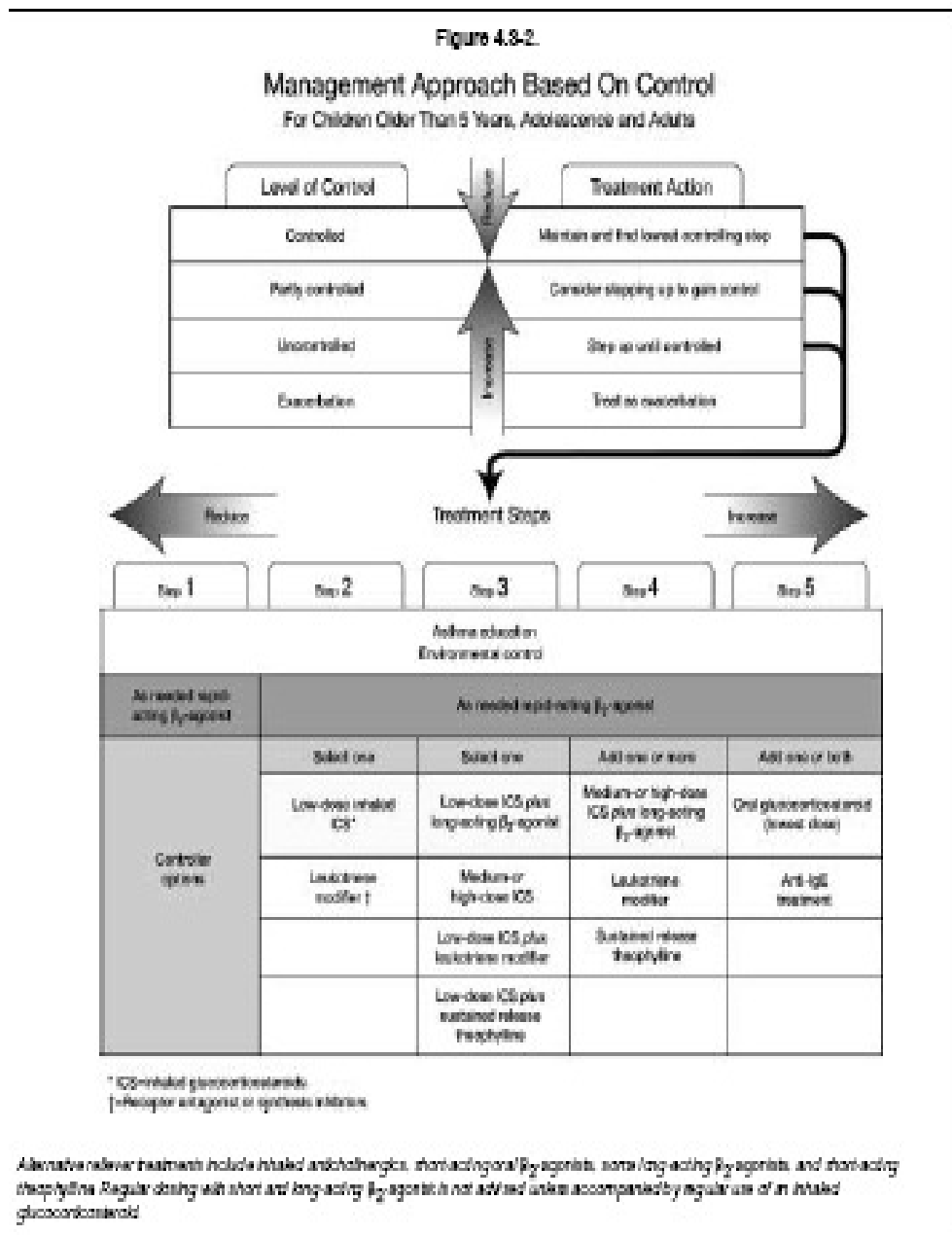
37. Palmer LJ, Silverman ES, Weiss ST, Drazen JM. Pharmacogenetics of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 Apr 1;165(7):861-6. Review.

**Tabel 1** Relatie tussen ontstekingscomponenten en klinische presentatie, etiologie, eNO en respons op ontstekingsremmers

<b>Inflammatoire fenotype</b> (cellulaire componenten)\$	<b>Klinische, etiologische en pathofysiologische kenmerken; respons op standaard controller therapie(ICS)</b>	<b>Referenties</b>
eosinofiel fenotype (≥3%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vaak ernstige astmaexacerbaties</li> <li>• aspirine-overgevoelig astma</li> <li>• late allergen-geïnduceerde reactie</li> <li>• goede correlatie met eNO</li> <li>• R/ meestal goede respons op ICS (pm OCS)</li> </ul>	5-7,15, 17,22-24.
neutrofiel fenotype (≥64%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ernstiger vormen van astma</li> <li>• externe factoren: <ul style="list-style-type: none"> <li>• * infecties</li> <li>• * chemische irritantia</li> <li>• * sigarettenrook</li> </ul> </li> <li>• epifenomeen bij orale corticosteroiden</li> <li>• correlatie met eNO onduidelijk</li> <li>• cave overlap met COPD bij rokers met 'gefixeerde luchtwegobstructie'</li> <li>• R/ (relatieve) resistentie voor ICS mogelijk respons op theofylline preparaten vooralnog geen specifieke therapeutische opties</li> </ul>	5,6, 25-29.
Pauci-granulocytair fenotype	<ul style="list-style-type: none"> <li>• onvolkomen astmacontrole ondanks hoge doses corticosteroiden en relatieve afwezigheid van ontstekingscellen</li> <li>• vooralnog geen specifieke biomarkers</li> <li>• R/dosis inhalatiecorticosteroiden verlagen?</li> </ul>	5,6,30,31.
<b>Andere ontstekingscomponenten*)</b>	<b>Voorbeelden fenotype-gerelateerde indicaties voor gerichte anti-mediator therapie</b>	
Leukotriënen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• inspanningsgebonden astma (EIA)</li> <li>• allergisch astma en allergische rhinitis</li> <li>• aspirine geïnduceerd astma (AIA)</li> <li>• viral-geïnduceerde astmaexacerbaties bij jonge kinderen (2-5 jaar)</li> </ul>	1,4,5,32.
IgE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ernstig allergisch astma ± allergische rhinitis</li> </ul>	1,4,33.
TNF-α	<ul style="list-style-type: none"> <li>• therapie resistent ('refractory') astma**)</li> </ul>	22.

\$ gebaseerd op sputum inductie; ICS: inhalatie corticosteroiden; OCS: orale corticosteroiden  
\*) belangrijke ontstekingsmediatoren bij astma, waartegen specifieke therapie geregistreerd is of in gevorderd studieverband\*\*) effectief is gebleken

**Figuur 1: GINA 2006: Medicamenteuze behandelstappenplan gebaseerd op astmacontrole [1].**



# PulmoPen

## Gaan We zo door?

Blijft de NVALT welvaartsvast? Dat is de vraag die Gregor Mannes heeft gesteld. Dit is een belangrijke vraag in het 100ste jaar van de NVALT. Welvaartsvast suggereert een relatie met welvaart, mogelijk is dat zo, het valt moeilijk te stellen dat het gebruik van tabaksproducten tot de eerste levensbehoeften behoort, maar anderzijds is het toch vooral een verslaving in de groep van de bevolking voor wie de welvaart maar betrekkelijk is. Roken geassocieerde ziekten als COPD en longkanker, komen vooral voor in de sociaal zwakkere groepen en zijn bezig aan een onstuitbare opmars in de economisch zwakke gebieden in Oost-Europa, Azië, Afrika en Zuid-Amerika. Welvaartsvast kan ook anders worden uitgelegd, kunnen wij mee in de voortgaande welvaart waar steeds hogere eisen worden gesteld aan kwaliteit en controle van zo ongeveer alles, maar zeker aan 'de dokter'? Is onze vereniging in staat hier op adequate wijze mee om te gaan? Het conceptbeleidsplan van ons bestuur staat vol van alle wensen die zo mogelijk vervuld moeten gaan worden om onze beroepsgroep welvaartsvast te maken. Professionalisering van bestuur is daarbij een eerste dwingende noodzaak. De tijd van "oud papier-liefdewerk" moeten we zo snel mogelijk achter ons laten. Professioneel besturen is in ieder geval tijdrovend en dat moet financieel worden gecompenseerd om elkaar wederzijds te kunnen aanspreken op de te leveren inzet, we kunnen niet alles zelf en moeten deskundigheid inhuren. Dit betekent onvermijdelijk dat er meer betaald moet gaan worden voor het professioneel runnen van onze wetenschappelijke vereniging: contributieverhoging!

Welvaartsvast slaat ook op onszelf, academisch en niet-academisch, hoe handelen wij als professionals, kunnen wij voldoen aan de eisen van kwaliteit en deskundigheid binnen ons vakgebied? Daarvoor moeten we vooral in staat zijn verder te kijken dan de grenzen van onze eigen individuele mogelijkheden - en ons eigen ego - om te voorkomen dat de patiënt tekort gedaan wordt. Doen we dat niet, dan creëren we antireclame voor onszelf en dat is een slechte manier om welvaart te houden. Het verder kijken dan de eigen praktijk en onderkennen van eigen beperkingen is niet van nature bij medisch specialisten aanwezig, vaak wordt er vanuit verkeerde motieven (geld, prestige) geprobeerd de patiënt "vast te houden" terwijl duidelijk is dat ergens anders de patiënt beter af zou zijn. Om een voorbeeld te geven: toen de NVALT een uitspraak moest doen welke centra mogelijk PH (pulmonale hypertensie) centrum moesten worden was het onmogelijk ook maar één academisch ziekenhuis te passeren, terwijl ook toen al algemeen bekend was dat de deskundigheid op dit gebied niet echt wijdverbreid is. Hetzelfde dreigt voor een veel meer voorkomende aandoening: longkanker. Als hier niet gekomen wordt tot centraliseren van de behandeling in een aantal over het land verspreide centra met voldoende deskundigheid, krijgen veel patiënten niet de mogelijkheid de kleine kansen, die er zeker bij longkanker zijn, maximaal te benutten. Het afschermen van het eigen territorium is niet in het belang van de patiënt.

Vanuit deze invalshoek is het ook nodig de vraag te stellen of er na bijna 100 jaar nog wel een reden is voor een eigen specialisme met een eigen vereniging, vragen veel ontwikkelingen niet ook om ons hierop te bezinnen? In het conceptbeleidsplan van ons bestuur heb ik op dit punt niets gevonden en mijns inziens is er voldoende reden hier bij stil te staan. Ooit begonnen we als tuberculoseartsen en hebben later de ziekten tot ons terrein gemaakt met een uiting in de longen of ontstaan in de long. Voor veel ziekten geldt echter dat deze niet beperkt zijn tot een probleem in de long(en) maar ook vaak vele problemen geven in andere orgaansystemen. Feitelijk functioneert de moderne longarts nauwelijks meer als tbc-arts, enkele zeer gerespecteerde collegae daargelaten, maar vooral als een breed opgeleide internistisch geschoolde arts met als aandachtsgebied longziekten. Met andere woorden: velen van ons zijn feitelijk longarts-internist of internist met superspecialisatie longziekten. Binnen de interne geneeskunde is de afgelopen jaren veel veranderd, er is een sterke opsplitsing ontstaan met als gemeenschappelijke basis 4 jaar opleiding algemeen interne geneeskunde en daarna verder als algemeen internist ("huisarts in het ziekenhuis") of endocrinoloog, nefroloog, infectioloog enz. gedurende nog 2 jaar of 3 jaar (hematoloog). De verschillen met de zelfstandige internistische poortspecialismen (longziekten,

cardiologie, gastro-enterologie, reumatologie) zijn veel kleiner geworden, ook hier een vooropleiding interne geneeskunde -2 of 3 jaar - en daarna verdere specialisatie.

Natuurlijk kan het niet zo zijn dat 100 jaar historie zo maar verdwijnt maar het is wel een reden na te denken of we op deze wijze door moeten gaan. Een kleine vereniging heeft het altijd moeilijker dan een grote club, er is simpelweg meer man-power om de taken uit te voeren, de belangenbehartiging gaat makkelijker, in de dagelijkse praktijk is het gekissebis over "van wie de patiënt is" makkelijker op te lossen, de diensten zijn eenvoudiger te regelen, een gemeenschappelijke opleiding is makkelijker uitvoerbaar en de vroegere reden van het betere inkomen is met het invoeren van de inkomensharmonisatie en het uurtarief verdwenen. Bezinnen op deze vraag is met het aankomende eeuweest nodig om de voorwaarden voor een welvaartsvaste beroepsgroep helder te maken en vooral te kunnen kiezen of doorgaan op de manier, zoals dat al decennia wordt gedaan, verstandig is.

Een visie op dit probleem mag worden verwacht van een voormalig internist, oud-voorzitter van de NVALT en vroegere decaan en voorzitter van de raad van bestuur van een groot universitair centrum: emeritus hoogleraar Cees van Herwaarden.

