

PULMO *Script*

Officieel orgaan van de NVALT

Jaargang 20, nummer 4, december 2009



In dit nummer:

- Vergoedingsstatus NAC
- “Het nieuwe opleidingsplan”
- PDE4 remmers

Colofon

PulmoScript is het officieel orgaan van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT)

Secretariaat NVALT en Redactie PulmoScript

Luijbenstraat 15
5211 BR 's-Hertogenbosch
Telefoon 073 - 612 61 63
Telefax 073 - 612 61 54
e-mail: secretariaat@nvalt.nl
internetsite: www.nvalt.nl

Redactieraad:

Dr. P. Bresser, voorzitter
Dr. H.J. Pennings
Mevr. T. de Baaij
Mevr. W. Vlug

Uiterste datum voor insturen kopij nr. 1: 15 februari 2010

PulmoScript verschijnt eenmaal per kwartaal in een oplage van 1000 exemplaren.

Elke auteur en adverteerder is verantwoordelijk voor zijn of haar bijdrage. Hetzelfde geldt voor inlichtingen door derden verstrekt.

Van Engelen - tekst, vormgeving en drukwerkadviezen - Eindhoven

ISSN 0925-4749



Inhoud

Ten geleide	4
Bestuur	
Van de Bestuurstafel	5
Notulen huishoudelijke vergadering 9 oktober 2009	6
Vergoedingsstatus N-acetylcysteïne (NAC)	10
Commissies, secties en werkgroepen	
Sectie Assistenten "Het nieuwe opleidingsplan"	12
Studiedagen VvAwT	13
Pulmopen	
"Longarts-intensivist: vitaal bedreigd?" Leo Heunks	15
Nascholing	
Non-invasive sampling methods of inflammatory biomarkers in asthma and allergic rhinitis	
Samenvatting proefschrift J.D. Boot	17
COPD exacerbations Treatment and Outcome	
Samenvatting proefschrift M.G.J. Brusse-Keizer	20
Self-management in patients with COPD The COPE-II study	
Samenvatting proefschrift T.W. Effing-Tijdhof	22
Ingezonden	
PDE4 remmers: nieuwe geneesmiddelen voor de behandeling van obstructieve longziekten	24
Inspanningsastma: de sporter buiten adem; de longarts ook?	28
Uitreiking Novartis Pulmonologie Prijs 2009	30
Post HBO opleiding Longverpleegkunde	31
Webcast, Wetenschappelijk programma NVALT najaarsvergadering	32
Secretariaat	33
Congresagenda	34

Bij de voorplaat: Het eeuwboek is klaar! Alice Juch overhandigt het eerste exemplaar van 'Longarts in Nederland' aan Frank Smeenk.

Ten geleide

Terwijl de lucht van warme chocolademelk de komst van Sinterklaas en zijn trawanten aankondigt, zit uw trouwe Wetenschap Piet achter zijn schrijftafel te zwoegen op zijn één na laatste Ten Geleide. Weemoed vervult mijn ziel, maar in het voorjaar zal ik terugtreden als wetenschappelijk secretaris; ik hoop met een inspirerend wetenschappelijk programma op de voorjaarsvergadering van u allen afscheid te mogen nemen. Voor bij de open haard en een glas bishopswijn de wintereditie van uw PulmoScript.

Als altijd een PulmoScript boordevol lezenswaardigheden. Leo Heuks, longarts-intensivist, vraagt in zijn PulmoPen de vereniging zich nog eens te bezinnen op onze rol binnen de intensieve geneeskunde. De stap van tuberculose naar intensive care geneeskunde is echter altijd (te) groot gebleken. De Amerikanen hebben die last nooit hoeven dragen, daar is het vak van longarts onlosmakelijk verbonden aan de IC geneeskunde. Graag ook wijs ik u op een tweetal korte bijdragen in de categorie opleiding. Mirjam Bedaf schrijft over de mogelijk toegevoegde waarde van een gedifferentieerd longverpleegkundige. Zeker nu er een steeds groter beroep op ons wordt gedaan om bij de zorg voor bijvoorbeeld COPD patiënten niet alleen te kijken naar FEV1 en exacerbatiefrequentie, maar naar de totale mens en diens leefomgeving, is er naar mijn stellige overtuiging meer dan ooit plaats voor goed gekwalificeerde verpleegkundigen die een deel van de zorg voor hun rekening nemen. Annemiek Braam en Kris Mooren vroegen zich af 'hoe een mens longarts werd en wor-

den zal'. Wij zijn longarts geworden door transformatie, vanaf nu gaan we longartsen echt opleiden. Transformatie en dat in het Darwin-jaar. Vooropgesteld, ik ben voorstander van een meer gestructureerde en gecontroleerde opleiding. Laten we echter niet vergeten dat het nu zo veelgeprezen CanMeds model nog nooit heeft bewezen betere dokters op te leveren, het model is namelijk nog nooit in de praktijk getoetst ...

Ook in deze editie van PulmoScript weer samenvattingen van een drietal fraaie proefschriften. Twee proefschriften vanuit het UMCG. Tanja Effing-Tijdhof onderzocht in de COPE-II studie ondermeer of zelfbehandeling van exacerbaties als onderdeel van een zelfmanagementprogramma kan leiden tot een meer effectieve zorg. Zij toonde daarbij aan dat zelfbehandeling leidde tot minder exacerbatie-dagen en lagere kosten. Ook Marjolein Brusse-Keizer richtte zich in haar proefschrift "COPD exacerbations: treatment and outcome" onder andere op de behandeling van COPD exacerbaties; in het bijzonder de bijdrage van antibiotica aan de behandeling. Zij onderzocht of vooraf meer inzicht kon worden verkregen in de kans dat een specifieke patiënt baat zou hebben van antibiotica toegevoegd aan de behandeling van een exacerbatie. Hoewel door anderen als mogelijk bruikbaar aangemerkt, bleken sputumkleur en purulentie in deze ontoereikend. Ook bestudeerde Marjolein de relatie tussen de sputumconcentratie van amoxicilline en de duur van de ziekenhuisopname. Hoewel deze studie een fascinerende en hoog significante uitslag kende,

lijkt aanvullend onderzoek aangewezen alvorens bepaling van sputumconcentraties van antibiotica in de praktijk van alle dag moet worden ingevoerd. Marjolein breekt op grond van haar onderzoek een lans voor een placebo-gecontroleerde studie naar de waarde van antibiotica bij de behandeling van matig tot ernstige COPD exacerbaties waarbij de vooraf kans op de aanwezigheid van een bacteriële infectie niet hoog is. Ik sluit me hier volmondig bij aan; vanuit het AMC zal het komend jaar de door Marjolein voorgestelde, door ZonMW gesubsidieerde studie landelijk worden uitgerold. U zult hier binnenkort meer over horen. De waarde van niet-invasieve methoden voor het bepalen van biomarkers werd onderzocht door J.D. Boon. Sputum, 'uigeademde lucht condensaat', neus lavage en neus brush werden onderzocht op hun bruikbaarheid bij het monitoren van astma en allergische rhinitis. Hoewel sommige van de beschreven resultaten als (veel-)belovend mogen worden aangemerkt, is de weg van 'benchto-bedside' voor deze technieken op het oog nog erg lang. De technieken blijken deels (nog) te ongevoelig en/of weinig reproduceerbaar; voorlopig lijkt de bruikbaarheid van deze technieken dan ook beperkt tot grote interventie studies.

Onder dank zeggings aan diegenen die hebben bijgedragen aan het tot stand komen van deze PulmoScript, wens ik u Prettige Feestdagen en een Gezond 2010.

Paul Bresser, wetenschappelijk secretaris

Van de bestuurstafel

Voor u ligt alweer het laatste nummer van PulmoScript van 2009. Wat is het jaar weer snel gegaan. Vele zaken zijn daarbij de Bestuurstafel gepasseerd. Zoals in de afgelopen huishoudelijke vergadering aangegeven zijn vrijwel alle doelen die we ons gesteld hadden voor 2009 gehaald. Het afgelopen jaar heeft het Bestuur intensief contact gehouden met nieuwe organisaties in het 'longenveld' zoals de LAN (de Long Alliantie Nederland) en de NRS (het Nederlands Respiratoir Samenwerkingsverband). Hopelijk gaat deze samenwerking in de naaste toekomst zijn vruchten afwerpen.

Momenteel houdt het Bestuur zich intensief bezig met onder andere de zorgstandaard COPD. Tijdens de afgelopen ledenvergadering hebt u kennis kunnen nemen van een eerste concept. Daarnaast hebt u reeds via een commentaarronde per mail kunnen reageren. In januari zal het Bestuur een extra ledenvergadering organiseren waarbij u als lid uw finale input zult kunnen geven ten aanzien van deze zorgstandaard.

Wellicht zal het u niet ontgaan zijn dat de Minister voornemens is om voor COPD,

naast de diabetes en het cardiovasculair risicomanagement, een integrale bekostigingsstructuur in te voeren. Het bestuur stelt zich daarbij op het standpunt dat dit alleen dan mogelijk is wanneer er een zorgstandaard bestaat die door alle betrokkenen geautoriseerd is én er gevalideerde prestatie indicatoren bestaan.

Het bestuur heeft zich het afgelopen jaar ingespannen om u snel en adequaat te informeren over actuele zaken die op ons pad komen. Voorbeelden daarvan zijn de correspondentie naar u toe inzake de H1N1 epidemie en de Alimta problematiek. Wij vertrouwen erop dat dit in een behoefte voorziet. Mocht u overigens met betrekking tot dit punt nog aanbevelingen hebben die tot een verdere verbetering zouden kunnen leiden, dan horen wij dat graag van u.

Tot slot nog een woord over de opleiding. In februari van het afgelopen jaar is in een vergadering met alle opleiders unaniem een verdelingsvoorstel voor de instroom van nieuwe aios' aangenomen. Dit voorstel is uiteindelijk in zijn geheel overgenomen in het advies dat het BOLS heeft uitgebracht aan de Minister. In tegenstel-

ling tot de voorgaande jaren hebben we als vereniging weer enige invloed terug kunnen krijgen op dit proces. Verder treft u in dit nummer een artikel aan vanuit de Sectie Assistenten over het nieuwe opleidingsplan. Zo te lezen hebben de assistenten er 'zin' in om volgens dit plan te gaan werken. Daarbij kunnen de opleiders uiteraard niet achterblijven. Wij vertrouwen erop dat de invoering ervan door alle betrokkenen geleidelijk aan zal worden opgepakt en in harmonie zal worden ingevoerd. Overigens heeft de invoering van het plan de nodige vertraging opgeleverd. De verwachting is dat één en ander pas per 1 januari 2011 (afhankelijk van de snelheid van werken van het CCMS en de besluitvorming bij het Ministerie) van kracht gaat worden.

Tot slot wensen wij u veel leesplezier toe en maken wij graag van de gelegenheid gebruik om u voor het komend jaar alle goeds toe te wensen,

Namens het Bestuur,

Frank Smeenk, Voorzitter

Notulen ledenvergadering NVALT

9 oktober 2009 te Utrecht

Aanwezig (getekend op presentielijst: 65)

1. Opening

De voorzitter opent de vergadering om 15.30 uur.
Agendapunt 4 van de agenda vervalt omdat de vertegenwoordiger van de NVALT bij de LAN, verhinderd is.

2. Notulen vergadering 17 april 2009

Geen op- of aanmerkingen. De notulen worden onder dankzegging aan Pennings en de Baaij goedgekeurd.