Piet Postmus

## **Implementatie van een sneldiagnostiek programma bij een afwijkende thoraxfoto**

*J. P. Salomé, J.G.J.V. Aerts, A. Rudolphus, K.Y. Tan*

Achtergrond:

In de in 2004 vastgestelde richtlijn niet-kleincellig longcarcinoom wordt beschreven dat bij 80% van de patiënten, binnen drie weken van het moment van constatering van een afwijkende thoraxfoto, de diagnose en het behandelplan, gereed en met de patiënt besproken moeten zijn. Dit verplicht iedere kliniek die zich bezig houdt met de behandeling van patiënten met longkanker de noodzakelijke onderzoeken bij een dergelijke patiënt te optimaliseren. Binnen het Sint Franciscus Gasthuis (SFG) te Rotterdam heeft dit geleid tot het ontwikkelen en implementeren van een protocol voor 'sneldiagnostiek afwijkende thoraxfoto'. Het doel van dit artikel is om het plan van aanpak rondom dit protocol en de resultaten van de eerste 100 patiënten te beschrijven.

Het is met nadruk niet de bedoeling om in te gaan op de discussie of een sneldiagnostiek traject vanuit het oogpunt van de patiënt het meest gewenst is zoals in een aantal artikelen reeds besproken is. Het verkorten van de wachttijd heeft invloed op het in psychosociale gevoel van de patiënt (Sprangers MAG & Schrameijer F). De periode van angst en onzekerheid in het diagnosetraject wordt door de patiënt als belastend ervaren. Binnen welke tijd vanuit het oogpunt van een patiënt de diagnostiek van longkanker afgerond zou moeten zijn is niet bekend. Een dergelijke discussie verdient gevoerd te worden nadat tevredenheidsonderzoek bij de patiënten plaatsgevonden heeft. Op dit moment willen we enkel een handvat geven op welke wijze een kliniek kan voldoen aan de in de richtlijn gestelde normen.

Ondanks de vastgestelde tijdsnormen in de richtlijn blijkt uit literatuuronderzoek dat de doorlooptijden geen effect hebben op de overleving van longkankerpatiënten (Richtlijn Niet-kleincellig longcarcinoom, EBRO, 2004). Overigens wordt in meerdere internationale richtlijnen een dergelijke strenge eis gesteld. Zo is in Engeland de eis van foto tot therapeutisch traject gesteld op 2 weken.

Ondanks dat het dus zowel uit het oogpunt van de patiënt als uit het oogpunt van effectiviteit nog lang niet duidelijk is of een sneldiagnostiek programma zinvol is richt de gezondheidszorg zich de laatste jaren op het verkorten en beheersen van wachttijden en wachtlijsten en prestatie-indicatoren. Een sneldiagnostiek programma wordt gezien als een prestatie-indicator. Het gebruik van prestatie-indicatoren heeft naast een verhoging van kwaliteit ook tot doel te komen tot effectieve en efficiënte zorg. Het zichtbaar maken van resultaten in deze verleende zorg kan gebruikt worden om beleid te evalueren en te verbeteren. Door het registreren van gegevens kan het resultaat hiervan geëvalueerd worden maar geeft het ook inzicht in de verantwoording van prestaties en kunnen er vergelijkingen plaats vinden met andere ziekenhuizen.

Naast het ontwikkelen en implementeren van het protocol 'sneldiagnostiek afwijkende thoraxfoto' heeft registratie van gegevens geleid tot inzicht in het aantal patiënten waarbij binnen 3 weken de diagnose en het behandelplan bekend zijn.

#### Het ontstaan en de opzet van het project

In juni 2003 is het SFG gestart met het project "Sneldiagnostiek afwijkende thoraxfoto". Dit project houdt in dat bij patiënten met verdenking van een longcarcinoom middels multidisciplinaire samenwerking verkorten van wachttijd en verbetering van kwaliteit van zorg tot stand komen. Het project werd door een multidisciplinaire projectgroep uitgewerkt.

#### Doelstellingen

- Binnen 8 werkdagen, na het maken van de 1<sup>e</sup> thoraxfoto met afwijking, de aanvullende onderzoeken uitvoeren voor het stellen van een diagnose;
- Binnen 24 uur na start van de onderzoeken zekerheid kunnen geven over de aard van de afwijking;
- Betere afstemming van zorg voor patiënten met longproblemen.

#### Doelgroep

Patiënten met een ruimte innemend proces long op een thoraxfoto, aangevraagd door de huisarts of een specialist van het SFG.

#### Verwachte meerwaarde voor de patiënt

Patiënten bemerken voordelen van het project door de logistieke verbeteringen binnen de betrokken afdelingen bij de diagnostiek. Het aantal malen dat de patiënt naar het ziekenhuis moet komen voor onderzoek zal worden teruggebracht door afstemming met de afdelingen waar de diagnostiek plaats vindt. Het is van belang dat patiënten niet alleen snel terecht kunnen maar dat ze ook snel weten waar ze aan toe zijn en dat eventueel een behandeling gestart wordt.

#### Samenstelling projectgroep

- Longarts;
- Radioloog;
- Patholoog;
- Chirurg;
- Zorgmanager interne specialismen;
- 1e medewerker polikliniek interne;
- Afdelingsmanager kliniek longziekten;
- Afdelingsmanager kliniek chirurgie;
- Afdelingsmanager longfunctie;
- Nurse Practitioner oncologie.

### Voorgestelde ideale route van de patiënt

Bij een patiënt wordt door een verwijzend arts een thoraxfoto gemaakt. De radioloog maakt op basis van de verdenking op een ruimte innemend proces de beslissing om een CT-scan te laten maken en plant deze in. Tevens neemt de radioloog contact op met de dienstdoende longarts. De dienstdoende longarts ziet direct aansluitend aan de thoraxfoto de patiënt en deelt aan de patiënt de verdenking van een ruimte innemend proces mede en plant de patiënt in voor de eerstvolgende vrije plaats voor sneldiagnostiek. De patiënt ontvangt een folder met uitleg over de onderzoeken en er wordt gewezen op de mogelijkheid contact op te nemen met de polikliniek longziekten of de coördinerend oncologieverpleegkundigen bij vragen of onduidelijkheden. Met de patiënt wordt maximaal 24 uur na het verrichten van de onderzoeken besproken wat de uitslagen van de diverse onderzoeken zijn en wat het vervoltraject dan wel in diagnostiek dan wel in behandeling zou moeten zijn. De uitslagen van de onderzoeken worden in een multidisciplinaire oncologie werkgroep besproken voor het gesprek met de patiënt (zie figuur 1 en 2)

### Uitwerking plan van aanpak

Aan de hand van een plan van aanpak werd het project uitgewerkt. Met alle betrokken disciplines werd de organisatie rond de onderzoeken afgestemd. Er werden afspraken gemaakt over het aantal patiënten wat maximaal per week in de sneldiagnostiek afwijkende thoraxfoto kan. Er werd een formulier (loopformulier) ontwikkeld waardoor er op eenduidige wijze geregistreerd werd. Een patiëntenfolder werd ontwikkeld en de routing van de patiënt werd middels een stroomdiagram voor alle betrokken disciplines in kaart gebracht.

Naast de routing van het diagnostische gedeelte werd ook de routing van de behandeling in een stroomdiagram geplaatst (zie boven).

### Implementatie:

Door medewerking van alle betrokken disciplines is het mogelijk gebleken het voorgestelde traject uit te voeren. In eerste instantie is gestart met twee sneldiagnostiek plaatsen per week op een vaste dag in de week om zo voor de verdere onderzoeken op de diverse afdelingen tijd vrij te maken. Aan de hand van de thoraxfoto of de CT scan kan besloten worden een van de diverse onderzoeken niet plaats te laten vinden, dan wel ander onderzoek toe te voegen. Zo kan in geval van een verdenking op gemetastaseerde ziekte er voor gekozen worden de perfusiescan en het longfunctieonderzoek achterwege te laten en wel de diagnostiek naar de eventuele metastasen plaats te laten vinden.

### Resultaten

Bij de eerste 100 patiënten (71 mannen 29 vrouwen, gemiddelde leeftijd 63jr (36-84jr) met een afwijkende thoraxfoto die geïnccludeerd werden in ons protocol werd bij 80% een maligniteit vastgesteld. Hierbij was bij 66 patiënten (66%) sprake van een niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) en bij 14 patiënten (14%) sprake van een kleincellig longcarcinoom (SCLC). Bij 15 (15%) patiënten werd echter geen maligniteit gevonden. Bij 4 (4%) patiënten met een metastatisch proces in de longen van een andere primaire tumor gevonden en bij 1 (1%) patiënt kon er geen diagnose gesteld worden.

De gemiddelde wachttijd (100 patiënten) van het moment van thoraxfoto tot aan opname voor bronchoscopie bedroeg 7,6 dagen. Bij alle patiënten werd voor de bronchoscopie de CT-scan vervaardigd (1,5 dag zat er gemiddeld tussen het maken van de thoraxfoto en de

CT-scan. De tijd tussen de eerste thoraxfoto en de definitieve PA uitslag is gemiddeld 9,5 dagen. Bij 75% leidde een bronchoscopie tot de diagnose. Bij 25% was aanvullende onderzoek nodig (4% re-bronchoscopie, 21% CT/echogeleide punctie om een diagnose te verkrijgen).

De resultaten worden schematisch weergegeven in figuur 3.

### Conclusie

Door invoering van het protocol is het mogelijk gebleken om de eerste diagnostiek rondom de patient met een afwijkende thoraxfoto te verbeteren. Door het versnellen van deze diagnostiek is het mogelijk gebleken om de in de richtlijn gestelde normen te kunnen bereiken.

Het verdient met nadruk vermeld te worden dat middels ons protocol in 87% van de maligniteiten de volledige diagnostiek afgerond was en de patient een behandeling voorgesteld kon worden binnen het gestelde termijn van 3 weken volgens de Richtlijn (EBRO, 2004). In 33% was er sprake van een mogelijk operabele afwijking waarbij een mediastinoscopie, of een PET-scan gedaan werd. Daar in het SFG geen PET scan aanwezig is voeren wij een dergelijk onderzoek elders uit, hetgeen vertraging op kan leveren. In het protocol is meegenomen dat de afdeling chirurgie reeds rekening houdt met deze patient danwel voor het ondergaan van een mediastinoscopie in geval van een positieve PET scan danwel voor een thoracotomie in geval van een negatieve PET. Door de huidige invoering van de endo- echografie kan een mediastinoscopie voorkomen worden en in veel gevallen de stagering versneld .

Ons protocol van twee plaatsen per week houdt in dat we voor de diverse bovengenoemde onderzoeken plaats vrij houden. Dit leidt in enkele gevallen er toe dat een aantal plaatsen niet ingevuld kunnen worden. Binnen de huidige logistieke mogelijkheden zien wij geen mogelijkheid dit te voorkomen.

Dit wordt nog eens benadrukt door het aankomende CBO-VIKC doorbraakproject longcarcinoom, hetgeen najaar 2006 gaat starten en waarin de diagnostiek bij analyse van longcarcinoom patiënten In conclusie willen wij met dit artikel aangeven dat door gebruik te maken van een sneldiagnose protocol, waarin met name logistieke maatregelen genomen worden, de diagnostiek van patienten met een longcarcinoom aanmerkelijk versneld kan worden. Een en ander kan alleen slagen door de medewerking van alle bij de patient betrokken disciplines.

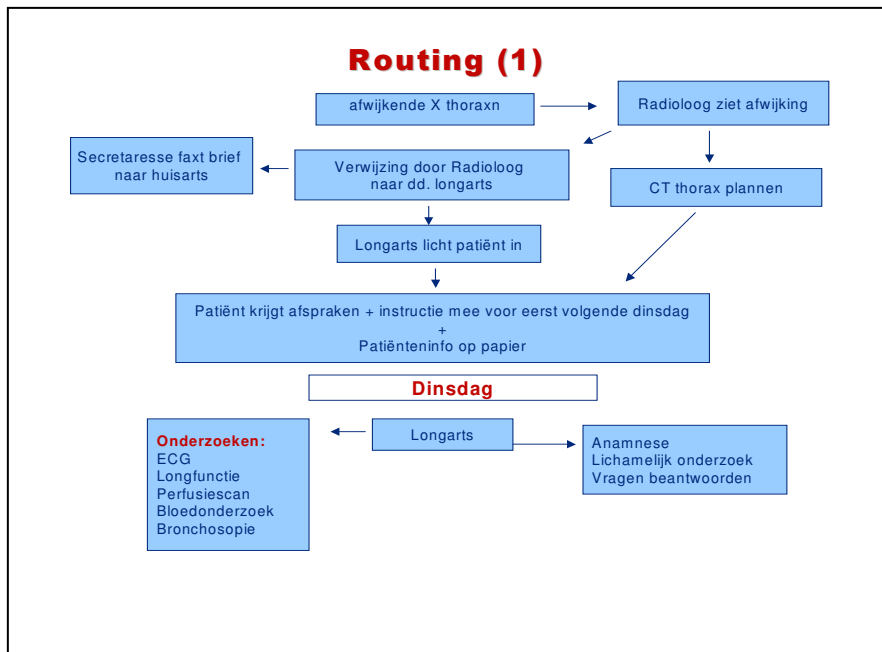
### *Literatuur:*

*Sprangers MAG, Smets EMA, Stiegelis H. Gevolgen van de ziekten; Haes JCJM de, Gualtherie van Weezel LM, Sanderman R, Wiel HBM van der (red). Psychologische patiëntenzorg in de oncologie; handboek voor de professional. Assen: Van Gorcum, 2001:34-46.*

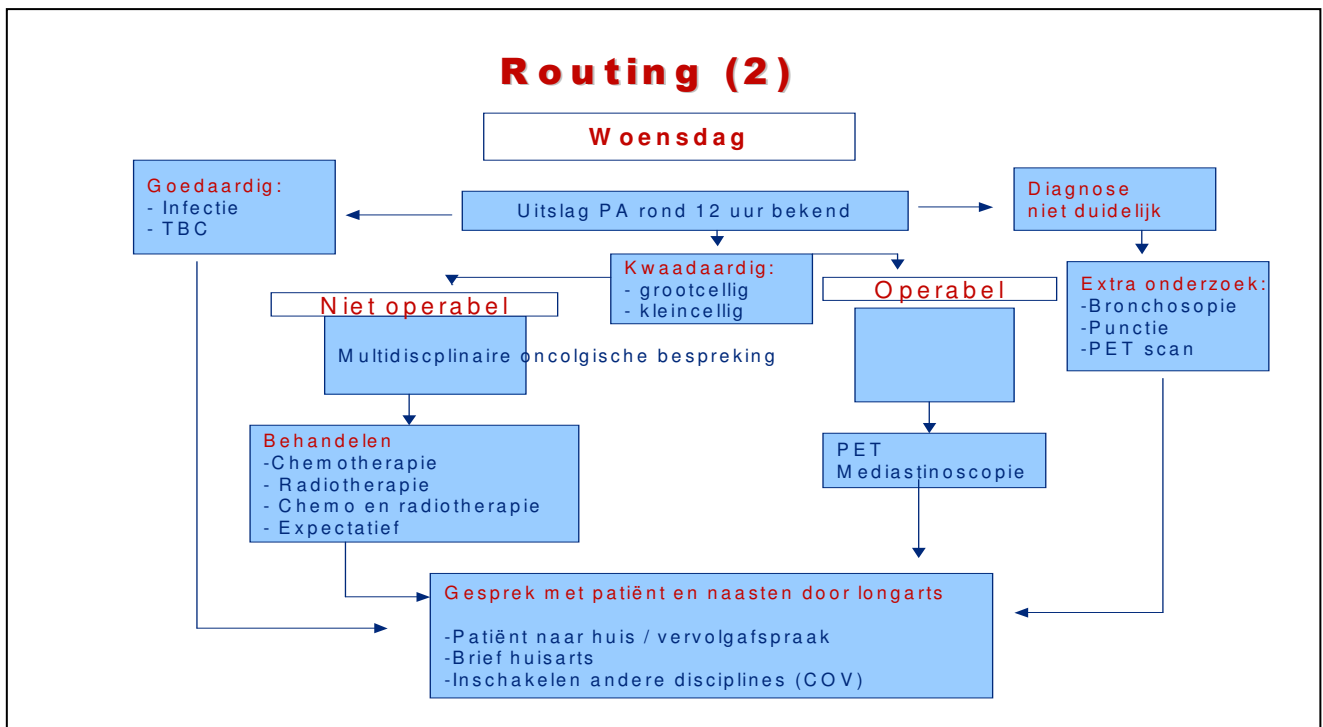
*Schrameijer F, Brunenberg W. Psychosociale zorg bij kanker. Utrecht: NcGv, 1992.*

*Verenging van Integrale Kankercentra & Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg (CBO); Richtlijn Niet-kleincellig longcarcinoom: stadiering en behandeling; van Zuiden, Alphen aan den Rijn, 2004*

Figuur 1

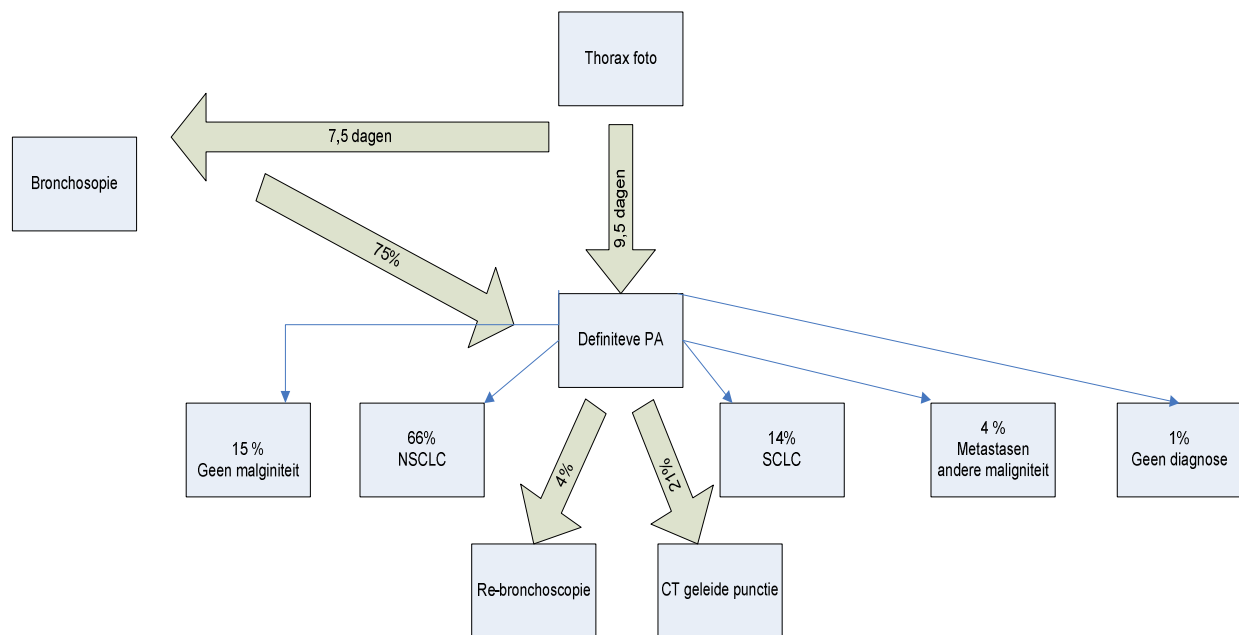


Figuur 2





Figuur 3



## De NVALT als meeting point voor clinicus en onderzoeker.

*P.N.R. Dekhuijzen, Universitair Longcentrum Nijmegen*

Nederland heeft een uitstekende naam op het gebied van wetenschappelijk onderzoek in de longeneeskunde. Diverse, meest universitaire onderzoeksgroepen, voeren vooraanstaand onderzoek uit op het gebied van onder anderen de obstructieve longaandoeningen, interstitiële longziekten, longoncologie en infectieziekten. Dit onderzoek is veelzijdig van aard en heeft ondermeer betrekking op de moleculaire biologie, genetica en immunologie. Aangezien de ruime meerderheid van de Nederlandse longartsen primair een klinische patiëntenzorgtaak heeft, is het goed stil te staan bij de wegen waarlangs verworvenheden in het wetenschappelijk onderzoek zich vertalen naar het praktisch handelen van de longarts. In het kader hiervan is bijvoorbeeld de Raad voor Wetenschapsbeleid bezig om in overleg met het bestuur te komen tot een gestructureerde werkwijze van de diverse werkgroepen, die bij uitstek een meeting point zijn voor longartsen die een bepaald aandachtsveld een bovengemiddelde klinische en/of wetenschappelijke belangstelling hebben. Daarnaast heeft de wetenschappelijk secretaris in 2006 het initiatief ontwikkeld om eenmaal per jaar een thematische sessie te organiseren rond een klinisch thema danwel een vooraanstaande onderzoeksgroep. Hierbij verzorgt de onderzoeksleider een "state of the art" lezing over de ontwikkelingen in het betreffende veld, gevolgd door een aantal onderzoekers die meer in detail op specifieke onderdelen van het onderzoek ingaan. Dergelijke sessies zijn intussen gepresenteerd rond astma (prof Peter Sterk, destijds uit het LUMC) en met betrekking tot eenzijdige versus dubbelzijdige longtransplantatie (Diana van Kessel uit het St Antonius te Nieuwegein en Erik Verschuren uit het UMC Groningen). Nadrukkelijk is het bij deze sessies de bedoeling dat er een aantal praktische take-home messages worden meegegeven die door de praktiserend longarts aangewend kunnen worden bij de behandeling en diagnostiek van een individuele patiënt. De planning is een dergelijke sessie minstens eenmaal per jaar te organiseren. Speciale verzoeken kunt u doorgeven aan de wetenschappelijk secretaris.

## 'Tuberculosis and Non-Tuberculosis Mycobacterial Disease'

Topics, Borstel, 10-12 december 2006

Op zondag 9 december togen de veertien Nederlandse deelnemers aan de twee-daagse cursus 'Tuberculosis and Non-Tuberculosis Mycobacterial Disease' (TB & NTM) naar het Duitse Forschungszentrum in Borstel, in een landelijk afgelegen gebied ten noorden van Hamburg. Het programma was samengesteld door de collega's van de longafdeling van het St Radboud UMC in Dekkerswald bij Nijmegen, en de logistiek was in handen van medewerkers van GSK.

De deelname vanuit het onderzoekscentrum Borstel wisselde maar regelmatig schoven Duitse onderzoekers en clinici aan.

De eerste presentatie van **Joke van Loenhout** was een overzicht van de Nederlandse organisatie van tuberculosebestrijding, met bespreking van de epidemiologie van TB in Nederland. De gemeenten zijn sinds de wetgeving van 1990 verantwoordelijk voor de TB bestrijding, waarmee 35 GGD-afdelingen zijn belast.

De LCI van het RIVM is wettelijk belast met infectieziektenbestrijding; de KNCV die vanwege de unieke expertise in de TB-zorg een hoofdrol speelt rapporteert aan het LCI.

Omdat de incidentie van TB terugloopt – nu stabiel onder 1200 nieuwe gevallen per jaar – wordt, om per centrum voldoende expertise te behouden, het aantal GGD-afdelingen voor TB in de toekomst verder teruggebracht. De helft van het aantal nieuwe gevallen wordt trouwens nog steeds door longartsen gedetecteerd; 20% door andere klinisch specialisten, en 30% door de GGD, in het kader van contact- en brononderzoek. Slechts 5% is HIV-geïnficeerd. Meer dan 85% van de behandelingen wordt volledig afgemaakt.

**Dick van Soolingen** sprak vervolgens over de moleculaire technieken die ingezet worden voor het ontrafelen van de epidemiologie. Internationaal is RFLP (fingerprint; gebaseerd op lengteverschillen van met enzymen geknipte DNA-fragmenten) gebaseerd op IS6110 het meest gebruikt. Ook in het RIVM wordt met deze techniek voor ieder nieuw geval vastgesteld of de patiënt tot een bekende cluster behoort. Spoligo-typing is technisch aantrekkelijk en snel maar minder goed gebleken. Het lijkt er op dat een nieuwe techniek gebaseerd op een variabel aantal tandem repeats, met microsatelliet merkers (VNTR) een nog hogere differentiatie oplevert; de turn-around time is ook korter dan bij RFLP. Was het bij de klassieke anamnestic opgespoorde methoden mogelijk om bij 20% van de nieuwe TB gevallen een link met een bekende cluster van TB gevallen te leggen, met de nieuwe technieken is dit percentage verdubbeld. Ook de snelheid in detectie van resistente *M. tuberculosis* is sterk verbeterd. Vloeibare kweekmedia waren al sneller maar nu kan ook met reverse line blot snel resistentie via een mutatie in de genen van *M. tuberculosis* die coderen voor rifampicine gevoeligheid (*rpoB*) en INH (*katG*, *inhA*) worden vastgesteld.

**Sabine Rünsch-Gerdes**, hoofd van de research in Borstel, was net teruggekeerd van een internationaal WHO-overleg over MDR-TB in Oost-Europa. Borstel fungeert in Duitsland zoals het RIVM in Nederland; vrijwel alle isolaten komen voor typering naar Borstel. De melding loopt via het Robert Koch Instituut in Berlijn. Jaarlijks worden 100 nieuwe MDR-TB gevallen ontdekt. Veel patiënten die oorspronkelijk uit Kazakstan kwamen en Duitse voorouders hebben krijgen automatisch een Duits paspoort en reizen ongehinderd heen en weer naar gebieden waar MDR-TB endemisch is. Omdat zij aan het systeem van screening bij grenscontroles ontsnappen, vormt deze groep een groot probleem in de TB bestrijding, m.n. MDR-TB.