3. Mededelingen vanuit het Bestuur

Smeenk

- Het afgelopen jaar is het Nederlands Respiratoir Samenwerkingsverband (de NRS) opgericht. Dit heeft inmiddels geleid tot een Beleidsplan, waarin ze hun doelen formuleren;

- Bevorderen van multidisciplinair en innovatief onderzoek naar respiratoire aandoeningen in Nederland.
- Faciliteren van netwerkvorming m.b.t. het onderzoek

Dit wil men bereiken door

- het organiseren van wetenschappelijke bijeenkomsten zoals op 22 april in het WTC in Arnhem.
- Verder wil men het Opleiden van onderzoekers ondersteunen, hiervoor is al een eerste bijeenkomst georganiseerd in het najaar (6 november).
- het instellen van werkgroepen: Interstitiele lz'en, pulmonale hypertensie, slaapapneu. Daarvoor zal ook aansluiting gezocht worden bij de werkgroepen van de NVALT.
- het opstellen van een onderzoeksagenda (ondersteunen van bestuur bij het geven van een wetenschappelijke onderbouwing van de antwoorden op vragen die gesteld worden).

Integrale bekostiging (voorheen functionele bekostiging)

- De eerste 4 ziektes die hiervoor

in aanmerking komen zijn DM/ COPD/CVR/Hartfalen

- Het gaat hierbij om eerste lijns-bekostiging
 - De bekostiging ziet er zo uit dat voor iedere patiënt met een aandoening, geld gereserveerd wordt. Dit geld komt toe aan een Hoofdaannemer in de zorg (meestal de huisarts). Dit betekent dat hij met onderaannemers in onderhandeling zal gaan over wat hij voor die patiënt zal gaan afnemen.
 - Voorwaardevoorhetkunnenovergaan tot integrale bekostiging is dat men
 - een goede wetenschappelijk onderbouwde zorgstandaard heeft.
 - uit de zorgstandaard kunnen vervolgens valide indicatoren volgen waarmee men de kwaliteit van de zorg kan meten.
 - Verbeteren van de kwaliteit van zorg
 - Reductie in kosten
 - Voor COPD was er nog geen zorgstandaard en geen indicatoren
 - Toch invoering in 2010?
- De NVALT heeft haar zorg over dit proces geuit samen met de NVVC, NIV, NVALT en de Orde.
- Brief naar Nza, en vaste 2de kamer commissie. De Minister heeft uitstel verleend voor de invoering voor COPD
 - Kansen:
 - Invoering ketenzorg
 - Honorering LA / 'Vinger' aan de pols in de 1ste lijn
 - Bedreigingen?:
 - Verschuiving van zorg?
 - Inkomen?
 - Inzet van de NVALT bij deze problematiek is
 - Rol LA bij de diagnostiek
 - Rol LA bij patiënten met disproporcionele klachten
 - Voorkeur van de patiënt

Pennings

- De NVALT heeft zich in het verleden sterk gemaakt voor een joint-membership van de NVALT met de ERS. Naar nu blijkt heeft de ERS besloten dit initiatief te laten vallen. De contributie van het lidmaatschap van de ERS voor aios en jonge klaren zal waarschijnlijk wel verlaagd worden. De ERS zal 2010 wereldwijd tot het jaar van de long verklaren. De ERS zal daartoe op 14 oktober 2010 een totaal spirometrieonderzoek starten. De ERS heeft voornemen om de COPD-zorg, zoals die binnen het ziekenhuis geleverd wordt, in kaart te brengen. Deze getallen zullen in een aantal pilot-ziekenhuizen uit Europa verzameld en bekeken worden. Daarna zal er een terugkoppeling van de getallen komen. Dit heeft in Groot Brittannië geleid dat ten eerste de richtlijnen beter gelezen werden en dat de kwaliteit van zorg dichterbij elkaar te kwamen te liggen.

Ontwikkelingen rondom COPD-zorg door H. In 't Veen

Uitgangspunten

- Multidisciplinair document:
- beschrijft op welke zorg COPD patiënt kan rekenen
- Beschrijft niet: wie doet wat
- Integrale bekostiging
- Oprachtgever LAN
- Indeling volgens "Meta" model zorgstandaard
- Ziektespecifieke COPD standaard vs generieke zorgstandaard
- Gebaseerd op CBO, LTA, NHG, LESA richtlijnen
- Eerst zorgdeel, later bv prestatie indicatoren

Uitgangspunten

- Patiënt centraal, niet belangen van hulpverlener/verzekeraar;
- Multidisciplinaire zorg leidt aantoonbaar tot betere zorg;
- Iedere patiënt heeft recht op zorgvuldige diagnostiek en behandeling;
- Iedere patiënt heeft recht op zorg, waar mogelijk dicht bij huis;

- Het streven moet zijn om de patiënt snel terug te brengen in eerste lijn, niet het voorkomen van bezoek aan tweede lijn.

Uitgangspunten

- Dynamisch zorgmodel, patiënt gaat door de lijnen heen, geen eigendom van welke lijn dan ook;
- Patiënt als partner in behandeling
- COPD is meer dan FEV1 alleen
- Voor behandeling dicht bij huis is een juiste ziekteclassificatie (multidimensionele assessment) nodig;
- De (dynamische) resultante bepaald intensiteit en locatie van de zorg

Uitgangspunten

- Willen we een zorgstandaard?
- Hebben we haast?
- Visie op integrale bekostiging?
- Is er alternatief?

Verwijzing

Op basis van de verkregen gegevens wordt beoordeeld of er een verdere analyse plaats zal vinden of dat er met de patiënt een individueel zorgplan opgemaakt kan worden. Een verdere analyse, in de regel door een longarts, wordt aanbevolen onder de volgende omstandigheden:

1. Diagnostisch
2. Niet behalen behandeldoelen
3. Wens patiënt

Indien niet verwezen wordt bij aanwezigheid van een der bovenstaande omstandigheden, dan wordt dit genoteerd inclusief motivatie.

a. Diagnostische problemen

- COPD op jonge leeftijd, arbitrair ≤ 50 jaar;
- Ernstige persisterende fysiologische beperking, FEV1 $< 50\%$, of $< 1,5$ l absoluut;
- Verdenking op andere/bijkomende oorzaak van dyspnoe;
- Nooit gerookt en geen onderbehandeld astma;
- Ongewenst gewicht $\downarrow > 5\%/mnd$, $> 10\%/6$ mnd, of BMI < 21 , VVMi < 16 (♂), < 15 (♀), geen andere verklaring;
- Verdenking hypoxemie: bv perifere zuurstofsaturatie $\leq 92\%$, desat inspanning $> 3\%$ of $\leq 90\%$ absoluut.

b. Niet of onvoldoende bereiken behandel-doelen ondanks adequate therapie

- Persisterend forse klachten en problemen kwaliteit van leven gerelateerd aan COPD (bv CCQ ≥ 2 , MRC ≥ 3);

- Ernstige persisterende fysiologische beperking, FEV1 $< 50\%$, of $< 1,5$ l absoluut
- Snel progressief beloop (toename dyspnoe, afname inspanningsvermogen), ook bij stabiele FEV1;
- Progressief longfunctieverlies (bijvoorbeeld FEV1 > 150 ml/jaar) over meerdere jaren;
- Mogelijke indicatie voor zuurstofbehandeling;
- Mogelijke indicatie voor longrevalidatie;
- Matig tot ernstige adaptatieproblemen;
- Exacerbatie ≥ 2 afgelopen jaar waarvoor orale steroïden of antimicrobiële middelen.

c. Wens patiënt

- Terugverwijzing
- Monitoring
- Bewegen
- Revalidatie

Smeenk dankt In 't Veen voor zijn vele werkzaamheden tot nu toe. Smeenk geeft aan dit onderwerp zodanig belangrijk te vinden dat er voldoende draagvlak voor komt.

H. Smit vraagt zich af of wij toch doorgaan met de standaarden, in tegenstelling tot de huisartsen die inmiddels met hun activiteiten gestopt zijn. In 't Veen geeft aan dat wij gewoon doorgaan.

M. v. Nierop merkt op dat de plichten van de patiënt wellicht duidelijker omschreven moeten worden. Voorbeeld: De patiënt moet bereid zijn te stoppen met roken of zich deskundig laten begeleiden. In 't Veen geeft aan dit een uitstekende suggestie te vinden.

K. Liesker geeft aan dat ook de projectgroep DBC blij is met deze zorgstandaard. Hij vraagt zich af of de VC niet genoemd moet worden.

F. Brijker vraagt zich af wie er gaat controleren of iedereen zich aan de afspraken houdt. In 't Veen merkt op dat dit via de kwaliteitsvisies of indicatoren zouden moeten gaan.

R. Djamin geeft aan dat in dit stuk erkend wordt dat de longarts expert is op het gebied van de COPD-zorg. De praktijk nu is dat de longarts, via de huisarts, nu iedereen op papier beoordeelt. De longartsen zouden mee moeten kijken bij de huisartsen.

H. In 't Veen geeft aan dat in de Ketenstructuur staat dat de longarts deel uit maakt van de keten. De zorgstandaard is gebaseerd op de LTAs, waardoor men de gemaakte afspraken niet helemaal open kan breken.

F. Smeenk geeft aan dat in zijn regio regelmatig blijkt dat de longarts tot andere diagnoses komt dan de huisarts. Dit kan wellicht in de onderhandelingen gebruikt worden.

B. Roldaan vraagt zich af of er bij verwijzing rekening wordt gehouden met de wens van de patiënt.

F. Visser wil de aandacht vestigen op het tele-copd project. Dit project is zodanig uitgebreid dat de longverpleegkundigen uit het ziekenhuis en de huisartsondersteuners, gebruik maken van dezelfde software. Meer informatie kunt u vinden op www.telecopd.nl

P. Wielders vraagt zich af wie de prestatie-indicatoren gaat ontwikkelen. In 't Veen geeft aan dat de LAN i.s.m. de NVALT hiervoor mensen zal gaan vragen.

F. Smeenk merkt op dat de kwaliteit van zorg die beschreven wordt in de zorgstandaard volkomen los staat van de bekostiging van de zorg.

J-W. Lammers zal zijn opmerkingen, o.a. over de POH, rechtstreeks sturen naar In 't Veen.

4. Mededelingen vanuit de Commissie Beroepsbelangen

Liesker doet verslag van de projectgroep DBC's

- Korting 2008
- DBC
- Overig
- Overschrijding volgens VWS 375 miljoen
 - Herijking compensatie ondersteuners 150 milj
 - Normtijden poortspecialismen 30 milj
 - Generieke korting 195 milj
- Aanvankelijk longartsen 5,6 + generieke korting 11%
- Nu: generieke korting 12,7%
- Protest WV's
 - Tegen generieke korting
 - Roep om teruggave ondersteuners compensatie
- Juridische stappen Orde
- Invloed crisis
- Inmiddels opstart traject herallocatie normtijden.
- 1e helft 2009: nog groter overschot.
- Gezien eindeloze discussies rond hoogte honorarium:
 - Lumpsum
 - Loondienst
 - Plafond

- Bomen
- Terugbrengen aantal DBC's
- ICD 10
- Geautomatiseerd
 - Minder werk
 - **Minder controle!**
- Registratie regels
- Gevolgen voor longartsen
- Andere WVs: wisselende geluiden

- Per 1-1-2011
- 2010: schaduwdraaien
- Ook voor academische ziekenhuizen
- Ook ziekenhuis deel

Keten DBC

- Longarts onderaannemer HA
- Orde: wel ketenzorg, geen keten DBC

B-segment

- Op nominatie lijst B-segment 2011
- Ook astma

- Alimta
- Dynamiek richtlijnen
- Website bijgewerkt

H. Smit geeft aan dat een update van de richtlijn kleincellig longcarcinoom aan het einde van het jaar klaar zal zijn (incl. Alimta).

Het diagnose registratie systeem is eigenlijk een DBC-registratie. Met de komst van de DOT is dat nog verder weg. Is er nog een plan om te komen tot een diagnoseregistratie dat gekoppeld is aan de DBC-registratie. Liesker merkt op dat dit plan er niet is.

F. Visser merkt op dat het destijds de bedoeling was dat er slechts eenmaal geregistreerd zou moeten worden waar men mee bezig was. Nu blijkt dat er op verschillende niveaus geregistreerd wordt. Hij geeft aan dat het NVALT-systeem nog steeds werkt.

5. Mededelingen vanuit het Concilium

Mannes doet verslag van de projectgroep Opleiding

Samenstelling

- F.J.J. van den Elshout (gemandateerd vanuit bestuur)
- A. Rudolphus (CBB)
- R.S. Djamin (per. opl ZKH)
- H.J.M. Groen (univ. opl ZKH)
- J.S. van der Zee (concilium)
- I. Bahce (assistenten)
- G.P.M. Mannes (Crol)

Oprichting

- 1. Mogelijkheden om invloed uit te oefenen op aantal en verdeling van assistenten i.o.

2. Hoeveel assistenten moeten worden opgeleid en hoe is de verdeling?
3. Advies aan bestuur voor lange termijn advies betreffende bovenstaande
4. Samenmetbestuuropleidersvergadering beleggen om e.e.a. te bespreken
5. Terugkoppeling naar Ledenvergadering

Hoe kan NVALT invloed uitoefenen op opleidingscapaciteit?

- A. Orde Medisch Specialisten vertegenwoordigt "ons" in BOLS
- B. Capaciteitsorgaan
- C. CBOG.

Hoe kan NVALT invloed uitoefenen op opleidingscapaciteit?

- A. Orde Medisch Specialisten plus: NVZ en NFU samen: BOLS Bestuurlijk Overleg Lichtvoetige Structuur.

Het BOLS is sinds 2002 het overlegplatform voor NVZ, NFU en Orde om jaarlijks met elkaar een voorstel voor de instroom van aios te maken.

BOLS+ : met ZN

Vanaf 1 januari 2006 zijn de afspraken met de zorgverzekeraar vervallen en ontvangen de opleidingsinstellingen een subsidie van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS). Om een subsidiebesluit te kunnen nemen, vraagt VWS aan het College voor de Beroepen en Opleidingen in de Gezondheidszorg (CBOG) een toewijzingsvoorstel. Bij de oprichting van het CBOG is afgesproken dat het BOLS dit toewijzingsvoorstel voor de ziekenhuizen maakt.

Hoe kan NVALT invloed uitoefenen op opleidingscapaciteit?

- A. Orde Medisch Specialisten
- BOLS

Voorzitter is een sterke voorstander van een grote invloed van de wetenschappelijke verenigingen op de planning en verdeling van de aios over het land. De toebedeling van aios vindt plaats op niveau van de individuele instelling. De toebedeling op OOR niveau is een optelsom van de instellingen behorende tot het OOR.

Als de WV een goed plan heeft over de verdeling dan zal dit overgenomen worden. Voorwaarde is dat dit plan goed onderbouwd is, redelijkheid en billijkheid vertoont en vooral door de opleiders wordt

ondersteund.

Hoe kan NVALT invloed uitoefenen op opleidingscapaciteit?

B. Capaciteitsorgaan

Opstellen van ramingen voor de opleidingscapaciteit van de medische en tandheelkundige vervolgoopleidingen, uitgaande van de te verwachten zorgbehoefte

Door het Capaciteits Orgaan (CO) is aangegeven dat het verwachte aantal op te leiden longartsen op dit niveau zal blijven: 45 instroom per jaar. Grote schommelingen worden in de komende 5 jaar niet verwacht.

Het CO maakt een voorspelling voor periodes van vijf jaar. De huidige raming loopt tot 2012. Jaarlijks overleg wordt gewaardeerd om de planning op ieders visie te kunnen afstemmen.

Hoe kan NVALT invloed uitoefenen op opleidingscapaciteit?

C. CBOG

College voor de Beroepen en Opleidingen in de Gezondheidszorg aanspreekpunt voor zowel veldpartijen als het ministerie van VWS op de gebieden innoveren, toewijzen en ramen op het terrein van beroepen en opleidingen in de gezondheidszorg.

Opleidingsfonds

"single point of contact" tussen overheid en "opleidingsveld"

Invloed NVALT hier minimaal

(WV-en: geen afzonderlijke gesprekken)

Aanbeveling:

De projectgroep adviseert het bestuur om minimaal eens per twee jaar met het Capaciteits Orgaan te overleggen. Gezien de huidige manier (en tijds-as) van landelijke planning is het aan te bevelen dit overleg in januari of februari te laten plaatsvinden.

Aanbeveling:

De projectgroep adviseert om jaarlijks in het voorjaar een vergadering met de opleiders te beleggen om de verdeling van aios-plaatsen te bespreken. Hierbij wordt de spelregel "uitstroom is instroom" gerespecteerd. Consensus verkrijgen onder de opleiders is een doel op zichzelf om daarmee de sterke rol van onze WV naar buiten toe te bevestigen. Het is zeer aan te bevelen om dit plan van de NVALT vervolgens met het BOLS te bespreken voordat de landelijke besprekingen plaatsvinden (mei/juni),

Aanbeveling:

De projectgroep adviseert de OOR's erop toe te zien dat het hele brede pallet van de opleiding tot longarts binnen de OOR mogelijk is. De projectgroep beveelt aan: een verplichte uitwisseling tussen academische en perifere opleidingen met minimale periode van een half jaar (langer moet ook mogelijk zijn), het beschrijven van een leerdoel van de uitwisseling, een uitwisseling die ook mogelijk is buiten de OOR en bij voorkeur uitwisseling van 1 aios op 1 aios.

De uitwisseling van aios tussen academische en perifere ziekenhuizen wordt verplicht gesteld door de opleidingseisen om dit opzicht aan te passen. De specifieke invulling wordt aan bestuur en concilium overgelaten met bovengenoemde adviezen van de projectgroep.

Smeenk dankt de projectgroep Opleiding voor het werk dat zij heeft verricht.

6. Terugkoppeling Beleidsplan en voortgang jaarplan 2009

- Kwaliteitsbeleid
- Opleiding
 - Instroom aios voor 2010
 - Opleidingsplan vertaald naar Specifiek Besluit (dit ligt ter goedkeuring bij de CCMS)
 - Projectgroep opleidingen
 - Overleg met HERMES-project vanuit de ERS. Gekeken wordt of het Europees examen dat ieder jaar beschikbaar is, ook voor de aios longziekten geschikt kan zijn.
 - (Na)scholing – visiedocument wordt in december besproken met stakeholders.
 - C. Melissant is aangesteld als kwaliteitscommissaris.

- Wetenschappelijk onderzoek
 - NRS is inmiddels opgericht en van start gegaan.
- Collectieve belangenbehartiging
 - Ketenzorg en zorgstandaard
 - LAN / Federatie / Samen sta je sterker
 - Beleidsplan Huib Kerstjens is de vaste vertegenwoordiger van de NVALT binnen het Bestuur van de LAN.
- Platform voor leden
 - Ledenvergadering
 - Elektronische berichtgeving
 - Webcast
- Aanspreekpunt voor externe partijen
 - Vertegenwoordiging in MSRC/CCMS/ERS/Raad WOK - Orde/LAN

7. Jaarverslag 2008

Er zijn geen opmerkingen, de verslagen worden geaccordeerd. Smeenk dankt de voorzitters en secretarissen van de Commissies en Werkgroepen voor hun activiteiten in het afgelopen jaar.

8. Verkiezingen

Er zijn geen tegenkandidaten ingediend.

Verkiezingen:

a. Concilium

De maximale zittingstermijn van drs. F.J. Visser is verstreken. Smeenk dankt Frank Visser voor zijn vele werkzaamheden binnen het Concilium

b. Commissie Beroepsbelangen

De maximale zittingstijd van drs. R.S. Djamin is verstreken. Smeenk dankt Remco Djamin voor zijn grote inzet voor de Commissie. Hij wordt opgevolgd door drs. K.R. Liesker. N.G.M. van 't Hullenaar heeft te kennen gegeven zijn functie te willen beëindigen. Hij wordt opgevolgd door drs. J.H.

Stribbos. De zittingstermijn van dr. H.P. Grotjohan is verstreken, hij stelt zich niet herkiesbaar.

c. Commissie Cursorisch Onderwijs
De zittingstermijn van drs. W.C.M. de Lange is verstreken, hij stelt zich herkiesbaar.

d. Commissie Richtlijnen Longziekten
De zittingstermijn van mr. H.C.J. van Klink is verstreken, hij stelt zich herkiesbaar.

De voorgestelde leden worden ge(her)kozen.

e. Commissie Visitatie Longziekten
De zittingstermijn van drs. G.J. Jukema is verstreken, hij stelt zich herkiesbaar.

14. Voorstellen kandidaat-leden

Er zijn afmeldingen binnengekomen van Wouter de Jong, Dennis van Leeuwen, Aigul Oekeneva, Diewertje Ruigrok, Nicole Scheppers, Annelies Slats, Daan Smits en Marieke de Vries.

Aanwezig zijn: Jan Brouwer, Roy Dambacher, Rienke Feenstra, Cor van der Leest, Ruud Segers en Janine Semeleer, Gwenda Vleeshouwers en Kim Walraven.

Smeenk heet de nieuwe leden welkom en wenst hen succes met de opleiding.

15. Wat verder ter tafel komt en rondvraag

Smeenk roept de aanwezigen op de veranderingen in adressen en mailadressen door te geven aan het secretariaat.

16. Sluiting

De voorzitter sluit de vergadering om 17.00 uur.

Vergoedingsstatus van N-acetylcysteïne (NAC)

Geachte leden,

De afgelopen periode is het Bestuur door diverse leden benaderd over de stand van zaken aangaande de vergoedingsstatus van N-acetylcysteïne (NAC). Door diverse partijen, onder andere overheid en apothekers, zijn op hun websites mededelingen hieromtrent geplaatst.

Aangezien wij als het Bestuur zeer vaak verzoeken tot advies over de inzet van medicatie of hulpmiddelen ontvangen, is het goed gebruik eerst de betrokken commissies of werkgroepen hierover advies te vragen, alvorens het Bestuur naar overheidsinstanties reageert.

In het geval van acetylcysteïne lag dit complex: enerzijds speelt hierbij de inzet van NAC bij COPD een rol: dit is recent meegenomen in de richtlijn medicamenteus beleid bij COPD. Anderzijds wordt NAC ook ingezet bij de behandeling van patiënten met cystic fibrosis; ook hiervoor is recent een multidisciplinaire richtlijn aangaande de diagnostiek en behandeling door de diverse wetenschappelijke verenigingen goedgekeurd en bestaat er duidelijkheid over de inzet van NAC. De

ervaring leert namelijk dat, zodra de inzet van een medicament/medicatiegroep eenmaal vastgelegd is in een richtlijn, dit door de overheid gezien wordt als best medical practice en de vergoedingsstatus hiervan (tot op heden) niet of nauwelijks betwist wordt.

In het geval van de inzet van NAC bij interstitiële longziekten lag beantwoording van de consultatievraag complex, aangezien wij geen eigen richtlijn hieromtrent voorhanden hebben. Weliswaar staat dit al enkele jaren op de verlanglijst van de Commissie Richtlijnen, maar door uiteenlopende oorzaken slaagde men er niet in voldoende momentum hiervoor te verwerven. Het bestuur heeft er derhalve voor gekozen, gehoord hebbende individuele leden die over (erkende) expertise op dit gebied beschikken, een eigen standpunt namens de NVALT hieromtrent te formuleren. De tijdsdruk die ons elke keer weer opgelegd wordt vanuit de overheid staat geen uitgebreide consultatieronde onder de leden in het land toe.

Juist de afwezigheid van een nationale richtlijn heeft ertoe bijgedragen dat het

College voor Zorgverzekeringen geoordeeld heeft dat er onvoldoende bewijskracht voor de werkzaamheid en effectiviteit van de inzet van NAC bij interstitiële longafwijkingen bestaat, dit in weerwil van het standpunt van de NVALT. Het Bestuur beraadt zich of verdere actie nu opportuun is, aangezien er momenteel een internationale richtlijn hieromtrent op komst is en het wellicht beter is eerst kennis te nemen van de inhoud, en meer specifiek de plaats hierin die aan NAC toegekend wordt.

Wij hebben gemeend dat het voor de transparantie van het bestuursbeleid goed is U integraal de inhoud van onze brief, gericht aan het College voor Zorgverzekeringen te doen toekomen.

Wij hebben de brief hiernaast integraal afgedrukt.