**Stefan Niemann** liet MIRU-VNTR gegevens van 874 MDR isolaten zien, die verzameld waren tussen 1995 en 2006.

**Jacco van Ingen** onderzoekt de rol van NTM in Nederland. Vanuit Dekkerswald is hij bij het RIVM gestationeerd om correlaten tussen isolaten van NTM en klinische manifestaties te ontdekken. Hij liet een spectrum zien van meest voorkomende verwekkers en een schaal van pathogeniciteit gebaseerd om de combinatie van microbiologische en klinische gegevens. Van twee sub-types van *M. xenopi* bleek slechts één type klinisch relevant. MAC, *M. malmoense*, *M. kansasii* en *M. xenopi* bleken veel vaker gecorreleerd met klinisch relevante ziekte dan *M. szulgai*, *M. chelonae* en *M. simiae*.

**Elvira Richter** liet ons duizelen van het aantal NTM dat inmiddels – al of niet kweekbaar – is geklassificeerd: 163 erkende species, met nog eens meer dan 600 patronen die op grond van genetisch onderzoek onderscheiden kunnen worden. Zij klassificeerde MAC, *M. malmoense*, *M. kansasii*, *M. ulcerans* en *M. marinum* als meest relevante NTM pathogenen voor de mens. *M. fortuitum* en *M. gordonae* zijn zelden pathogeen.

**Wiel de Lange** belichtte aan de hand van casuïstiek de rol van chirurgie bij de behandeling van TB en NTM.

**Rob Aarnoutse** liet een fraai overzicht zien van wat bekend is – en wat nog onbekend – van farmacokinetiek en farmacodynamie van anti-tuberculose middelen (ATM). Hepato-toxiciteit komt weliswaar weinig voor maar in de sanatoria is het een groot probleem.

**Martin Boeree** besprak een celkweek-model van een humane HCC waarin hij een concentratie-afhankelijke celschade en celdood kon reproduceren bij verschillende combinaties van ATM.

Tenslotte liet **Ulf Greinert** casuïstiek met interferon-gamma therapie bij patiënten met TB en NTM zien, waarna hij de gasten rondleidde in de kliniek. Er is een beperkt aantal isolaties mogelijk, met luchtbehandeling zoals wij dit ook in Beatrixoord en Dekkerswald kennen, met luchtwisselingen > 6x/u, en drukhiërarchie zoals de SWAP richtlijnen voorschrijven; echter zonder UV-lichtbron.

**Aik Bossink** besprak op de tweede cursusdag de gegevens van het grote contact-onderzoek uit Zeist, met vergelijking tussen interferon-gamma (IFN)-gebaseerde tests en de klassieke Mantoux huidtest (TST). De resultaten leveren veel nieuwe informatie en een paper is voor publicatie in de *Blue Journal* aanvaard; ELISPOT lijkt meer specifiek voor recente infecties dan de TST maar veel vragen blijven nog onbeantwoord, en bij kinderen is nog weinig onderzoek gedaan.

**Martin Ernst** gaf een overzicht van de immunologie van TB, met details over de rol van DC en MO/APC, en Th1 lymfocyten met productie van IFN, IL-12, IL-15, TNF-alfa, en Th2 lymfocyten met IL-10, IL-4, en TGF-beta productie als belangrijk kenmerk.

**Stephan Ehlers** besprak gegevens ontleend aan een diersmodel (muizen) met gene knock-out experimenten (IL-27Ra; IL-15). Deze dieren werden experimenteel via een aerosol met NTM geïnfecteerd, en dit werk kan alleen in een level 3 Biosafety Lab worden gedaan.

**Christoph Lange** rapporteerde fraaie resultaten van diagnostische studies van IFN en TST. Hij voerde een pleidooi voor aansluiting bij een recent opgericht TB-NET, een samenwerkingsverband van Europese research instituten in 14 landen om wetenschappelijke vragen rond TB sneller te kunnen oplossen.

**Claudia Jafari** liet zien dat de nieuwe IFN testen vooral goed werken in monsters verkregen ter plaatse van de infectiehaard. In pleurale effusie en in BAL vloeistof bleken de tests beter te scoren dan in bloed; m.n. CFP10 deed het goed, beter zelfs dan ESAT-6.

**Martin Boeree** introduceerde de presentatie van **Rob Aarnoutse** die liet gegevens van farmacokinetiek (PK) bij TB middelen en AIDS remmers liet zien. Rifampicine geeft inductie van cytochroom P450 waardoor alle protease remmers (PI) die in bijna alle combinaties van antiretrovirale therapie (ART) voorkomen, een verlaagde beschikbaarheid (AUC, concentratietijdcurve) geven. Zijn voorstel is om als eerste keus voor ART bij TB te kiezen voor de combinatie entricitabine, tenofovir en efavirenz.

**Cecile Maqis-Escurra** gaf een overzicht van de activiteiten in Dekkerswald. Het aantal opnames per jaar is ongeveer 25. Een pilot-studie wordt nu opgezet om een nieuwe uitleesmaat voor vroege mycobacteriële killing te ontwikkelen; een seriële kwantitatieve sputumkweek wordt vergeleken met real-time RNA PCR in de hoop op een snelle moleculaire test voor het aantonen van levende bacillen. Een surrogaat-responsmeting is nodig voor het sneller klinisch testen en evalueren van nieuwe anti-TB middelen. Het plan is om dit werk in Tanzania uit te werken.

Tenslotte liet **Tijp van der Werf** namens Richard van Altena, Beatrixoord, Dick van Solingen, RIVM, en het team van Dekkerswald de geaccumuleerde gegevens zien van resultaten van MDR-TB in Nederland. Een eerdere publicatie over de periode 1987-1998 bevatte 44 patiënten, met goede uitkomst – curatie 95%; de huidige serie (1998-2006) liet resultaten

van 60 patiënten zien, 6 HIV-geïnficeerden, met curatie 88%, nog altijd veel beter dan de internationaal gepubliceerde resultaten.

In de evaluatie bleek dat niet alle deelnemers helemaal op de hoogte waren van het programma, en de verwachtingen liepen dan ook wat uiteen. De uitwisseling met de Duitse collega's was heel stimulerend en de catering en huisvesting waren voortreffelijk. Voor nascholing en onderzoekssamenwerking bij TB en NTM is het een goed idee om oostwaarts te kijken. Als XDR-TB naar Nederland komt, zullen we ook de blik op het oosten moeten houden.

Het zou een goed idee zijn als Borstel-1 gevolgd wordt door Borstel-2.

Tijp van der Werf

## Vera Bonta Prijs

Op de wetenschappelijke vergadering van 20 april a.s. zal voor de 6<sup>e</sup> keer de Vera Bonta prijs worden uitgereikt. De prijs was een initiatief van professor Ivan Bonta, wiens echtgenote Vera in 1996 overleed aan de gevolgen van longcarcinoom. Helaas is recentelijk in februari Ivan zelf op 84-jarige leeftijd plotseling overleden. In 1956 vluchtte de medicus-farmacoloog Bonta met vrouw en twee kinderen uit Hongarije naar Nederland. Na enkele jaren bij Organon gewerkt te hebben, volgde in de 60'er jaren zijn benoeming tot hoogleraar

Farmacologie aan de Medische Faculteit Rotterdam. De speerpunten van zijn research betroffen inflammatie en immunologie. Hij was o.a. de oprichter van het tijdschrift *Mediators of Inflammation*. Na zijn emeritaat is hij steeds blijven publiceren. Zo verscheen bij Erasmus Publishing in 2003 van zijn hand een prachtige monografie over medische archeologie onder de titel *Diseased Ancestors*.

Na het overlijden van Vera heeft hij nog verscheidene goede jaren in Israël mogen ervaren met zijn tweede vrouw Lea, van oorsprong ook Hongaarse.

Ivan was tot het laatst een energieke, originele en reislustige wetenschapper. Daarnaast hebben alle betrokkenen bij de Emil Starckenstein Stichting (verantwoordelijk voor de Vera Bonta prijs) een ware vriend verloren.

Winnaars Vera Bonta Prijs:

1997: Dr. Egbert Smit

1999: Dr. Veerle Somers

2001: Dr. Anne-Marie Dingemans

2003: Dr. Corneline Hoekstra

2005: Dr. Paul Wirtz

Naar aanleiding van de uitreiking van de 6<sup>e</sup> Vera Bonta prijs, mede mogelijk gemaakt door Lilly, werd de eerste winnaar professor Egbert Smit van het VU Medisch Centrum Amsterdam geïnterviewd.

*Prof. Dr. E.F. Smit*

In de jaren tachtig was Egbert Smit een van de weinige klinici die onderzoek deed middels moleculair biologische technieken in het laboratorium op het gebied van de longoncologie. Egbert Smit, destijds nog verbonden aan het Academisch Ziekenhuis Groningen, was zeer



vereerd, dat hij voor zijn onderzoek naar de resistentie van longtumoren tegen chemotherapie in 1997 de eerste Vera Bonta Prijs mocht ontvangen.

#### *Vera Bonta Prijs*

De Emil Starckenstein Stichting stimuleert studies en andere activiteiten, die een bijdrage leveren op het gemeenschappelijk terrein van geneeskunde en maatschappij. Tweejaarlijks nodigt de Emil Starckenstein Stichting onderzoekers uit om mee te dingen naar de Vera Bonta Prijs voor wetenschappelijk onderzoek. Deze prijs bestaat uit een bedrag van € 6.000, een oorkonde en een legpenning en wordt uitgereikt aan een jonge Nederlandse of Belgische onderzoeker, die zich heeft onderscheiden in onderzoek op het gebied van longcarcinoom.

Een prijs als de Vera Bonta Prijs is volgens hem welkome erkenning en een goede stimulans. Daarnaast is het volgens de professor voor het onderzoek naar longkanker in Nederland belangrijk, dat studenten en onderzoekers de mogelijkheid krijgen een tijd onderzoek te doen in het buitenland. Het is echter wel belangrijk, dat sommige waardevolle onderzoekers ook na een promotie of het winnen van zo'n prijs onderzoek blijven doen en niet volledig verder gaan in de kliniek. Hij meent namelijk dat het erg belangrijk is om onderzoek te blijven doen naar longkanker, expertise en ervaring zijn daarbij van cruciaal belang. (De meerderheid van de prijswinnaars van van de afgelopen 10 jaar zijn nog steeds actief op het gebied van onderzoek naar longkanker.)

Hij vertelt: "Het is goed om aandacht te vragen voor onderzoek naar longkanker en dit te stimuleren. Longkanker blijft nu en in de toekomst een groot probleem. De overleving is al 30 jaar ongeveer hetzelfde. Onderzoek is hard nodig om het lot van deze mensen in de toekomst te kunnen verbeteren."

Jaap Klein, voorzitter Emil Starckenstein Stichting.

## **TOPICS:**

Non-Invasieve Beademing Leeds,  
13-15 december 2006:

Onder de bezielende begeleiding van Peter Wijkstra waren we te gast in het St James Hospital te Leeds (UK) om onder leiding van een van de meest vooraanstaande longartsen op het gebied van Non Invasieve Beademing (NIV) meer kennis te verwerven betreffende deze vorm van ademhalingsondersteuning. Het was de opzet om met een kleine groep longartsen op interactieve wijze achtergronden en praktische uitwerking door te nemen. Peter Wijkstra, onze expert, had Dr Marc W. Elliott bereid gevonden gastheer te zijn. Hierdoor troffen wij een zeer deskundige en zeer benaderbare expert temidden van zijn team (o.a. Dr Plant, verpleegkundigen en fysiotherapeut). en zijn verscheidenheid aan apparatuur'. Om de onderwijsruimte te bereiken moesten we over de afdeling longziekten lopen, hetgeen al een ervaring op zich genoemd mocht worden. We raakten onder de indruk van de sjofele uitstraling en het gebrek aan privacy. Ook de oude gebloemde gordijnen en een enkele leunstoel hadden iets vertederends, waarbij je je ineens realiseert hoe mooi onze ziekenhuizen gemiddeld genomen toch zijn. Toch komt hier toponderzoek en pionierswerk vandaan!

De gehele donderdag werden we bijgepraat en konden inzichten worden uitgewisseld. 's Avonds diner in een mooi verbouwde watermolen aan de rivier de Aire. De volgende ochtend gaf Peter Wijkstra een mooi overzicht van de situatie in de thuisbeademing in Nederland waarbij ook de inzichten rondom NIV bij de stabiele COPD-er aan bod kwamen. Er volgt onderzoek om de juiste plaatsbepaling te kunnen maken (deels Gronings werk, deels nationaal). De cursus werd afgesloten door iemand van de Firma Respirationics die ons apparatuur toonde en ook wat liet spelen met de spullen.