Mocht U vragen en/of opmerkingen hebben over de inhoud vernemen wij dit graag van U.

Namens het bestuur van de NVALT,
Herman-Jan Pennings, secretaris

BESTUUR

Secretariaat: Luijbenstraat 15
5211 BR 's-Hertogenbosch
tel.: 073 - 612 61 63
fax: 073 - 612 61 54
e-mail: secretariaat@nvalt.nl

Secretaris: Dr.H.J. Pennings, longarts
Ciro Horn
tel.: 0475-587640
e-mail:
herman-janpennings@proteion.nl

Bestuur

College voor zorgverzekeringen
t.a.v. de weledelzeergeleerde Heer
dr. P.C. Hermans
Postbus 320
1110 XH Diemen

11

's-Hertogenbosch, 17 november 2008

kenmerk: BST/08/343
betreft: Pakketadvies Acetylcysteïne

Geacht College,

Naar aanleiding van de analyse van de vergoedingsstatus van acetylcysteïne ontving de NVALT recent twee rapporten. In eerste instantie ontvingen wij het rapport "de plaats van N-acetylcysteïne bij COPD", zoals ons aangereikt door Mw. Dr. P. Cheung (vastgesteld d.d. 25 augustus 2008). Op basis hiervan hebben wij aangegeven ons in hoofdlijnen te kunnen verenigen met de conclusies van de CFH.

Wel hebben wij aangegeven dat post-hoc analyse van de Broncus- studie een significante daling van exacerbaties liet zien bij patiënten met ernstig COPD, die niet behandeld werden met inhalatiesteroiden. In uw reactie heeft U (middels de CFH) laten weten dat uitkomsten van een post-hoc analyse voor U niet zwaarwegend genoeg zijn om Uw advies te herzien. Desalniettemin is de betreffende wel opgenomen in de CBO-richtlijn medicamenteuze behandeling van COPD.

Recent ontvingen wij van u de bestuurlijke consultatie-nota "concept pakketadvies Acetylcysteïne", waarbij U in uw advies aan de minister adviseert om alle geregistreerde geneesmiddelen met als enige werkzame stof acetylcysteïne te verwijderen uit het GVS.

De NVALT wenst hierbij de volgende opmerkingen te plaatsen:

- de NVALT kan zich, op wetenschappelijke gronden, vinden in uw overwegingen tot rationalisering c.q. staken van de vergoeding van NAC bij patiënten met COPD. Een en ander betekent wel dat voor een subgroep van patiënten substitutie door inhalatiesteroiden aan de orde is met wellicht hogere kosten voor medicatie.

- Aangezien het ministerie U verzocht heeft de evidentie voor het gebruik van N-acetylcysteïne te onderzoeken in het licht van nieuwe wetenschappelijke inzichten, wenst de NVALT u te wijzen op de inzet van NAC bij patiënten met longfibrose. Alhoewel de inzet hiervan tot op heden niet officieel vergoed werd (zie het pakketadvies uit 1996), blijkt in de dagelijkse praktijk dat patiënten met longfibrose behandeld worden met hoge dosis NAC. Een en ander berust op de bevindingen van de IFIGENIA-studie (Demedts et al., New England Journal of Medicine 2005; 353:2229). Hierbij bleek toevoeging van NAC aan de standaardbehandeling te leiden tot een vertraging van het ziekteproces. Momenteel wordt op verzoek van de NVALT door de hoogleraren Interstitiële Longziekten gewerkt aan een position-statement aangaande de medicamenteuze behandeling van patiënten met longfibrose. Gezien de beperkte patiëntengroep is het niet aannemelijk dat er op korte termijn aanvullende RCT's uitgevoerd worden met een vergelijkbare vraagstelling, zodat de verwachting is dat de inzet van NAC naast immunosuppressiva als "best medical practice" aangeduid zal worden.

Aangezien de NVALT, gehoord hebbende de mening van de betreffende hoogleraren, van mening is dat de verwijdering van NAC uit het GVS leidt tot een belangrijke achteruitgang in het niveau van zorg voor deze patiëntengroep verzoekt zij U met klem uw advies te herzien en NAC op te nemen als te vergoeden zorg voor deze patiëntengroep.

In de hoop U hiermede van dienst geweest te zijn en tot nadere toelichting bereid,

Namens het Bestuur van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose,

Hoogachtend,



Dr. H.J. Pennings,
Longarts
Secretaris NVALT

Vanuit de assistenten: het nieuwe opleidingsplan

12

Hoe wordt een mens een longarts?

Vroeger wandelde men een aantal jaren met een andere longarts mee, las dezelfde artikelen, bekeek dezelfde longfoto's, nam steeds vaker de bronchoscoop over, en langzaam aan vond er een transformatie plaats. De student ging op een vergelijkbare manier nadenken over de foto's en de artikelen, werd handig met de bronchoscoop, kocht op een dag ook suède schoenen, en ziedaar: de transformatie was compleet.

Was dat verkeerd? Nee. Hebben we dan echt een nieuw opleidingsplan nodig om goede longartsen te worden? Ja, toch wel.

Allereerst, omdat we meer moeten kunnen dan vroeger. Zie de 7 competenties van het CanMeds model: medisch handelen, professioneel handelen, maatschappelijk handelen, communiceren, samenwerken, wetenschap bedrijven en organiseren. En als we die competenties moeten beheersen, moeten ze ook getoetst worden. Het nieuwe opleidingsplan is zo ingevuld, dat AIOS en opleider gedwongen worden om zich bezig te houden met toetsing. De opleider moet benoemen wat er goed is en wat beter kan; de AIOS moet actief om beoordelingen vragen, en alles bijhouden in een portfolio. Die beoordelingen worden gedaan met behulp van een aantal formulieren, die voor het merendeel al zijn te downloaden vanaf de NVALT website:

- KPB's: korte praktijkbeoordelingen. De KPB kan worden gebruikt om bijvoor-

beeld een overdracht, een gesprek, een status of een lichamelijk onderzoek te beoordelen.

- BOVAB's: beoordeling van ontslag-, poli- en overige brieven.
- 360-graden-feedback. Hierbij vraagt de AIOS om feedback van twee mede-AIOS, twee stafleden, een medewerker van de behandelkamer en een verpleegkundige. Uit deze minimaal 6 oordelen destilleert de opleider een sterkte-zwakte-analyse en bespreekt deze met de AIOS.
- CAT's: critically appraised topics. Een CAT is een korte samenvatting van evidence based literatuur binnen een bepaald onderwerp, doorgaans geconcentreerd rond een klinische vraag.
- BSTAT's: bronchoscopy skills and assessment tool. Dit kan worden gebruikt ter beoordeling van een bronchoscopie.
- OSATSS: objective structured assessment of clinical skills. Dit is te gebruiken voor verrichtingen op de behandelkamer (met uitzondering van de bronchoscopie).

Daarnaast omschrijft het nieuwe opleidingsplan 19 themakaarten. Deze 19 themakaarten vertegenwoordigen het dagelijkse vakgebied van de longarts. Doordat alle deskundigheidsgebieden van de longgeneeskunde systematisch zijn beschreven, weet zowel de opleider als de AIOS wat minimaal verwacht én beoordeeld wordt. De 19 themakaarten geven ook houvast voor het onderwijs dat aan bod moet komen. Zowel op lokaal als op regionaal

niveau. Ook zijn de themakaarten nuttig tijdens evaluatiegesprekken met de opleider: komen alle facetten van de longgeneeskunde voldoende aan bod? Is er behoefte aan een verdiepingstage?

En dan hebben we tenslotte het IOP: het individueel opleidingsplan. Dit is een essentieel onderdeel van het nieuwe opleidingsplan, waarbij de AIOS zijn persoonlijke leerdoelen beschrijft. Voor en na elk voortgangsgesprek met de opleider dient de AIOS dit in en aan te vullen. Het doel hiervan is om gestructureerd te beginnen aan een stage, maar ook om achteraf terug te kunnen zien of gestelde doelen zijn bereikt. Van hieruit zijn eventuele verbeterpunten helder te benoemen. Wat betreft de AIOS wordt dus een meer actieve houding verwacht. Maar ook de rol van de opleider verandert. Hij zal namelijk gedurende het opleidingstraject ook een coachende rol gaan vervullen, in aanvulling op de huidige rol van beoordelaar.

Vanuit het AIOS bestuur zouden we iedereen willen oproepen om zich actief op te stellen. Het nieuwe opleidingsplan is meer dan alleen het afturven van competenties. Het gaat uiteindelijk over het zelf nadenken en vormgeven van je eigen opleiding. En die suède schoenen, die laten we dus voorlopig voor wat ze zijn.

Annemiek Braam
Kris Mooren

Programma studiedagen

Vereniging van Artsen werkzaam in de Tuberculosebestrijding VvAwT

13

Hoofdthema : IGRA: van plaatsbepaling tot richtlijn
 Thema's : Diagnostiek LTBI, voeding en tuberculose, casuïstiek
 Datum : 15 en 16 januari 2010
 Locatie : Conferentiecentrum Drakenburg te Baarn

Vrijdag 15 januari 2010

9.30 – 10.00 uur	Ontvangst
10.00 – 10.05 uur	Welkom Kees van der Loo, voorzitter VvAwT
10.05 – 10.15 uur	Opening Peter Gondrie, directeur KNCV Tuberculosefonds
	Ochtendprogramma Voorzitter: Peter Gondrie
10.15 – 11.00 uur	IGRA: actuele inzichten A.W.J. (Aik) Bossink, longarts, Diaconessen Ziekenhuis Utrecht
11.00 – 11.15 uur	Pauze
11.15 – 12.30 uur	Voeding en tuberculose Ina Warmelink, diëtist, Tuberculosecentrum Beatrixoord Haren
12.30 – 13.30 uur	Lunch
	Middagprogramma Voorzitter: Roxana van Nispen
13.30 – 15.00 uur	Workshop IGRA Casuïstiek en stellingen
15.00 – 15.15 uur	Pauze
15.15 – 16.30 uur	Nabespreking panel Panellleden: Sofie Toumanian, arts tuberculosebestrijding ,Twente Bert Mulder, arts microbioloog ,Twente Nico Oudshoorn, arts tuberculosebestrijding, Den Haag Henk van Deutekom, longarts, Amsterdam
16.30 – 17.00 uur	Resultaten van de toepassing van IGRA in de dagelijkse praktijk Connie Erkens,consulent tuberculosebestrijding en surveillance KNCV Tuberculosefonds
17.00 – 18.00 uur	Borrel
	Avondprogramma
20.00 – 21.00 uur	Bijzondere röntgenfoto's, interactief gebracht. Richard van Altena, longarts, Tuberculosecentrum Beatrixoord, Haren

14 **Zaterdag 16 januari 2010**

	Ochtendprogramma: tuberculosecasuïstiek
9.30 – 12.15 uur Onderbroken door pauze	Vraag en antwoord: Interactieve casuïstiek. Aangeleverde casuïstiek en vragen uit het veld zullen door Wiel de Lange, longarts, consultant tuberculose, UMC Nijmegen/ ULC Dekkerswald, Groesbeek en Marleen Bakker, longarts UMC Erasmus Rotterdam op interactieve wijze worden besproken
12.15 – 12.30 uur	Evaluatie en afsluiting
12.30 uur	Lunch

Accreditatie

Wordt aangevraagd bij: ABSG (www.absg.nl) en NVALT (www.nvalt.nl)

Inlichtingen over deelname en logistiek

Congresorganisatie Commissie Nascholing VvAwT

Mw J.Huisman-van Berkel

Telefoon 06-51793457

e-mail: van.berkel.cons@wanadoo.nl (cc e-mail: marianwullems@hotmail.com)

Locatie

Conferentiecentrum Drakenburg

Dr. A.Schweitzerweg 1

3744 MG Baarn

T:035-6461414 F:035-6856736

www.drakenburg.nl

info@drakenburg.nl

Longarts-intensivist: vitaal bedreigd?

Een intensivist is een medisch specialist getraind in de diagnostiek en behandeling van patiënten met acutebedreiging van een of meerdere vitale orgaansystemen. Intensive care in Nederland is een jong specialisme. Pas in 1997 ontvingen de eerste medisch specialisten hun antegrade aantekening in het aandachtsgebied intensive care. Dit vak is nog lang niet volwassen. Diagnostiek en beleid op de intensive care is zelden "evidencebased". Te vaak opereert de intensivist binnen de muren van zijn unit, terwijl er veel patiënten met bedreigde vitale functies buiten de unit zijn. Er is geen volwaardige opleiding tot intensivist en de mening hierover zowel binnen de Nederlandse Vereniging Intensive Care als bij andere beroepsverenigingen is onderwerp van discussie.

Maar op een aantal andere gebieden is de intensive care wel volwassen. Het onderwijs aan fellows is goed gestructureerd. Er is een uit twee delen (theoretisch en praktisch) bestaand Europees examen (EDIC: European Diploma Intensive Care Medicine), met als doel de kwaliteit van onderwijs en training te verhogen en uniforme eisen te stellen aan kandidaten uit verschillende landen binnen de EU. Ter voorbereiding op dit examen zijn er 44 trainingsmodules beschikbaar die als leidraad dienen voor het onderwijs in intensive care geneeskunde. De onderwerpen van de modules variëren van ARDS, ernstige infecties, beademing tot communicatie, ethiek, kwaliteitsbeleid en letsels ten gevolge van natuurrampen en terrorisme. Vrijwel uniek voor de intensive care binnen de gezondheidszorg is de indeling van afdelingen op basis van kwaliteitscriteria (level I, II of III ICU). Hoezeer ook een onderwerp van discussie, is het een werkbaar uitgangspunt voor kwaliteitsverbetering.

Het verbaast mij dat zo weinig longartsen (i.o.) kiezen voor het aandachtsgebied intensive care. Een geringe extra investering van ongeveer 1 jaar (immers 1 jaar van het fellowship kan binnen de opleiding longziekten gedaan worden) levert een waardevolle dimensie aan het longarts zijn. De longen zijn het meest frequent vitaal bedreigde orgaan bij opname op de intensive care. Ik hoef de lezer de oorzaken van het acuut res-

piratoir falen niet te noemen. Echter zoals ze op de ICU gepresenteerd worden is het uiterste van een spectrum. Bijvoorbeeld de patiënt met status astmaticus die beademd moet worden. Dit ziektebeeld eist gedegen kennis van de respiratoire fysiologie, bij uitstek de expertise van de longarts. Onjuist ingestelde beademing kan deze kritisch zieke patiënt in verdere problemen brengen. Een kenmerk van de ICU problematiek is dat er veelal geen randomized controlled trials met >500 patiënten per arm beschikbaar zijn om uw beleid te bepalen. De meeste ICU trials zijn klein, en als ze groter zijn, zijn ze negatief. Dus hiermee kunt u geen beleid maken. Slechts met gedegen kennis van de respiratoire fysiologie, ervaring met vitaal bedreigde patiënten en gezond verstand is voor deze patiënten een passend behandelplan te maken. Frequent een ware uitdaging! Bij een zeer ernstig astma bronchiale aan de beademing zult u alle mogelijkheden de revue moeten laten passeren naast de "reguliere behandeling" (extreem hoge dosis corticosteroiden, beademing met heliox, beademing met stikstofmonoxide, inhalatie anesthesie, spierverslappers, extracorporele CO₂ verwijdering et cetera). Voor geen van deze interventies is goed bewijs in de literatuur, maar er is ook geen bewijs dat het niet werkt. Dit lijkt een open deur maar is de dagelijks praktijk op de intensive care. Geen "protocolized" maar "individualized treatment". Een verademing!

Een ander voorbeeld is de massale longembolie metreanimatiesetting. Ook hier geldt, er zijn geen trails die u helpen. Een individuele afweging is noodzakelijk. Zelfs de nieuwe CBO richtlijn doet geen uitspraken over de behandeling van deze patiënten. Wanneer is thrombolysie onvoldoende en gaan we over tot katheter fragmentatie of thoracotomie. Is er een rol voor stikstofmonoxide beademing bij deze patiënten, hebben nieuwe inotropica als levosimendan een rol? Hoe gaat u het behandel-effect monitoren. Wederom geldt alleen kennis van de fysiologie, ervaring en gezond verstand helpen de klinicus een goede keuze te maken. Indien deze patiënt alsnog in de acute fase overlijdt, kun je als dokter een groot verschil maken. Uitstekende communicatieve vaardigheden zijn essentieel

voor begeleiding van familie als een dierbare acuut in een levensbedreigende situatie terecht gekomen is. Al met al is de ICU, zeker voor een longarts een boeiende werkomgeving.

Is dit bovenstaande een pleidooi om iedere longarts (i.o) een fellowship IC te laten doen? Nee en ja.

Nee, want het vak longziekten omvat veel meer dan de vitaal bedreigde patiënt. De uitdagingen binnen bijvoorbeeld de oncologie en TBC behandeling zijn net zo groot als ik ze voor de IC geschetst heb.

Ja, want als je zelf enthousiast bent voor een vak, hoop je ook anderen te enthousiasmeren. Maar belangrijker nog, hoort de longarts bij uitstek opgeleid en uitgerust te zijn voor medebehandeling van complexe respiratoire problematiek. Een situatie die in de Verenigde Staten gangbaar is. Ik zou er dus voor willen pleiten dat er bij de Nederlandse longartsen meer aandacht komt voor de raakvlakken tussen longziekten en intensive care. Bijvoorbeeld bij symposia over interstitiele longaandoeningen mis ik steevast de lezing over interstitiele longaandoeningen ontstaan op de intensive care en een lezing hoe om te gaan met patiënten die een interstitiele longaandoening hebben en op de intensive care terecht komen. Welke pulmonale diagnostiek vinden we acceptabel bij beademde patiënten met hoge PEEP en Fi₀₂. Wie kiest er voor BAL, eventueel met transbronchiale bipten, of toch VATS biopt, of open long biopt? Of gaan we blind behandelen? Wat gaan we behandelen? En als de behandeling lijkt te falen, gaan we verminderen of intensiveren? Deze discussie kan alleen gevoerd worden door intensivisten met sterke affiniteit voor de longziekten of (beter nog?) longartsen met affiniteit voor de IC. Maar affiniteit is niet voldoende. Kennis is macht! Maar kennis vraagt wel gedegen onderwijs. Bijvoorbeeld, tijdens het landelijk onderwijs voor longartsen i.o. komen typische IC onderwerpen nauwelijks aan de orde.

Dus ik zou er voor willen pleiten dat er tijdens de opleiding tot longarts meer aandacht komt voor onderwerpen die op het raakval liggen van longziekten en intensive care, zoals non-invasieve beademing,

beademingsgeïnduceerde longschade, ARDS, prognose van patiënten met chronische longziekten op de intensive care et cetera. Ook op NVALT symposia zou er meer aandacht kunnen zijn voor de gevolgen van de longaandoening en long patiënt bij opname op de intensive care. Vinden we dat er meer longarts-intensivisten opgeleid moeten worden? Kan en zou

de NVALT zich hiervoor moeten inspannen? De werkgroep intensive care is niet meer actief binnen de NVALT. Het laatste jaarverslag van de commissie intensive care op de NVALT site dateert van 2003. Zover ik weet is het onderwerp ook lange tijd niet aan de orde geweest op onze ledenvergadering. Uiteraard moet ik als eerste hand in eigen boezem steken. Maar pasklare ant-

woorden zijn er nog niet.

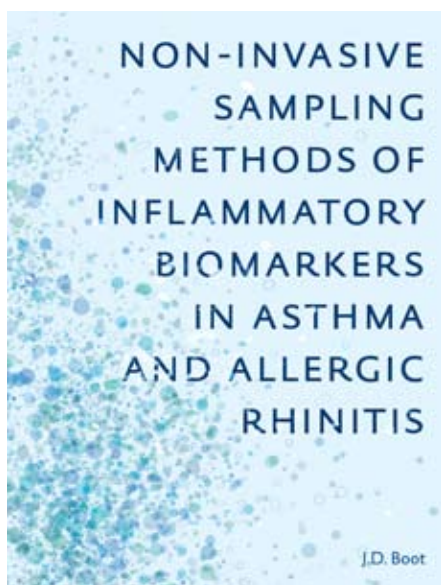
Graag geef ik daarom de PulmoPen door aan Professor Tjip van der Werf. Wellicht dat hij als ervaren longarts-intensivist, met nu wat meer afstand van de IC, zijn mening hierover wil ventileren. Een nuchtere kijk op deze zaak is van belang.

Leo Heunks



Non-invasive sampling methods of inflammatory biomarkers in asthma and allergic rhinitis

Samenvatting proefschrift J.D. Boot



Promotoren: Prof. Dr A.F. Cohen en Prof. Dr P.J. Sterk
Co-promotor: Dr. Z. Diamant
Promotiedatum: 10 september 2009,
Universiteit Leiden

Inleiding en doel van het onderzoek

Allergisch astma en allergische rhinitis (AR) zijn verwante chronische ontstekingsziekten van respectievelijk de onderste en bovenste luchtwegen. Het allergische ontstekingsproces kenmerkt zich door een IgE gemiddelde reactie op relevante allergenen. De hierop volgende ontstekingscascade wordt getypeerd door een complex netwerk van effectorcellen (voornamelijk mestcellen en eosinofiele granulocyten), ontstekingsmediatoren, cytokinen, chemokinen, neuropeptiden en signaalmoleculen, met onderlinge interacties.

Een biomarker is een te meten variabele die als indicator kan dienen voor normale biologische en pathologische processen en/of ter monitoring van het effect van

een behandeling. Een goede biomarker is klinisch relevant, gevoelig voor veranderingen in het ziekteproces, betrouwbaar, reproduceerbaar, en eenvoudig meetbaar. Het ontstekingsproces bij astma en AR biedt verschillende potentiële biomarkers. Eosinofielen, verkregen via niet-invasieve sampling van de onderste of bovenste luchtwegen, zijn een goed voorbeeld van een ontstekingsbiomarker. Het percentage eosinofielen in sputum kan enerzijds een indicator zijn voor het type en de activiteit van het onderliggend ziekteproces en als graadmeter dienen voor het monitoren van (nieuwe) anti-inflammatoire therapie. Een andere, meer experimentele, sampling-techniek bestaat uit het verzamelen en analyseren van uitgedemd luchtcondensaat (EBC). Hierbij ademt de patiënt gedurende een tiental minuten in een collector die de uitgedemde lucht koelt. Met behulp van gevoelige detectietechnieken kunnen vervolgens ontstekingsproducten in de EBC worden gemeten. Een derde manier om de luchtwegontsteking bij astma te vervolgen is het meten van stikstofoxide (NO) in uitgedemde lucht. Uit diverse studies is gebleken dat de concentratie uitgedemd NO de ernst van de luchtwegontsteking bij astma reflecteert en dat de NO waarde daalt na adequate behandeling met anti-inflammatoire therapie. Ook in de neus kunnen verschillende niet- of semi-invasieve sampling-technieken toegepast worden om ontstekingsbiomarkers te bemonsteren en analyseren. Zo kan nasale NO (nNO) worden gemeten bij patiënten met allergische rhinitis. Twee andere sampling-technieken, waarbij men op 'semi'-invasieve wijze meerdere biomarkers in één keer verzamelt, zijn respectievelijk neuslavage (NAL), waarbij de neus wordt gespoeld met een fysiologische zoutoplossing, en neusbrush (NAB), waarbij het neusslijmvlies lokaal wordt geborsteld. Middels beide methoden kunnen verschillende biomarkers worden bepaald die deel uitmaken van het ontstekingspro-

ces bij AR.

Dit proefschrift omvat een aantal klinische studies waarin de beschreven technieken werden toegepast om componenten van de luchtwegontsteking bij patiënten met allergisch astma en AR, al dan niet in een interventie setting, te meten. Het doel van dit proefschrift was om deze samplingtechnieken te optimaliseren als ook om de reproduceerbaarheid van biomarkers en toepasbaarheid van nieuwe detectiemethoden bij astma en AR te onderzoeken.