We lieten vrijdagmiddag Dr Elliott achter, die veel indruk heeft gemaakt door kennis van zaken gekoppeld aan een enorme dosis praktijkervaring: Hij staat midden in het echte patiëntenwerk, wat onder andere gedemonstreerd werd door zeer sprekende patiënten



anekdotes. Na een uitstekende lunch in een typisch Yorkshire-dorpje in de omgeving van Leeds reisden we weer af naar het vliegveld. Op de heenweg hadden we overigens een redelijk onstuimige landing vanwege de enorme wind. Dit was de enige 'wanklank' in de verder door GlaxoWellcome uitstekend geleide cursus: beslist een aanrader!

Jan van der Maten,  
MCL Leeuwarden

## Afscheidsymposium van Jaap Klein

*20 september 2006*

Op 20 september 2006 nam Jaap klein afscheid als longarts met een afscheidssymposium in de prachtige synagoge van Enschede. Als thema voor deze middag werd door hemzelf "Arts en communicatie" gekozen. Een breed onderwerp en in al zijn facetten altijd intensief door Jaap beleefd in zijn 28 jarige carrière als longarts. Na een inleiding over hoe het was om met Jaap samen te werken, waaraan veel van zijn vrienden en vriendinnen hadden bijgedragen werd de scoop verbreed naar het onderwerp van het symposium namelijk de rol die communicatie speelt in het dagelijkse werk van de (long)arts. Anne vd Meijden, predikant en hoogleraar massacommunicatie, maar bovenal kenner van het Twentse dialect legde in een breed opgezette beschouwing nog eens uit hoe verwarring over veel gebruikte begrippen heldere communicatie vaak in de weg staat. Zijn advies luidde dan ook begrippen die voor meer uitleg vatbaar zijn expliciet te benoemen en ons te hoeden voor vakjargon. Overigens zal dat dan wel ten koste gaan van door hem geciteerde hilarische misverstanden.



Vervolgens werd door Erwin Seydel, hoogleraar communicatiewetenschappen aan de Universiteit Twente en promotor van Jaap, licht geworpen op beelden die wij ons vormen over de communicatie met onze omgeving. Beelden die ons helpen te begrijpen wat we denken en vertellen, maar ook beelden die aan vervorming onderhevig zijn en een eigen leven gaan leiden.

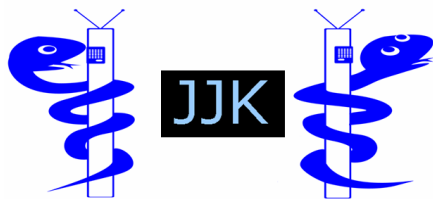


Hugo Heymans, hoogleraar kindergeneeskunde aan de Universiteit van Amsterdam nam ons vervolgens mee naar het Binnengasthuis. Onvermijdelijk geschiedenis, maar heel illustratief hoe in de zeventiger jaren een begin werd gemaakt met het analyseren van onze eigen communicatie. Hugo leidde ons door veel herkenbare valkuilen. Uit onderzoek blijkt dat vooral de paternalistisch optredende arts veel informatie in het contact met patiënt en familie laat liggen. Dat weten we allemaal natuurlijk wel maar Hugo maakte dat op zijn eigen welbespraakte wijze weer eens actueel.

Michel Galjee, voorzitter van de medische staf, belichtte vervolgens Jaap's specifieke rol in 18 jaar longarts te Enschede. Met grote regelmaat heeft Jaap in al die jaren zijn medestafleden voorgehouden dat ziekenhuisbeleid zich niet alleen maar moet focussen op financiële of organisatorische afwegingen. Hij attendeerde er regelmatig op dat veel zaken veel beter tot hun recht komen door even tijd te reserveren voor een tete à tete met patiënt, collega of bestuurder.

Herre Kingma, voorzitter van de RvB van het MST kwam ook terug op deze speciale rol die Jaap in de medische staf heeft gespeeld. Hun gemeenschappelijke studieverleden was hem tot steun geweest bij zijn eigen start in Enschede.

Het laatste woord was natuurlijk aan Jaap zelf. Op de hem zo eigen heldere en directe wijze werd goed duidelijk waarom een 28 jarige carrière als longarts zo leuk en inspirerend was geweest. Natuurlijk vielen er veel vlekjes weg te werken, maar Jaaps persoonlijke aanpak is daar een zeer beproefde methode in geweest. Om niet meer te vergeten: "Probeer je werk goed te organiseren, tijd voor je patiënten te maken en het met elkaar een beetje leuk te hebben"



Als afscheidscadeau viel Jaap een nieuwe stichting ten deel. De stichting heeft als doel jaarlijks voor jonge artsen onderricht in de ruimste zin des woords op het gebied van arts en communicatie te bieden.

H. Schouwink

## Tracheatumoren in Nederland

Erik van der Heijden<sup>1</sup>, Jimmy Honings<sup>3</sup>, Ad Verhagen<sup>2</sup>, Henri Marres<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Afdeling Longziekten, <sup>2</sup>Cardio-Pulmonale chirurgie en <sup>3</sup>Keel-, Neus- en Oorheelkunde en Hoofd-Hals chirurgie van UMC St Radboud te Nijmegen

Correspondentie:

Dr H.F.M. van der Heijden, afdeling longziekten (454), UMC St Radboud.

Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

Tel 024-3614579.

email: [h.vanderheijden@long.umcn.nl](mailto:h.vanderheijden@long.umcn.nl)

Tracheatumoren vormen een relatief zeldzame entiteit, waardoor relatief weinig bekend is over de behandeling van deze tumoren. Recent is een retrospectieve studie verricht naar de incidentie en behandeling van tracheatumoren in Nederland (1).

De prognose is doorgaans slecht, echter nieuwe ontwikkelingen op het gebied van tracheachirurgie hebben goede resultaten mogelijk gemaakt bij patiënten die behandeld zijn met een trachearesectie. Dit wordt kort geïllustreerd aan de hand van drie ziektegeschiedenissen (2). Daarnaast wordt een overzicht gepresenteerd van de klinische karakteristieken van tracheatumoren en de resultaten van een retrospectieve nationale studie waarin de incidentie en behandeling van primair tracheacarcinoom onderzocht is.

## Casuïstiek

Patiënt A, een 56-jarige man met een blanco medische voorgeschiedenis die 25 pakjaren had gerookt, bezocht de huisarts wegens sinds 6 weken bestaande hoestklachten in combinatie met haemoptoë, keelpijn, heesheid en dyspnoe. Behandeling met doxycycline had geen effect. Patiënt werd voor nader onderzoek verwezen naar een KNO-arts, die een ruimte-innemend proces (RIP) van de trachea aantoonde, waarna patiënt naar onze kliniek werd verwezen.

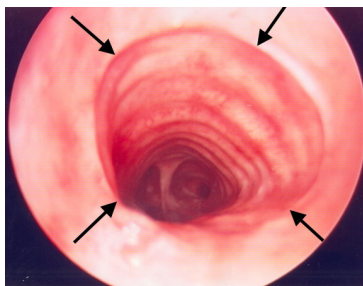
Een thoraxfoto toonde impressie van de rechter tracheawand. Bij bronchoscopie werd 3–4 cm onder de stembanden aan de rechtslaterale wand een tumoreus proces gezien van 3 cm in lengte. De trachea was 60% gestenoseerd. Biopsie toonde een plaveiselcelcarcinoom (PCC). De CT-scan bevestigde een niet volledig scherp afgrensbaare wandverdickking (figuur 1A).



Figuur 1A

*Preoperatieve CT-scan van patiënt A. De pijl geeft de locatie van de tumor in de trachea aan.*

Via een halsincisie werd een segmentale trachearesectie verricht over een lengte van 3,5 cm (zeven trachearingen). De trachea werd door een end-to-end anastomose gereconstrueerd onder flexie van de nek, zonder aanvullende “release”-manoeuvre. Het postoperatieve beloop was ongecompliceerd. Histopathologisch onderzoek bevestigde een PCC met krap tumorvrije resectieranden zonder lymfekliermetastasen. Patiënt onderging postoperatief aanvullend radiotherapie (64 Gy). Vier jaar postoperatief is patiënt in goede algemene conditie, zonder aanwijzingen voor een recidief (zie figuur 1B).

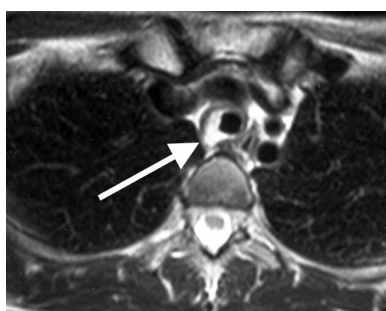


Figuur 1B

*Bronchoscopie bij patiënt A, 1 jaar postoperatief. De pijlen geven de plaats van de anastomose aan.*

Patiënte B, een 46-jarige vrouw, was door de huisarts naar de longarts verwezen vanwege bronchitisklachten. Anamnestic had zij 5 jaar intermitterend dyspnoeklachten, hoesten en een inspiratoire stridor. Patiënte had nooit gerookt.

Longfunctieonderzoek toonde een verlaagde FEV<sub>1</sub> en FIV<sub>1</sub> tot respectievelijk 21% en 79% van voorspeld. Bij bronchoscopie werd in de rechter tracheahelft 7 cm onder de stembanden een poliepeus groeiende tumor van 2,5 – 3 cm gezien, welke de trachea voor 75% obstrueerde. Biopten toonden een adenoïd cystisch carcinoom (ACC). Zowel een CT-scan als een MRI-scan bevestigden een RIP in de trachea, met aanwijzingen voor doorgroei door de tracheawand (figuur 2). Patiënte onderging elders een symptoomverlichtende endoscopische behandeling en werd vervolgens naar ons ziekenhuis doorverwezen.



Figuur 2

*Preoperatieve MRI-scan van patiënt B. De pijl geeft de locatie van de tumor in de trachea aan.*



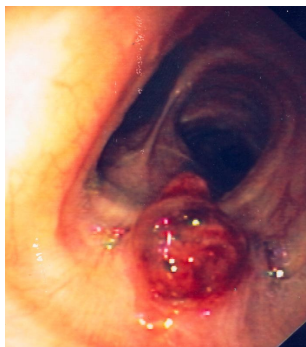
Via een halsincisie in combinatie met een mediane sternotomie werd een segmentale trachearesectie verricht over een lengte van 5 cm. Daarnaast werd het membraneuze deel van de resterende trachea naar caudaal over 1,5 cm geresecteerd vanwege een asymmetrische uitbreiding van de tumor. Dit deel van de trachea werd gereconstrueerd met een gesteelde pericardlap. Vervolgens werd een end-to-end anastomose vervaardigd.

Pathologisch-anatomisch onderzoek toonde een ACC met positieve resectievlakken, de lymfeklieren waren tumorvrij. Patiënte werd hierop aanvullend met radiotherapie behandeld (64 Gy).

Twee jaar postoperatief werden geen aanwijzingen voor recidief of metastasen gevonden. De FEV<sub>1</sub> en FIV<sub>1</sub> waren postoperatief respectievelijk 82% en 93% van voorspeld.

Patiënt C, een 56-jarige man, werd gezien door de longarts in verband met sinds 2 maanden bestaande klachten van intermitterende haemoptoë. Bij bronchoscopie gevolgd door histopathologisch onderzoek werd een carcinoïd van de trachea vastgesteld. Patiënt werd hierop verwezen naar het UMC St Radboud.

De CT-scan toonde een kleine endotracheale tumor in de dorsale trachea, zonder intrapulmonale afwijkingen of vergrote lymfeklieren. Bij bronchoscopie werd in de achterwand van de distale trachea, ongeveer 3 cm boven de hoofdcarina, een kersrode tumor met een doorsnede van 1 – 1,5 cm gezien (figuur 3). De trachea was voor ongeveer 15% geobstrueerd.



Figuur 3  
*Preoperatieve bronchoscopie bij patiënt C.*

Via een posterolaterale thoracotomie rechts werd een segmentale resectie van de distale trachea verricht. De ventilatie werd gewaarborgd door een selectieve intubatie in de linker hoofdbronchus. Over een lengte van ruim 2 cm werden 4 trachearingen verwijderd. Het postoperatieve beloop was ongecompliceerd. Histologisch onderzoek bevestigde de diagnose typisch carcinoïd en toonde negatieve resectieranden. Anderhalf jaar postoperatief is patiënt in goede algehele conditie en worden geen aanwijzingen gevonden voor recidief tumor of metastasen op afstand.