Klinische studies

Het eerste deel van dit proefschrift betreft biomarkeronderzoek bij allergisch astma. **Hoofdstuk 3** beschrijft het onderzoek naar de farmacologische en klinische effectiviteit van een gecombineerde Neurokinine1/Neurokinine2 receptor antagonist (AVE5883) in twee aparte studies. Geinhaleerd AVE5883 bood weliswaar bescherming tegen Neurokinine A-geïnduceerde luchtwegvernauwing bij patiënten met allergisch astma, echter, bij toepassing in een exacerbatie model van astma, bleek dezelfde dosis AVE5883 niet effectief tegen allergen-geïnduceerde luchtwegvernauwing en hyperreactiviteit. Bovendien was de toename in luchtweg biomarkers (sputum eosinofielen en uitgedemd NO) niet verminderd door de behandeling met AVE5883. In een volgende studie (**hoofdstuk 4**) bepaalden wij uitgedemd NO tijdens een allergen-geïnduceerde late reactie vóór en na recuperatie met salbutamol. Wij vonden een sterke stijging van uitgedemd NO na opheffing van de allergen-geïnduceerde luchtwegvernauwing na salbutamol-inhalatie. De toename in uitgedemd NO correleerde met de toename in longfunctie (FEV₁). Uit onderzoek bij patiënten met klinisch stabiel astma, bleek eerder dat luchtwegvernauwing gepaard gaat met lagere NO waarden. Gezien de relatie tussen uitgedemd NO en de luchtwegdiame- ter, concluderen wij dat voor een juiste

vergelijking en interpretatie van deze biomarker in de klinische setting, NO gemeten dient te worden na een adequate luchtwegverwijding. In het volgende hoofdstuk onderzochten wij de betrouwbaarheid van een draagbare NO-meter (NIOX MINO®) (hoofdstuk 5). De NO waarden gemeten met de MINO bij gezonde vrijwilligers, rokers en patiënten met onbehandeld allergisch astma waren reproduceerbaar en kwamen overeen met metingen met behulp van een gevalideerde NO-analyser (Ecomedics). De vergelijking tussen MINO met 'zijn grote broer', NIOX stationary, toonde destijds eveneens vergelijkbare resultaten. De MINO is handzaam, goedkoper, eenvoudiger in gebruik en onderhoud en daardoor potentieel beter inzetbaar in de kliniek dan de traditionele (stationary) analysers, NIOX en Ecomedics. Het meten van biomarkers in sputum en EBC wordt vaak bemoeilijkt door te kleine hoeveelheden in verdund materiaal, gevoeligheid van verschillende biomarkers voor voorbehandeling, beperkt meetbereik van de meeste traditionele detectie-technieken, als ook de sterke variabiliteit van de meeste biomarkers. In hoofdstuk 6, werden nieuwe voorbehandelings- en detectietechnieken in sputum en EBC van patiënten met allergisch astma getest. In deze exploratieve studie, bleek ultracentrifugatie van sputum hogere spiegels aan diverse biomarkers op te leveren dan de traditionele voorbehandeling met dithiotreitol (DTT). Dit laatste ondanks toepassing van een (eveneens nieuwe) dialyse techniek, waarmee het voor biomarkers schadelijke DTT na de homogenisatie uit het sputum monster werd gezuiverd. In het ultracentrifugeerde sputum konden met twee gevoelige analyse technieken (Mesoscale en Luminex) biomarkers worden gemeten, die normaliter niet detecteerbaar zijn na voorbehandeling met DTT. Daarnaast was het mogelijk om RNA te isoleren uit de sputumcellen en het expressie niveau te bepalen middels dendogrammen. In EBC bleven de meeste biomarkers, gemeten met Luminex, onder de detectielimiet.

Het tweede deel van het proefschrift beschrijft biomarkerstudies bij patiënten met AR. Hierin bleken de veelvuldig gebruikte allergiemarkers, serum IgE en huidpriktesten, een goede reproduceerbaarheid te vertonen (hoofdstuk 7). Daarentegen waren biomarkers in NAL en NAB vaak niet meetbaar of vertoonden over een periode van 3 weken een aanzienlijke variabiliteit ondanks de stabiele klinische status van de

deelnemers. Mogelijk dat een andere sampling-procedure, met behulp van filterpapier dat vloeistof in de neus absorbeert, een oplossing kan bieden voor dit probleem dat deels samenhangt met een sterke verdunning van biomarkers. Ondanks dit minpunt, bleek in tegenstelling tot de placebo challenge, een nasale provocatietest met een relevant allergeen een duidelijke lokale toename van verschillende ontstekingsmarkers te bewerkstelligen. In de NAL werden verhoogde concentraties van $\alpha 2$ macroglobuline, ECP en tryptase gemeten, met daarnaast een toename van eosinofielen in de NAB. In dezelfde patiëntengroep werd eveneens de reproduceerbaarheid van 'baseline' nNO waarden getest als ook het effect van een nasale allergeen provocatietest hierop (hoofdstuk 8). Uit onze bevindingen bleek dat bij patiënten met klinisch stabiele AR, nNO metingen gedurende korte observatie-perioden (< 1 week) reproduceerbaar zijn, maar dat reproduceerbaarheid afneemt over langere perioden (2-3 weken). Mogelijk kunnen a-symptomatische seizoensinvloeden de nNO schommelingen verklaren. Interessant genoeg induceerde nasaal allergeen enerzijds wel een toename van symptoomscores en ontstekingsmarkers in de NAL, anderzijds een daling van nNO waarden tijdens de vroege allergische reactie. Deze daling werd waarschijnlijk veroorzaakt door een mechanische blokkade van de sinus maxillares a.g.v. een massieve slijmsecretie en slijmvlieszwelling en was vermoedelijk niet het gevolg van een biologische reactie. Vergelijkbare bevindingen werden eerder gedaan bij patiënten met neuspoliepen. Vierentwintig uur na de allergeenprovocatie, toen de nasale obstructie grotendeels was geweken, werden wel significant verhoogde nNO waarden gemeten. Het onderliggend ontstekingsproces bij astma en AR heeft vergelijkbare ontstekingskenmerken. In de laatste jaren wordt wederom veel aandacht besteed aan de mestcel als belangrijke effectorcel in beide aandoeningen. In hoofdstuk 9 werd exploratief onderzoek verricht naar een mogelijke rol van chymase (een protease afkomstig uit mestcellen) en diens afbraakproduct (cleaved secretory leukocyte protease (cSLPI)) bij beide aandoeningen. cSLPI geeft een indicatie van chymase activiteit (hetgeen een relevanter parameter is dan de concentratie) en is stabiel dan chymase. In deze studie vonden wij hogere chymase- en cSLPI concentraties in het sputum van patiënten met onbehandeld

deld allergisch astma in vergelijking met monsters van astmapatiënten die met anti-inflammatoire therapie werden behandeld en gezonde vrijwilligers. Bij patiënten met AR induceerde intranasaal allergeen (in tegenstelling tot placebo) een significante stijging van chymase en cSLPI in de NAL.

Conclusies en aanbevelingen

Het doel van dit proefschrift was het optimaliseren van niet/semi-invasieve samplingtechnieken om biomarkers te verzamelen die deel uitmaken van het ontstekingsproces bij astma en AR en ingezet kunnen worden voor geneesmiddelontwikkeling en klinische monitoring. De implicaties van onze bevindingen worden in onderstaande vragen bediscussieerd.

Is sputum een geschikte techniek om biomarkers te bepalen?

Een belangrijk voordeel van sputumbepalingen is dat een groot aantal biomarkers, afkomstig uit het ontstekingsproces in de luchtwegen, tegelijk kan worden bepaald. Moderne detectiemethoden maken bepalingen van een steeds toenemend aantal ontstekingsmarkers mogelijk uit zowel het supernatant als uit sputumcellen. Echter, naast de belasting van de patiënt, houden factoren als het ingewikkelde opwerkproces, de geavanceerde detectietechnieken als ook de celdifferentiatiebepalingen, het gebruik van deze techniek beperkt tot specialistische centra en klinisch onderzoek

Is uitgeademd NO een goede biomarker voor astma?

Uitgeademd NO is niet-invasief, eenvoudig meetbaar en reproduceerbaar. Daarnaast kan een verhoogde NO waarde ondersteuning bieden bij het stellen van de diagnose 'astma'. Andere voordelen zijn diens gevoeligheid voor veranderingen in de ontstekingsgraad van de onderste luchtwegen (zowel voor als tijdens behandeling met anti-inflammatoire geneesmiddelen) en de voorspellende waarde voor een verminderde astmacontrole/exacerbatie. Minpunten zijn diverse storende factoren die de uitkomsten kunnen beïnvloeden, zoals de luchtwegdiameter, sigarettenrook en bepaalde voedingsmiddelen. Het is voornamelijk onduidelijk welke rol uitgeademd NO zal spelen bij het helpen optimaliseren van de lange-termijn behandeling van astma.

Kan EBC gebruikt worden bij klinisch onderzoek en in de kliniek?

Voornamelijk biedt EBC als enige sampling-

methode de mogelijkheid om op volledig niet-invasieve en eenvoudige wijze biomarkers uit uitgeademde lucht te verzamelen. Echter, de thans beschikbare apparatuur en techniek zijn nog niet volledig gestandaardiseerd hetgeen aanzienlijke verschillen in studieresultaten heeft opgeleverd tussen de verschillende onderzoekcentra. Bovendien grenzen de concentraties van verschillende biomarkers aan de detectielimieten van de meest gangbare assays. Ter verdere ontwikkeling en optimalisatie, dient deze veelbelovende techniek te worden gecombineerd met gestandaardiseerde methoden en gespiegeld aan meer gevestigde biomarkers.

Zijn NAL en NAB bruikbare samplingtechnieken voor biomarkers?

NAL en NAB zijn gestandaardiseerde, relatief patiëntvriendelijke en eenvoudige, semi-invasieve technieken die herhaaldelijk kunnen worden aangewend om meerdere biomarkers te monstren. Belangrijkste nadelen vormen de lage concentraties en grote variabiliteit van de meeste biomarkers in de verkregen monsters. Grote(re) patiëntpopulaties, langere 'dwelltime' in de neus (NAL) en het gebruik van gevoelige detectietechnieken kunnen mogelijk uitkomst bieden.

Kan nNO bij AR dezelfde rol vervullen als uitgeademd NO bij astma?

Nasale NO kan op een eenvoudige en niet-invasieve manier gemeten worden en de concentraties zijn over het algemeen hoger bij patiënten met onbehandelde AR vergeleken met patiënten die anti-inflammatoire therapie gebruiken en gezonde controles. Echter, andere studies rapporteerden een behoorlijke overlap in nNO waarden tussen gezonde vrijwilligers en patiënten met AR. Wellicht worden de nNO waarden in belangrijke

mate beïnvloed door de variabele slijmvlieszwellung. Mogelijk is dit - naast seizoens- en weerinvloeden - een belangrijke reden, waarom nNO metingen over langere perioden variabel zijn en dus minder geschikt voor klinische monitoring bij patiënten met AR. Nasale NO metingen kunnen mogelijk wel gebruikt worden in 'korte termijn studies', bijvoorbeeld als biomarker van (allergeen geïnduceerde) acute nasale inflammatie mits gecontroleerd wordt voor interfererende factoren, zoals nasale congestie.

Is cSLPI de toekomstige biomarker voor ziekteactiviteit bij allergisch astma en allergische rhinitis?

Cleaved SLPI bleek *in vitro* een marker te zijn voor chymase activiteit. Deze observaties worden bevestigd door onze *in vivo* data, waarbij hoge concentraties cSLPI werden gemeten bij patiënten met onbehandeld astma en bij AR patiënten met allergeen geïnduceerde nasale ontsteking. Gelet op de centrale rol die de chymase-bevattende mestcellen mogelijk spelen bij allergische luchtweginflammatie en hyperreactiviteit, dient de rol van cSLPI verder te worden onderzocht in grote prospectieve studies.

Auteur is tegenwoordig werkzaam bij de firma Nycomed en heeft dit promotieonderzoek verricht bij het Centre for Human Drug Research (CHDR), Universiteit Leiden t.t.v. deze periode.

Referenties

1. Belkowski SM, Boot JD, Mascelli MA, Diamant Z, de Garavilla L, Hertzog B, Polkovitch D, Towers M, Batheja A, D'Andrea MR. Cleaved secretory leukocyte protease inhibitor as a biomarker of chymase activity in allergic airway

disease. *Clin Exp Allergy*. 2009; 39: 1179-1186

2. Boot JD, Chandoesing P, de Kam ML, Mascelli MA, Das AM, Gerth van Wijk R, de Groot H, Verhoosel R, Hiemstra PS, Diamant Z. Applicability and reproducibility of biomarkers for the evaluation of anti-inflammatory therapy in allergic rhinitis. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2008;18(6):433-42.
3. Boot JD, de Ridder L, de Kam ML, Calderon C, Mascelli MA, Diamant Z. Comparison of exhaled nitric oxide measurements between niox mino electrochemical and Ecomedics chemiluminescence analyzer. *Respir Med*. 2008;102(11):1667-71.
4. Boot JD, de Kam ML, Mascelli MA, Miller B, van Wijk RG, de Groot H, Cohen AF, Diamant Z. Nasal nitric oxide: longitudinal reproducibility and the effects of a nasal allergen challenge in patients with allergic rhinitis. *Allergy*. 2007;62(4):378-84.
5. Boot JD, de Haas S, Tarasevych S, Roy C, Wang L, Amin D, Cohen J, Sterk PJ, Miller B, Paccaly A, Burggraaf J, Cohen AF, Diamant Z. Effect of an nk1/nk2 receptor antagonist on airway responses and inflammation to allergen in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(5):450-7.
6. 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.
7. Boot JD, Tarasevych S, Sterk PJ, Schoemaker RC, Wang L, Amin D, Cohen AF, Diamant Z. Reversal of the late asthmatic response increases exhaled nitric oxide. *Respir Med*. 2005;99(12):1591-4.

COPD exacerbations Treatment and Outcome

Samenvatting proefschrift M.G.J. Brusse-Keizer

ter verkrijging van de graad van doctor aan de Universiteit Twente, op gezag van de rector magnificus, prof.dr. H. Brinksma, volgens besluit van het College voor Promoties in het openbaar te verdedigen op donderdag 16 april 2009 om 13.15 uur door Marjolein Geertruida Johanna Brusse-Keizer

Promotiecommissie:

Promotoren:

Prof. dr. J.A.M. van der Palen

Prof. dr. H.A.M. Kerstjens

Assistent-promotor:

Dr. P.D.L.P.M. van der Valk

Leden:

Prof. dr. T.S. van der Werf

Prof. dr. M.J. IJzerman

Prof. dr. M.A.F.J. van de Laar

Dr. M.G.R. Hendrix

Samenvatting

COPD, Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is een verzamelnaam voor chronische bronchitis en longemfyseem. De voornaamste klachten van de COPD patiënt zijn kortademigheid bij inspanning, hoesten en een overmatige slijmproductie. COPD is wereldwijd een belangrijke oorzaak van chronische ziekte en sterfte. Volgens de "Global Burden of Disease Study", was COPD de zesde doodsoorzaak in 1990 en zal het de derde doodsoorzaak wereldwijd zijn in 2020. De belangrijkste oorzaak van COPD is roken.

Exacerbaties

De ziekte last en sterfte onder patiënten met COPD zijn voor een groot deel gerelateerd aan exacerbaties, die gemiddeld één tot drie keer per jaar voorkomen. Exacerbaties zijn min of meer acuut optredende verslechtingen van de ziekte, waarvan patiënten vaak niet 100% herstellen. Om de ziekte last en de sterfte die gerelateerd zijn aan deze exacerbaties te verminderen, en de kwaliteit van leven van patiënten te verbeteren, zijn strategieën om de frequentie van deze exacerbaties te verminderen dringend nodig. Hiertoe moet eerst worden

vastgesteld welke patiënten een verhoogd risico op frequente exacerbaties hebben. In *Hoofdstuk 2* probeerden we onafhankelijke voorspellers voor frequente exacerbaties te identificeren. Deze voorspellers werden gezocht in persoonsgegevens, klinische gegevens, sputumkweken, en kwaliteit van leven tijdens een stabiele fase van de ziekte bij patiënten met matig tot ernstig COPD. Deze studie toonde aan dat gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven en een kuur van orale corticosteroiden (prednisolon) in de afgelopen 3 maanden samen het beste voorspelden of stabiele COPD patiënten in de loop van het jaar er na frequent zouden exacerberen. De voorspellende waarde van het model dat in deze studie werd gevonden, wordt echter niet voldoende geacht om patiënten met een verhoogd risico te identificeren. In tegenstelling tot eerdere studies lieten onze gegevens tevens zien dat exacerbatiefrequentie niet een constant fenomeen is, maar van jaar tot jaar kan variëren. Dit vraagt om verder onderzoek met een langere follow-up. Indien namelijk bevestigd zou worden dat bij patiënten de frequentie van exacerbaties van jaar tot jaar wezenlijk kan verschillen, zou dit implicaties hebben voor het voorschrijven van inhalatiecorticosteroiden (ICS) bij COPD. Binnen de GOLD richtlijnen wordt geadviseerd aan patiënten met GOLD stadium III en IV met herhaalde exacerbaties ICS voor te schrijven. Indien de exacerbatiefrequentie echter blijkt te wisselen over de jaren, zou het voorschrijven van ICS wellicht regelmatig herzien moeten worden.

Behandeling van exacerbaties met antibiotica

De behandeling van exacerbaties bestaat uit een behandeling met een kuur van orale corticosteroiden (prednisolon), die vaak met een breed spectrumantibioticum wordt gecombineerd zoals amoxicilline clavulaanzuur of tetracycline om een veronderstelde bacteriële infectie te behandelen. De noodzaak om deze antibiotica voor te schrijven is met name bij milde tot matig ernstige exacerbaties nog niet over-

tuigend aangetoond. De controverserend antibioticum is voornamelijk gebaseerd op de onduidelijke rol van bacteriën als oorzaak van de exacerbatie. Zelfs wanneer er inderdaad sprake is van een bacteriële infectie is de behandeling empirisch, aangezien de resultaten van kweken en testen voor gevoeligheid voor antibiotica gewoonlijk pas na dagen tot een week beschikbaar zijn. In de praktijk worden sputumkleur en sputumpurulentie daarom vaak gebruikt om te beslissen of antibiotica moeten worden voorgeschreven. Purulent sputum wordt vaak beschouwd als sputum met een wat dikkere consistentie en verkleuring die aan bijmenging met pus doet denken. In de literatuur zijn er tegenstrijdige gegevens over de associatie tussen sputumpurulentie en bacteriële betrokkenheid bij exacerbaties. In *Hoofdstuk 3* beschrijven we een studie waarin we onderzochten of sputumkleur en -purulentie, zoals beschreven met de negen-punts kleurenkaart van Stockley, correleert met het aantal bacteriën in sputum van patiënten met een COPD exacerbatie. Deze studie toonde slechts een zeer zwakke associatie tussen het aantal bacteriën en sputumkleur aan, wat onze bezorgdheid over het nut van sputumkleur bevestigde. Het onderscheid tussen purulent en mucoid (taai slijmig) sputum bij exacerbaties bleek ook ontoereikend om onderscheid te kunnen maken tussen patiënten die waarschijnlijk van antibiotische therapie zouden profiteren en patiënten waarbij dit niet het geval zou zijn. Studies naar andere factoren die kunnen worden gebruikt als voorspellers voor adequaat gebruik van antibiotica zijn daarom dringend nodig. Eén combinatie van voorspellende factoren is al onderzocht: een positief Gram preparaat van het sputum, een klinisch relevante daling in longfunctie, en twee of meer exacerbaties in het voorafgaande jaar. Deze combinatie toonde een kans van 67% op een bacteriële oorzaak van een exacerbatie, wat een antibiotische behandeling rechtvaardigt. Het ontbreken van alle drie kenmerken gaf een kans van 100% op een niet-bacteriële oorzaak van een exacerbatie, wat betekent dat

geen antibioticum voorgeschreven dient te worden.

Patiënten met slechts één of twee van de hiervoor vermelde kenmerken werden onderzocht in de ABC-Trial (Hoofdstuk 4). De ABC-Trial is een gerandomiseerde dubbelblinde placebo gecontroleerde studie waarin de effectiviteit van antibiotica, bovenop prednisolon, werd beoordeeld bij exacerbaties in poliklinische COPD patiënten met één of twee van de hiervoor vermelde kenmerken. De studie vond geen bewijs voor de effectiviteit van aanvullende behandeling met antibiotica. Er was ook geen verschil in tijd tot einde van de exacerbatie, ernst van de exacerbatie, aantal terugvallen, aantal exacerbaties binnen vier maanden na de studie, en kwaliteit van leven. Deze studie toont aan dat in plaats van meer equivalentiestudies, die twee antibiotica vergelijken, er behoefte is aan meer placebo gecontroleerde studies, om subgroepen van poliklinische COPD patiënten te identificeren waarin het voorschrijven van een kuur antibioticum bovenop prednisolon wel van aanvullende waarde kan zijn.

Effectiviteit van antibiotica in exacerbaties van COPD

Een belangrijke factor die de effectiviteit van antibiotica kan beïnvloeden is de concentratie van antibiotica in de weefsels, daar waar het daadwerkelijk werkzaam moet zijn. Om effectief te zijn, zou de antibiotische concentratie in deze weefsels theoretisch in ieder geval de "Minimal Inhibiting Concentration" van 90% (MIC90) voor mogelijk ziekteverwekkende bacteriën moeten bereiken. Dit is de minimale concentratie waarbij de groei van mogelijk ziekteverwekkende bacteriën geremd wordt. In Hoofdstuk 5 bestudeerden wij de relatie tussen de concentratie van amoxicilline in sputum op dag 3 van de opname en de duur van de ziekenhuisopname, als maat voor de effectiviteit van antibiotica in patiënten met een ernstige COPD exacerbatie. Wij zagen dat van de 33 geïncludeerde patiënten die voor een exacerbatie waren opgenomen slechts 11 patiënten een concentratie in het sputum hadden \geq MIC 90 van 2mg/l. Patiënten met een sputumconcentratie van amoxicilline \geq 2 mg/l hadden een duidelijk verminderde duur van ziekenhuisopname in vergelijking met patiënten met een concentratie $<$ 2 mg/l, respectievelijk 7.0 en 11.0 dagen ($p=0.005$).

Aangezien een groot deel van de patiënten niet de MIC90 bereikt, lijkt het in de

klinische praktijk lonend om te onderzoeken of een geïndividualiseerde behandeling op basis van amoxicilline concentraties in sputum de duur van deze opname kan reduceren. Als verhoging van de dosis niet leidt tot hogere sputumconcentraties, zouden bij deze patiënten andere soorten antibiotica of alternatieve toedieningsvormen zoals inhalatie van antibiotica kunnen worden overwogen.