## **Kliniek**

De meest voorkomende klachten bij een tracheacarcinoom zijn hoesten, haemoptoë, dyspnoe en heesheid (3-5). Deze klachten ontstaan vaak pas bij een vergevorderde obstructie van de trachea, waardoor de diagnose meestal pas in een gevorderd ziektestadium gesteld wordt (6), hetgeen ook bij bovenbeschreven patiënten het geval was. Op het moment van diagnosestelling kunnen tracheatumoren dan ook direct levensbedreigend zijn door dreigende verstikking (7). De symptomen vertonen gelijkenis met die van andere luchtwegobstruerende ziektes zoals astma en COPD, waardoor deze initiële diagnoses in een later stadium nogal eens herzien worden (8-10) Risicogroepen zijn rokers, mannen en personen tussen het 60e en 70e levensjaar (3-5).

## *Diagnostiek*

Bronchoscopie en röntgendiagnostiek vormen de basis van de diagnostiek van tracheatumoren (7). Bij tracheo- en bronchoscopie kunnen de tumorlocalisatie en – afmetingen nauwkeurig worden vastgesteld en kan een biopsie van de tumor worden genomen. Daarnaast kan met een interventiebronchoscopie (een deel van) de tumor worden verwijderd om acute symptomen te bestrijden (6). Een CT-scan van de thorax levert informatie over locatie, afmetingen, regionale ingroei van de tumor en eventuele metastasen (10,11). Longfunctieonderzoek kan een luchtwegobstructie aantonen, met name een afname van het geforceerde inspiratoire volume in de eerste seconde (FIV<sub>1</sub>).

## *Histologie*

Meer dan 90% van de tumoren van de trachea is maligne (12). In de gepubliceerde series zijn het PCC en het ACC de meest voorkomende typen en verantwoordelijk voor respectievelijk ~50% en ~10% (12). Dit komt overeen met de histologische verdeling in Nederland (zie hieronder en tabel 1) (1). Het adenocarcinoom, ongedifferentieerd grootcellig carcinoom, carcinoïd, kleincellig of anaplastisch carcinoom en mucoepidermoïd carcinoom komen minder frequent voor (1,6). Elk histologisch type kent een eigen klinisch beloop, wat naast de lage incidentie een additionele factor is waardoor onderzoek naar de behandeling van tracheatumoren bemoeilijkt wordt (10,13). Het ACC heeft een duidelijk betere prognose (1,14).

## *Stadiëring*

Er bestaat geen algemeen geaccepteerde TNM classificatie voor tracheacarcinomen, doordat de lymfeklierindeling van de gangbare TNM classificatie voor longtumoren niet van toepassing is op tracheatumoren. Bovendien bestaat er in de literatuur geen overeenstemming over de invloed van lymfekliermetastasen op overleving (4,14,15). Het is algemeen geaccepteerd dat chirurgie niet wenselijk is, indien metastasen op afstand aangetoond zijn (6,7).

## **Behandeling**

### *Chirurgie*

Na inzicht in de bloedvoorziening van de trachea en onderkenning van zogenaamde “release” manoeuvres in de jaren ‘60 en ‘70, werd resectie van ongeveer de helft van de lengte van de trachea mogelijk. Met name het werk van Grillo en Pearson heeft de weg vrijgemaakt voor de ontwikkeling van tracheachirurgie (16,17). Parallel met de chirurgische ontwikkeling is de peri-operatieve mortaliteit bij trachearesecties in de loop van de tijd sterk afgenomen tot uiteindelijk 3% (14). Chirurgie wordt beschouwd als de enige in opzet curatieve therapie (7).

### *Radiotherapie*

De rol van radiotherapie binnen de behandeling van maligniteiten van de trachea heeft doorgaans een palliatief karakter voor patiënten die een irresectabel tracheacarcinoom hebben, inoperabel zijn wegens co-morbiditeit of een chirurgische behandeling weigeren. Radiotherapie speelt wel een belangrijke rol toegepast als postoperatieve adjuvante therapie (18). De resultaten van radiotherapie zijn sterk afhankelijk van de radiatiedosis en de gevoeligheid van de tumor voor radiotherapie (19,20).

## Interventiebronchoscopie

Er bestaan verschillende endoscopische technieken die erop gericht zijn de tumormassa van een tracheatumor te reduceren om de luchtwegobstructie op te heffen. Het betreft hier mechanische “coring out” van de tumormassa, lasercoagulatie en cryotherapie, al dan niet in combinatie met plaatsing van een endotracheale stent. Stents kennen echter verschillende bezwaren wanneer deze geplaatst worden voorafgaand aan chirurgie (6,7,10). Endoscopische technieken hebben over het algemeen een palliatief karakter.

## Incidentie en behandeling van tracheacarcinomen in Nederland

De prognose van patiënten met een maligniteit van de trachea is uiterst somber. Uit de literatuur blijkt dat de gemiddelde 5-jaars overleving van alle patiënten met een primair tracheacarcinoom slechts 5 - 13% is (4). Gaissert et al. en Regnard et al. stellen echter een 5-jaars overleving van 50-62% in de groep patiënten die een trachearesectie ondergaat (14,21). Hazama et al. beschreef in 2003 zelfs een 5-jaars overleving van 72% in deze groep, maar dit betrof slechts 20 patiënten (22). Hoewel dit een geselecteerde populatie betreft zijn deze goede resultaten ook door anderen beschreven.

Een deel van de grote verschillen in overleving van de groep gereceerde patiënten ten opzichte van de totale groep patiënten met een tracheatumor kan verklaard worden door de selectie bias. Uit landelijke onderzoeken in Denemarken en Finland is gebleken dat in minder dan 10% van de gevallen gekozen wordt voor chirurgie, terwijl dit tot duidelijk betere overleving leidt (4,13). Licht et al. stelt dat de goede resultaten van chirurgie niet alleen gebaseerd zijn op selectie bias en haalt aan dat er in Denemarken een nihilistische attitude bestaat ten aanzien van tracheatumoren, gebaseerd op onwetendheid over chirurgische mogelijkheden bij tracheatumoren (4). Volgens onderzoeken, uitgevoerd in centra met meer ervaring op het gebied van tracheachirurgie, is 50% van alle tracheatumoren operabel (6,23). Dit zou betekenen dat in Finland en Denemarken slechts een klein deel van alle operabele tracheatumoren ook daadwerkelijk gereceerd is.

In een recente nationale studie hebben wij recent geïnventariseerd welke therapiekeuzes gemaakt zijn en wat de overleving was van patiënten met een maligniteit van de trachea (1).

Het doel van deze studie was om de incidentie, histologische details, behandelmodaliteiten en overleving van patiënten met maligniteiten van de trachea in Nederland te onderzoeken. Hiertoe werden alle gevallen van trachea carcinoom bekend in de database van de Nederlandse Integrale Kankercentra uit de periode 1989–2002 geselecteerd. De gegevens over histologisch type, leeftijd ten tijde van de diagnose en overleving werden retrospectief geanalyseerd. De jaarlijkse incidentie was 0.142 per 100,000 inwoners (308 casussen werden gevonden waarvan 15 bij toeval tijdens autopsie werden vastgesteld).

Tracheacarcinomen worden vooral bij mannen gevonden (72%) en ook in Nederland blijken dit merendeels plaveiselcelcarcinomen (PCC) te betreffen (52.9%), slechts in 7.1% van de gevallen een adenoid cystisch carcinoom (ACC) aangetoond (Tabel 1). De gemiddelde leeftijd bij diagnose is 64.3 jaar.

Histological type	n	%
Squamous cell carcinoma (SCC)	163	52.9
Small cell carcinoma	34	11.0
Epithelial large cell carcinoma	23	7.5
Adenoid cystic carcinoma (ACC)	22	7.1
Adenocarcinoma	19	6.2
Carcinoid	4	1.3
Papillary SCC	2	0.6
Neuroendocrine carcinoma	2	0.6
Mucinous adenocarcinoma	2	0.6
Adenosquamous carcinoma	2	0.6
Malignant melanoma	2	0.6
Carcinoma, not otherwise specified	24	7.8
Other	9	2.9
Total	308	100.0

**Tabel 1**

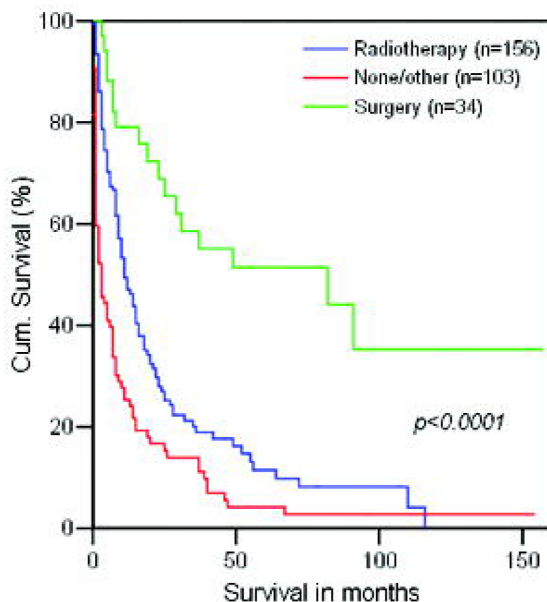
*verdeling histologische type bij 308 patiënten met trachea carcinoom in Nederland in de periode 1989-2002 (1).*

**Tabel 2**

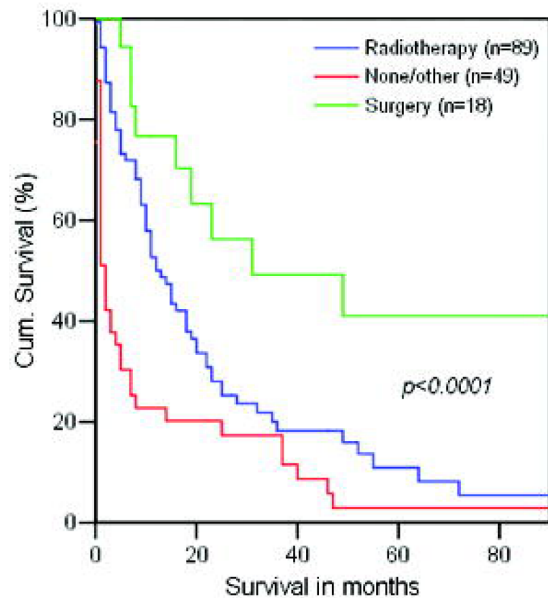
		Survival (months)			Survival rates (%)			
		n	Median	Mean	1-year	2-year	5-year	10-year
Histological type*	SCC	156	10	24	45	29	12	0
	ACC	21	- <sup>†</sup>	107	95	89	61	61
	Other types	116	7	18	32	17	9	3
Treatment*	None / other	103	3	13	25	17	4	3
	Radiotherapy	156	11	24	47	27	11	0
	Surgery	34	82	79	79	69	51	35
Overall		293	10	28	44	29	15	6

*Prognose tracheacarcinoom naar per histologisch type en naar behandeling (1).*

Bij 34 patiënten (11.6%) werd een chirurgische behandeling uitgevoerd, 156 patiënten (53.1%) ondergingen primaire radiotherapie en 104 patiënten (35.4%) kregen uitsluitend palliatieve behandelingen. De mediane en gemiddelde overleving van de totale groep van 293 patiënten was 10 maanden en 28 maanden. De 1-, 5-, en 10-jaarsoverleving was respectievelijk 43%, 15% en 6%. De prognose van patiënten met een ACC was significant beter (Tabel 2). De 5-, en 10-jaarsoverleving van patiënten die een chirurgische resectie ondergaan hadden was 51% en 33%. Ook in de groep patiënten met een PCC had een chirurgisch behandeling een significant betere overleving (Figuur 5).

**Figuur 4**

*Overleving totale groep tracheacarcinoompatiënten (n=293) in Nederland in de periode 1989-2002 naar behandeling (1).*

**Figuur 5**

*Overleving patiënten met plaveiselcelcarcinoom van de trachea (n=156) naar behandeling in de periode 1989-2002 in Nederland (1).*

## Conclusie

Chirurgie al of niet gecombineerd met radiotherapie is, indien mogelijk, de beste, in opzet vaak curatieve, therapie bij patiënten met een tracheacarcinoom. Door voortschrijdende ontwikkelingen op het gebied van de tracheachirurgie is in steeds meer gevallen een trachearesectie met reconstructie mogelijk. Uit onze inventariserende studie blijkt dat een chirurgische behandeling echter slechts in ongeveer 10% van de gevallen wordt verricht. Naar schatting wordt bij mogelijk tot 30% van de patiënten deze vorm van behandeling ten onrechte onthouden (1). Het is belangrijk de operabiliteit te bepalen indien een tracheacarcinoom wordt vastgesteld, hiervoor is echter ervaring vereist op het gebied van de oncologische tracheachirurgie. Om het beleid ten aanzien van tumoren van de trachea te standaardiseren en te optimaliseren, lijkt het vanwege de lage incidentie wenselijk de zorg rondom tracheacarcinomen te concentreren in één landelijk centrum.

## Referenties

1. Honings J, van Dijk JAAM, Verhagen AFTM, Van der Heijden HFM, Marres HAM. Incidence and treatment of tracheal carcinoma; a nationwide study in the Netherlands. *Ann. Surg. Oncol.* 2006; *in press*.
2. Honings J, Verhagen AFTM, Van der Heijden HFM, Marres HAM. De chirurgische behandeling van tracheacarcinomen. *Ned.Tijdschr.KNO-Heelkunde* 2006;12:75-9.
3. Manninen MP, Antila PJ, Pukander JS, Karma PH. Occurrence of tracheal carcinoma in Finland. *Acta Otolaryngol.* 1991;111(6):1162-9.
4. Licht PB, Friis S, Pettersson G. Tracheal cancer in Denmark: a nationwide study. *Eur.J.Cardiothorac.Surg.* 2001;19(3):339-45.
5. Yang KY, Chen YM, Huang MH, Perng RP. Revisit of primary malignant neoplasms of the trachea: clinical characteristics and survival analysis. *Jpn.J.Clin.Oncol.* 1997;27(5):305-9.
6. Gaissert HA. Primary tracheal tumors. *Chest Surg.Clin.N.Am.* 2003;13(2):247-56.
7. Wood DE. Management of malignant tracheobronchial obstruction. *Surg.Clin.North Am.* 2002;82(3):621-42.
8. Grillo HC, Mathisen DJ, Wain JC. Management of tumors of the trachea. *Oncology (Huntingt)* 1992;6(2):61-7.
9. Kokturk N, Demircan S, Kurul C, Turktas H. Tracheal adenoid cystic carcinoma masquerading asthma: A case report. *BMC.Pulm.Med.* 2004;19;4(1):10.
10. Allen MS. Malignant tracheal tumors. *Mayo Clin.Proc.* 1993;68(7):680-4.
11. Li W, Ellerbroek NA, Libshitz HI. Primary malignant tumors of the trachea. A radiologic and clinical study. *Cancer* 1990;66(5):894-9.
12. Gelder CM, Hetzel MR. Primary tracheal tumours: a national survey. *Thorax* 1993;48(7):688-92.
13. Manninen MP, Pukander JS, Flander MK, Laippala PJ, Huhtala HS, Karma PH. Treatment of primary tracheal carcinoma in Finland in 1967-1985. *Acta Oncol.* 1993;32(3):277-82.
14. Gaissert HA, Grillo HC, Shadmehr MB, Wright CD, Gokhale M, Wain JC, Mathisen DJ. Long-term survival after resection of primary adenoid cystic and squamous cell carcinoma of the trachea and carina. *Ann.Thorac.Surg.* 2004;78(6):1889-97.
15. Bhattacharyya N. Contemporary staging and prognosis for primary tracheal malignancies: a population-based analysis. *Otolaryngol.Head Neck Surg.* 2004;131(5):639-42.
16. Pearson FG, Henderson RD, Gross AE, Ginsberg RJ, Stone RM. The reconstruction of circumferential tracheal defects with a porous prosthesis. An experimental and clinical study using heavy Marlex mesh. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 1968;55(5):605-16.
17. Grillo HC, Dignan EF, Miura T. Extensive resection and reconstruction of mediastinal trachea without prosthesis or graft: an anatomical study in man. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 1964;48:741-9.
18. Chow DC, Komaki R, Libshitz HI, Mountain CF, Ellerbroek N. Treatment of primary neoplasms of the trachea. The role of radiation therapy. *Cancer* 1993;71(10):2946-52.
19. Makarewicz R, Mross M. Radiation therapy alone in the treatment of tumours of the trachea. *Lung Cancer* 1998;20(3):169-74.
20. Mornex F, Coquard R, Danhier S, Maingon P, El Hussein G, Van Houtte P. Role of radiation therapy in the treatment of primary tracheal carcinoma. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1998;41(2):299-305.

21. Regnard JF, Fourquier P, Levasseur P. Results and prognostic factors in resections of primary tracheal tumors: a multicenter retrospective study. The French Society of Cardiovascular Surgery. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 1996;111(4):808-13.
22. Hazama K, Miyoshi S, Akashi A, Yasumitsu T, Maeda H, Nakamura K, Tada H, Matsuda H. Clinicopathological investigation of 20 cases of primary tracheal cancer. *Eur.J.Cardiothorac.Surg.* 2003;23(1):1-5.
23. Howard DJ, Haribhakti VV. Primary tumours of the trachea: analysis of clinical features and treatment results. *J.Laryngol.Otol.* 1994;108(3):230-2.

## **ACCP International Physicians Mentoring Program 2006**

Van 14 tot 26 oktober 2006 namen Upama Rai en Bernt van den Blink, longarts in opleiding in respectievelijk het Erasmus Medisch Centrum te Rotterdam en Academisch Medisch Centrum te Amsterdam, deel aan het ACCP International Physicians Mentoring Program in Salt Lake City, Utah. In dit programma werd er gedurende een week een klinische stage verzorgd in een van de ziekenhuizen van Salt Lake City, aansluitend werd in de tweede week deelgenomen aan het jaarlijkse ACCP-CHEST congres. Aan dit programma namen in totaal 16 longartsen van verschillende nationaliteiten deel, allen in de laatste fase van hun opleiding. De deelnemende kandidaten kwamen oa. uit Duitsland, Frankrijk, Engeland, Brazilië, Canada, Spanje, Portugal, Italië en België. Dit programma werd georganiseerd door het American College of Chest Physicians samen met Altana Pharma/Nycomed.

In de eerste week van ons verblijf waren wij te gast bij de afdeling Pulmonary and Critical Care Medicine van het LDS Hospital. Dit van oorsprong Mormoonse ziekenhuis (Latter Day Saints Hospital) is een not-for-profit tertiair verwijs centrum met 520 bedden, met nadruk op acute zorg/intensive care, traumatologie en cardiologie. De nadruk van de afdeling Pulmonary and Critical Care Medicine ligt op de intensive care. Er is geen aparte klinische afdeling voor longziekten, wel voert de Respiratory ICU een voor onze begrippen relatief laagdrempelig opname beleid. Bij de poliklinisch longgeneeskundige zorg ligt de nadruk op interstitiële longziekten en Sleep Disordered Breathing.

Coördinator en mentor van deze eerste week was Dr. Loren Greenway, administrative director of Pulmonary Medicine en tevens een groot natuurliefhebber. Na een plenaire introductie van onszelf, het ziekenhuis en uitleg over het programma voor de komende week werden wij opgesplitst voor een ronde door het ziekenhuis.

Onze eerste kennismaking met de kliniek was verrassend. Binnen vijf minuten na binnenkomst op de IC maakten we een reanimatie mee en werd ons, door het aanwezige personeel, aangeboden mee te reanimeren. Toch wat bevreesd voor de Amerikaanse lawsuits, niet geheel onterecht zo begrepen wij later, bedankten wij voor de gelegenheid. Deze bereidheid echter, om kennis en scholingsmogelijkheden te delen was kenmerkend voor ons bezoek.

Opvallend was ook het tapijt dat wij aantroffen op de vloer van de ICU's. Er werd ons verzekerd dat dit in het binnenkort te betrekken nieuwe ziekenhuis anders zou zijn. Even later zagen wij een vrouw die op een, voor ons ongewone manier, gemobiliseerd werd: geïntubeerd en beadeademd liep zij, omringd door een groepje verpleegkundigen en fysiotherapeuten, over de gang (zie ook de recente publicatie in *Crit Care Med.* 2007; 35(1):139-45).

Tijdens deze rondleiding werd bij dit soort momenten uiteraard stil gestaan of de plaatselijke situatie vergelijkbaar is met wat er in andere landen gebeurt. Uiteindelijk was de grote vraag hoe het critical care systeem nog efficiënter kan worden waarbij je de kans op menselijke fouten (chance of human error) verkleint en de zorg verbetert. Aan ons werd getoond hoe in Salt Lake City daar naar werd gestreefd met behulp van protocollen, gestructureerd patiëntenoverleg en zich verder ontwikkelende informatisering.

De rest van de week werden wij in de gelegenheid gesteld verschillende onderdelen van het ziekenhuis te bezoeken en kennis te maken met een groot deel van de staf van de afdeling Pulmonary and Critical Care Medicine. Ook werd gelegenheid geboden om artsen uit andere ziekenhuizen te ontmoeten en te spreken met betrekking tot een specifiek onderwerp zoals ILD of Cystic Fibrosis. In kleinschalige sessies werd gediscussieerd over diagnostiek en



behandeling van onder andere ILD en OSAS/CSAS en lopende onderzoeken naar o.a. gebruik van HBO binnen de afdeling Pulmonary and Critical Care Medicine. Opvallend was dat er globaal weinig verschil is in diagnostische en therapeutische mogelijkheden, maar dat de manier van aanpak wel degelijk vaak erg verschillend is. Juist deze verschillen leidden tot zeer interessante discussies binnen onze internationale groep.

Een uitgebreide discussie die week volgde na ons bezoek aan het Promise Hospital. Deze

Long-Term Acute Care Hospital (LTACH) neemt de plaats in tussen zieken- en verpleeghuis en verzorgen, na indicatie stelling via een liaison, patiënten die langdurige, vaak intensieve, behandeling behoeven. Het betreft niet alleen patiënten met bijvoorbeeld decubitus problemen, maar ook moeizaam van de beademing te wean patiënten die specialistische verpleging behoeven. Noodzaak voor deze LTACHs komt deels voort uit het Amerikaanse financieringsstelsel. Echter, het grote aanbod van langdurig zorgintensieve patiënten lijkt ook voort te komen uit een cultuur waarin gebruik wordt gemaakt van alle voorhanden zijnde behandelmogelijkheden. Behandelp beperkingen zoals wij die kennen, waar de behandelend arts een belangrijke stem in heeft, zijn daar ongekend. Deze tegenstelling leidde tot een levendig en open gesprek, waarbij onze Amerikaanse collega's zich terdege bewust lijken te zijn van het lastige pakket waarin zij zich bevinden. We spraken ondermeer over beademing bij ernstig longlijden en het staken van een behandeling. In de VS lijkt dit in het algemeen minder goed bespreekbaar en het kan dus voorkomen dat een 90 jarige patiënt met ernstig COPD op eigen of familie verzoek wordt geïntubeerd tenzij er een advance directive aanwezig is. Is het een paternalistische houding die wij aanhouden en zijn de uitkomsten van de Amerikaanse handelswijze op bepaalde vlakken daadwerkelijk beter?

Later die week zagen wij ook het nieuwe ziekenhuis in aanbouw, inclusief een grote hyperbaric oxygen multichamber faciliteit. Dr. L. Weaver had namelijk al eerder die week gesproken over HBO therapie en liet vol trots de nieuwe multichamber zien. Verder zagen wij in het nieuwe ziekenhuis zeer ruim opgezette IC kamers. Grond en ruimte gebrek speelt in Utah kennelijk geen grote rol.

Van Dr. K Shilling, kregen wij enthousiaste ervaringen over adaptive servo ventilation bij CSAS/OSAS te horen. Dr. A. Morris besprak hoe je betere zorg kunt leveren door 'standardization of clinical decision making' te implementeren. Dit onderwerp was reeds ter sprake gekomen op de eerste dag tijdens de rondleiding door het LDS ziekenhuis. Deze standaardisatie houdt bijvoorbeeld in dat er strikte protocollen moeten worden ontwikkeld die in de praktijk hanteerbaar zijn en na evaluatie ook een aantoonbaar beter resultaat leveren. Hij toonde de voor en nadelen van gestandaardiseerde protocollen en er werd o.a. gediscussieerd over het verlies van inzicht en kennis bij het blindelings volgen van een computergestuurd protocol. Tenslotte werd een glucose- insuline programma getoond waarbij op IC de verpleegkundige aan de hand van ingevoerde glucosewaarden wordt geadviseerd de insuline iv aan te passen. Een al met al zeer interessante sessie, die weer genoeg stof voor discussie opleverde.

Aan de hand van de vele werkbezoeken en voordrachten werd er gedurende de week uitvoerig gepraat over uiteenlopende zaken van opleiding tot therapeutische opties. Er zijn



nog steeds duidelijke cultuurverschillen tussen de Verenigde Staten enerzijds en andere delen van de wereld anderzijds. Het lijkt goed om je dat te realiseren en door in gesprek te gaan meer inzicht te krijgen in de achtergrond van de verschillen. Een belangrijke rode draad door deze week was ook de financiële drijfveer die het zorgstelsel naar de research en hightech medicine trekt terwijl er anderzijds meer en meer behoefte is aan preventieve en primaire zorg. Een pakkende uitspraak was dan ook te vinden in de USA Today van maandag 16 oktober " If you can afford it, it is the best caresysteem in the world, but increasingly, people aren't able to afford it".

Na deze enerverende week bood het CHEST congres gelegenheid om vakinhoudelijk up-to-date te raken. Naast presentatie van nieuwe studie resultaten, was er ruime aandacht voor veel voorkomende klinische problemen. Ook was er nadrukkelijk aandacht voor scholing van fellows/longartsen in opleiding in kleinschalige onderwijssessies over bijvoorbeeld uitvoeren en beoordelen van polysomnografieën, TBNA technieken middels virtuele bronchoscopy en echografie van de thorax. Tevens bestond er voor fellows de gelegenheid je in te schrijven voor een eendaagse cursus over bijvoorbeeld interstitiële longziekten. Zeker ook voor longartsen in opleiding een bijzonder leerzaam congres.



Daarom hopen wij dat er in de toekomst continuïteit blijft in de ondersteuning van Altana Pharma/Nycomed aan dit programma.

Upama Rai  
Bernt van den Blink

## **Ergometrie cursus voor longartsen**

*4-5 mei en 6 oktober 2006*

Op een zonovergoten donderdag en vrijdag in de meivakantie 2006 wordt voor de eerste keer de cursus ergometrie gegeven in het VUMC te Amsterdam.

Enkele deelnemers en cursisten hebben zelf al een ergometrie achter de rug vanaf het vakantiehuisje aan zee.

Een nieuwe cursus met als doel een beter begrip van de fysiologie en pathofysiologie bij inspanning maar vooral het komen tot een uniforme beoordeling die landelijk overal hetzelfde zal zijn.

De cursus is vooral praktisch en elke presentatie wordt gevolgd door een werkgroep waarin enkele ergometrieën met een kleine groep dienen te worden beoordeeld. Dit weer gevolgd door een samenvattende beoordeling met de hele groep.

Allereerst een inleiding door Yvonne Heijdra waarin elke grafiek in het nine panel plot van Wasserman wordt besproken. Met name het combineren van verschillende plots maakt het gemakkelijker om een uitspraak te kunnen doen over een mogelijke ventilatoire beperking, cardiovasculair lijden of gaswisselingsproblemen.

Anton Vonk Noordegraaf vertelt vervolgens over de basis principes van fysiologie van ventilatie en perfusie.

Nostalgie werd er tussen de middag in het zonnetje geluncht tussen de studenten op het grasveldje voor het faculteitsgebouw, waarna het programma werd vervolgd door een pittig theoretisch verhaal over zuurstof- en koolzuur opname en afgifte door dr. R. Grevink.



De middag wordt beëindigd door een presentatie over ventilatie en perfusie door longfysioloog dr. P. Zanen.

Alle theorie is essentieel voor de casussen die na elke presentatie dienen te worden opgelost.

In groepjes van ongeveer 7 cursisten en onder leiding van elke keer verschillende begeleiders, krijgt een ieder de mogelijkheid om elke casus weer, de nine panel plots wat beter onder de knie te krijgen. In het begin was er veel te weinig tijd, zeker voor de cursisten die nog weinig ervaring hadden met de beoordeling van de plots van Wasserman, maar de tweede en derde dag van de cursus ging het voor iedereen al beter en wat sneller.

Op vrijdag 5 mei werd de dag geopend met een verhaal van Joost van den Aardweg over de ventilatoire beperking van de inspanning. Het belangrijkste van deze presentatie was het komen tot het besef dat het ontstaan van dynamische hyperinflatie door een toename van het eind-expiratoir longvolume bij patiënten met COPD, al snel kan leiden tot een ventilatoire beperking tijdens inspanning. De ernst van het COPD kan daarbij getalsmatig heel erg meevallen terwijl er bij inspanning al snel een beperking optreedt. Wanneer je niet de toename van het eind-expiratoir longvolume meet kun je in de andere parameters soms deze ventilatoire beperking missen zoals een van de casussen fraai demonstreerde.

Het laatste theoretisch verhaal was van Anco Boonstra over de cardiovasculaire parameters. Nu hebben we eindelijk nog meer kennis om de cardioloog te overtuigen dat er soms toch echt een cardiale oorzaak van de dyspneu lijkt te zijn. Want als iets tijdens de cursus duidelijk werd dan is het dat ondanks dat een ergometrie een verdenking op cardiovasculaire problemen laat zien, de cardioloog bijna nooit iets vindt op zijn gebied. Blijven volhouden was het devies want de fysiologie liegt niet.

Na een middag oefenen op de meest ingewikkelde ergometrieën en een afsluitende borrel ging iedereen met een goed gevoel terug naar huis of naar de vakantiebestemming om nog even te genieten van de zon.

De terugkomdag op 6 oktober was helaas minder goed bezocht. En dat terwijl de locatie niet beter had kunnen aansluiten op het onderwerp.

In het wederom zonovergoten Olympisch Stadion in Amsterdam analyseerden en bespraken de cursisten de van tevoren ingestuurde ergometrieën, terwijl de jeugd tijdens hun sportdag, de theorie in praktijk bracht.

Wat mij betreft, ondanks de slechte opkomst, een zeer waardevolle dag, waarin alle tijd en aandacht is om problemen waar je tegen aan bent gelopen, en vragen die je nog hebt te kunnen stellen.

De eindconclusie is er dan ook enkel een vol lof.

Ik vond het een zeer waardevolle en leerzame cursus met name door het vele oefenen met de nine panel plots van Wasserman. Het beoordelingsformulier van Yvonne Heijdra zal worden geïmplementeerd met als doel dat uiteindelijk iedereen hetzelfde formulier gebruikt.

Zijn er nog meer conclusies te trekken?

Ja, het is altijd mooi weer in Amsterdam.

Tot slot: de cursus is voor iedereen een aanrader want de Ergometrie is toch een van de mooiste onderzoeken die een longarts tot zijn beschikking heeft.

Groet

Chantal Bovee, Arnhem

## **“Asthma: Pharmacology and Clinical Aspects “**

Faculty of Medicine, Imperial College London

London 2-4 oktober 2006

Van 2 tot en met 4 oktober 2006 vond wederom een boeiende cursus plaats in Londen. De inmiddels overbekende Brompton cursus stond garant voor goede en heldere presentaties van zeer gerenommeerde sprekers op het gebied van astma.

Op maandag 2 oktober werden we om 14.00uur welkom geheten door Prof Peter Barnes die een overzicht gaf van de geschiedenis van het Brompton Hospital en het National Heart and Lung institute.

Het Brompton Hospital werd in 1847 gebouwd als tuberculose kliniek. Nadien werd het verbouwd en werd het een longkliniek. Vijftien jaar geleden werd dit ziekenhuis samengevoegd met het National Heart Hospital, dit nieuwe ziekenhuis werd het Royal Brompton Hospital. Het onderzoeksinstituut dat al vanaf 1947 nauwe banden heeft met het Brompton Hospital werd 15 jaar geleden het National Heart and Lung Institute. Dit instituut is op dit moment de grootste organisatie voor onderzoek op gebieden van hart en longziekten in Europa met gemiddeld 400 fulltime onderzoekers.

Na deze boeiende lezing hield Prof Peter Burney een lezing over de verandering van prevalentie van astma, waarna een overzicht volgde van immunologie en pathologie bij astma. Aan het einde van de middag gaf Prof Peter Barnes een overzicht van de verschillende mechanismen die een rol spelen bij het ontstaan van astma.

Op dinsdag 3 oktober werd een overzichts-lezing over inhalatiecorticosteroiden gegeven door Prof Chung. Niet alleen de gunstige effecten op lokaal niveau werden besproken, maar ook werd ingegaan op de systemische effecten die inhalatiecorticosteroiden kunnen bewerkstelligen.

Daarna was het de beurt aan Dr Lieske Kuitert die een overzicht gaf van de langwerkende betamimetica bij astma. Tot slot gaf Prof Peter Barnes een overzicht van de huidige stand van zaken betreffende de combinatie therapie van langwerkende betamimetica en inhalatiecorticosteroiden, en de aanpak van astma met onder andere de combinatie budonaside / formoterol. Na de lunch werd difficult astma behandeld, verschillende factoren werden aangegeven over de oorzaak van deze toch relatief kleine groep patiënten ( 5% ), en hoe deze groep behandeld zou moeten worden. Tevens werd ingegaan op de nieuwere behandelmethoden zoals anti-IgE en anti-TNF.

Absoluut fantastisch vond ik de lezing van Prof Bart Lambrecht uit Rotterdam, die een overzicht gaf van de dendritische cel welke een sleutelrol speelt in de pathofysiologie van astma.

De volgende dag stond met name in het teken van de kinderlonggeneeskunde. Prof Andrew Bush gaf een mooi overzicht over astma bij jonge kinderen. Waarschijnlijk ontstaan al op jonge leeftijd ( 12-30 maanden ) veranderingen die later kunnen leiden tot allergisch astma. Misschien zou dit mogelijkheden kunnen bieden om het ontstaan van astma in een vroeg stadium tegen te kunnen gaan.

Interessant was dat meerdere fenotypen bij jonge kinderen aanwezig kunnen zijn, waarbij de transient wheezers in principe de grootste kans hebben om later astma te ontwikkelen.

Ter illustratie van wat hetgeen werd gepresenteerd werden nog enkele patiënten-casussen besproken van zowel volwassenen als van astma op de kinderleeftijd.

Ter afsluiting werd door Dr Trevor Hansel een mooi overzicht gegeven ten aanzien van de medicamenteuze behandeling van astma, niet alleen werd ingegaan op de geschiedenis hiervan maar ook werd een tipje van de sluier opgelicht wat er allemaal bij komt kijken wanneer er een nieuw medicament wordt ontwikkeld.

Nieuwe medicamenteuze ontwikkelingen zijn er wel op dit gebied. Het net op de markt gekomen Ciclosenide is een nieuw ontwikkeld inhalatiesteroïd welke geactiveerd wordt in de longen en waarbij nauwelijks bijwerkingen op lokaal niveau gerapporteerd worden.

Nieuwe middelen gericht tegen IgE, TNF- alpha, IL-4, IL-5, IL-13, chemokine receptor en PDE-4 zijn nog op dit moment in onderzoek. Het anti-IgE: omalizumab is al op de markt en is

gereserveerd voor ernstig persisterend allergisch astma, waarbij de patiënten niet stabiel zijn ondanks hoge doseringen inhalatie steroïden en bij gebruik van langwerkende beta-mimetica. De nieuw ontwikkelde fosfodiësteraseremmers ( cilomilast, roflumilast ) zijn in principe veelbelovende medicamenten, echter het bijwerkingen profiel is ongunstig en het is maar de vraag of deze medicamenten in de toekomst ook daadwerkelijk op de markt komen. Wat betreft anti IL-5 zijn de resultaten in diverse onderzoeken ronduit teleurstellend. Er wordt wel een daling gevonden van bloed en sputum eo's, echter er werd geen gunstig effect gevonden betreffende de late astmatische reactie, geen effect op bronchiale hyperreactiviteit en ook in klinische studies bleek anti IL-5 niet effectief tegen symptomatisch astma.

De afsluiting van deze cursus werd verzorgd door Prof Peter Barnes, waarbij hij een kort overzicht gaf wat er allemaal op de cursus behandeld was.

We konden terugkijken op een leuke en leerzame cursus, welke zeer goed georganiseerd was door Astra-Zeneca. Ik kan deze cursus van harte aan iedereen aanbevelen.

Henk Los, longarts  
Nijsmellinghe ziekenhuis Drachten

## **Kandidaat-leden**

Carla Beugel  
(aios, OLVG, Amsterdam)

Lenny Brokkaar  
(aios, Isala klinieken, locatie Weezenlanden, Zwolle)

Guido Epping  
(aios, Medisch Spectrum Twente, Enschede)

Robbert van Heemst  
(aios, Sint Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein)

Sander de Hosson  
(aios, Martini Ziekenhuis, Groningen)

Julia Koopmans  
(aios, AMC, Amsterdam)

Sary Merab Samii  
(aios, VUMC, Amsterdam)

Robert van Ooteghem  
(agnio, Maasland Ziekenhuis, Sittard)

Laura Ootes  
(aios, UMC St. Radboud, Nijmegen)

Mehmet Parlak  
(aios, Isala klinieken, locatie Weezenlanden, Zwolle)

Hilke Peek

(aios, Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen)

Dirk van Ranst

(longarts, Revalidatiecentrum Breda, Amphia Ziekenhuis, loc. Molengracht)

Marianne Rops

(aios, Sint Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein)

Alexandra Schilstra

(longarts, IJsselmeerziekenhuizen, Lelystad)

Alexander Schweers

(aios, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch)

Anja Timmer-Bonte

(Oncoloog, UMC St. Radboud, Nijmegen)

Murat Türk

(aios, UMCG, Groningen)

Hester van der Vaart

(aios, UMCG, Groningen)

Eline bij de Vaate

(aios, UMCU, Utrecht)

Liese Verhaert

(per 1 mei aios, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven)

Nicole Verheijen

(aios, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven)

Marten de Vries

(aios, Medisch Centrum Leeuwarden)