Sputumkwaliteit

De analyse van het sputum is een belangrijk klinisch hulpmiddel in de behandeling van COPD exacerbaties. Het bepaalt namelijk de aanwezigheid en de overvloed van mogelijk ziekteverwekkende bacteriën in het Gram preparaat en/of de kweek en daarmee de keus voor antibioticum. Er is echter een grote mate van variabiliteit in de kwaliteit van de verkregen sputummonsters en hoewel kwaliteitscriteria al vele jaren bestaan, rapporteren studies vaak niet over de kwaliteitscriteria die ze hanteerden bij de sputumanalyses. Tevens geven ze vaak niet aan of monsters van inadequate kwaliteit werden verwijderd uit de analyses. In Hoofdstuk 6 voerden wij een studie uit waarbij we keken naar de verschillen tussen resultaten in adequate sputummonsters en inadequate monsters, verzameld bij COPD patiënten in zowel stabiele staat als tijdens een exacerbatie. Adequatheid van de monsters werd gebaseerd op de criteria van de "American Society of Microbiologists" (ASM). Wij merkten op dat in sputummonsters die tijdens exacerbaties waren afgenomen en die volgens de ASM kwaliteitsnormen als adequaat werden beoordeeld, in vergelijking met inadequate sputum monsters, vaker een bacteriële infectie werd gevonden (40% versus 13%). Wanneer deze ASM regels werden toegepast op sputummonsters die tijdens een stabiele fase van het COPD werden verkregen, werd precies hetzelfde patroon waargenomen (50% infectie versus 18%). Het toepassen van strikte kwaliteitscriteria op sputummonsters kan daarom een sterk effect hebben op de klinische besluitvorming. Dit geldt waarschijnlijk tevens voor de analyse van andere biomarkers in sputummonsters. Het is daarom noodzakelijk dat kwaliteitscriteria worden gebruikt en in literatuur over sputumresultaten bij COPD ook expliciet worden vermeld.

In Hoofdstuk 7 worden de hypothesen van dit proefschrift bediscussieerd op basis van de gevonden resultaten en worden de

bevindingen gezien in de context van bestaande literatuur. Daarnaast worden de sterke en zwakke punten van de diverse studies bediscussieerd, en de praktische implicaties en ideeën voor toekomstig onderzoek besproken.

Samengevat zijn onze belangrijkste conclusies en aanbevelingen:

- Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven en een kuur orale corticosteroiden in de afgelopen 3 maanden zijn voorspellers voor frequente exacerbaties in de toekomst. Hoewel beide parameters gemakkelijk meetbaar zijn, is de voorspellende waarde van het model niet erg hoog.
- Exacerbatiefrequentie lijkt geen constant fenomeen. Wanneer dit in toekomstig onderzoek bevestigd wordt heeft dit implicaties voor de richtlijnen over voorschrijven van ICS aan patiënten met GOLD stadium III en IV die frequente exacerbaties hebben.
- Het onderscheid tussen purulent en mucoïd sputum is ontoereikend om onderscheid te maken tussen patiënten die baat zullen hebben bij antibiotische therapie en patiënten waarbij dit niet het geval zal zijn. Meer studies zijn nodig om te bepalen welke eenvoudig te meten factoren als indicator zouden kunnen dienen voor het voorschrijven van antibiotica; sputumkleur is niet zo'n factor.
- Behandeling met antibiotica heeft geen toegevoegde waarde in die poliklinische patiënten met matige tot ernstige COPD exacerbaties die niet al een hoge vooraf kans hebben op de aanwezigheid van een bacteriële infectie. In plaats van meer equivalentiestudies die twee antibiotica vergelijken, zijn meer placebo gecontroleerde studies nodig bij exacerbaties van COPD.
- Een sputumconcentratie van amoxicilline \geq 2 mg/l tijdens de derde dag van opname wegens een COPD exacerbatie, is geassocieerd met een duidelijk verminderde duur van ziekenhuisopname in vergelijking met een concentratie $<$ 2mg/l.
- Het toepassen van strikte kwaliteitscriteria bij de analyse van sputummonsters verhoogt sterk het percentage sputummonsters dat wordt gelabeld als infectieus. Dat heeft consequenties voor de klinische besluitvorming aangaande het wel of niet geven van antibiotica.

Self-management in patients with COPD

The COPE-II study

Samenvatting proefschrift T.W. Effing-Tijdhof

ter verkrijging van de graad van doctor aan de Radboud Universiteit Nijmegen op gezag van de rector magnificus prof. mr. S.C.J.J. Kortmann, volgens besluit van het College van Decanen in het openbaar te verdedigen op woensdag 15 april 2009 om 10.30 uur precies door:
Tanja Wilma Effing-Tijdhof

Promotores:

Prof. dr. ir. G.A. Zielhuis

Prof. dr. H.A.M. Kerstjens

Copromotores:

Dr. J. van der Palen

Dr. P.D.L.P.M. van der Valk

Manuscriptcommissie:

Prof. dr. P.N.R. Dekhuijzen

Prof. dr. R. Gosselink

Dr. T.R.J. Schermer

Samenvatting

COPD, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, is een verzamelnaam voor chronische bronchitis en longemfyseem. COPD gaat gepaard met verschijnselen die de kwaliteit van leven van de patiënt ernstig reduceren. Bij de behandeling van patiënten met COPD worden zelfmanagementprogramma's steeds belangrijker. Over de exacte definitie, de noodzakelijke inhoud en de effectiviteit van de (verschillende onderdelen) van zelfmanagementprogramma's bestaat echter nog onvoldoende duidelijkheid. In een eerder onderzoek (COPE-I) werd een interventie bestaande uit een zelfmanagement educatie programma, richtlijnen voor zelfbehandeling en een bewegingsprogramma vergeleken met reguliere zorg. Het meest opvallende resultaat van deze studie was dat het aantal geregistreerde exacerbaties (min of meer acute verergering van de ziekte, in COPE-I geteld aan de hand van het aantal kuren prednisonol en/of antibiotica) in de interventie-groep verdubbelde ten opzichte van de controlegroep. Het bleef echter onduidelijk of deze verdubbeling verklaard kon worden door overbehandeling in de interventiegroep, of dat het duidde op onderbehandeling van exacerbaties in

de controlegroep. Het ontbreken van enig effect van het bewegingsprogramma in COPE-I op gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven en uithoudingsvermogen was mogelijk te verklaren door de lage frequentie en intensiteit van het bewegingsprogramma in vergelijking met de huidige richtlijnen.

Op basis van deze resultaten werd een nieuwe studie (COPE-II) opgezet met als doel de effecten en kosten te evalueren van twee relevante onderdelen van een COPD zelfmanagementprogramma: zelfbehandeling van exacerbaties en een intensief eerstelijns fysiotherapeutisch bewegingsprogramma (COPE-actief). In tegenstelling tot de eerste COPE studie, werden alleen frequent exacerberende patiënten in het onderzoek betrokken. Expliciet onderzochten we in hoeverre fysiotherapeuten het COPE-actief protocol volgden.

Alvorens te starten met het onderzoek is eerst de literatuur over effecten van zelfmanagementprogramma's samengevat in de vorm van een update van een reeds eerder gepubliceerd 'Cochrane' review (hoofdstuk 2). We concludeerden dat zelfmanagement kan leiden tot minder ziekenhuisopnamen, zonder negatieve effecten op andere uitkomstmaten. Echter, door heterogeniteit in interventies, studiepopulaties, follow-up tijd en uitkomstmaten, waren de data ontoereikend om duidelijke aanbevelingen te formuleren ten aanzien van de vorm en inhoud van zelfmanagement educatie programma's. Daarvoor zijn meer grote gerandomiseerde studies met een lange follow-up tijd noodzakelijk.

Binnen de gerandomiseerde COPE-II studie gebruikten we een twee bij twee factorieel design. Dit betekent dat twee onafhankelijke interventies, zelfbehandeling van exacerbaties en een eerstelijns fysiotherapeutisch bewegingsprogramma (COPE-actief), zijn geëvalueerd binnen één studie, onder de aanname dat er geen interactie tussen de beide interventies

plaatsvindt. Patiënten werden willekeurig toegewezen aan één van de vier onderzoeksgroepen. Alle patiënten participeerden in vier zelfmanagement sessies. Het effect van een zelfmanagementprogramma met zelfbehandeling van exacerbaties werd vergeleken met het effect van een zelfmanagementprogramma alleen. Patiënten die het COPE-actief programma ontvingen werden gelijk verdeeld over de groep die richtlijnen voor zelfbehandeling van exacerbaties ontving en de controlegroep. Op dezelfde manier werden de effecten van het COPE-actief programma onderzocht.

Patiënten in de zelfbehandelingsgroep ontvingen een actieplan met instructies wanneer ze moesten starten met een kuur prednisonol (al dan niet gecombineerd met antibiotica). Tijdens de follow-up hielden alle patiënten in een dagboek hun klachten bij, waaruit aan het eind van de studie de exacerbatie-gegevens werden geëxtraheerd. Patiënten die de bewegingsinterventie toegewezen hadden gekregen, startten met het COPE-actief programma, bestaande uit een zes maanden lange verplichte periode (3 sessies per week), gevolgd door een vijf maanden lange vrijwillige periode (2 sessies per week). Aangezien COPE-actief opgezet was om gedragsverandering te initiëren, moest gedurende de gehele trainingsperiode één trainingssessie per week zelfstandig thuis worden uitgevoerd.

In hoofdstuk 3 presenteren we de resultaten van de COPE-II studie, voor zover het gaat om het effect van zelfbehandeling op de ernst van exacerbaties en de hieraan gerelateerde kosten. We concluderen dat zelfbehandeling van exacerbaties als onderdeel van een zelfmanagementprogramma voor COPD patiënten, tot minder exacerbatiedagen en lagere kosten leidt.

In hoofdstuk 4 laten we zien dat COPE-actief, een intensief eerstelijns fysiotherapeutisch bewegingsprogramma, als onder-

deel van een zelfmanagementprogramma na een jaar deelname aan het programma niet alleen het uithoudingsvermogen van COPD patiënten verbetert maar ook hun dagelijkse activiteitsniveau. Dit laatste interpreteren wij als een indicatie van werkelijke gedragsverandering ten aanzien van hun dagelijkse activiteitsniveau. In relatie tot de hier boven vermelde positieve effecten zijn de hiermee gepaard gaande extra kosten beperkt (hoofdstuk 5). In hoofdstuk 6 laten we zien dat de betrokken fysiotherapeuten zich erg goed aan het studieprotocol hielden en dat het contrast met de controle-interventie gedurende het gehele onderzoek in stand is gebleven.

De antwoorden op twee aanvullende onderzoeksvragen zijn uitgewerkt in de hoofdstukken 7 en 8. Deze vragen betreffen de invloed van de keuze voor een bepaalde definitie van een exacerbatie op de uitkomst van een studie, en de effecten van een reactivatieprogramma (PULMOFIT-MST) bij patiënten die met een exacerbatie van COPD in het ziekenhuis worden opgenomen.

In hoofdstuk 7 geven we een overzicht van de verschillende in de literatuur gebruikte definities van exacerbaties. We

concluderen dat er een grote variëteit aan definities wordt gebruikt. We laten daarnaast zien dat de keuze van een definitie invloed kan hebben op de uitkomst van een studie. Dit benadrukt de noodzaak te komen tot een eenduidige definitie voor COPD exacerbaties.

In hoofdstuk 8 presenteren we de resultaten van een reactivatieprogramma dat direct na opname in het ziekenhuis werd ingezet bij patiënten met een COPD exacerbatie (PULMOFIT-MST). Hoewel dit programma niet de lengte van een opname verminderde, leidde het wel tot een verbetering van de loopafstand bij ontslag. Wij achten verder onderzoek naar verbetering van deze interventie noodzakelijk en raden aan dergelijke programma's te laten aansluiten op een direct na ontslag te starten eerstelijns fysiotherapeutisch bewegingsprogramma, zo mogelijk geïncorporeerd in een zelfmanagement-programma.

De belangrijkste resultaten van de studies beschreven in dit proefschrift worden bediscussieerd in hoofdstuk 9. Nadat we onze resultaten hebben beschouwd in de bredere context van zelfmanagement-programma's en enkele methodologische punten in acht hebben genomen, presenteren we onze aanbevelingen:

- COPD zelfmanagementprogramma's met zorgvuldige instructies voor zelfbehandeling van exacerbaties dienen te worden geïmplementeerd in de reguliere zorg voor COPD patiënten.
- Gelet op de afweging van effecten en kosten, kan implementatie van het eerstelijns fysiotherapeutische bewegingsprogramma COPE-actief worden geadviseerd.
- Continue evaluatie van kosten en effecten van kwalitatief goed opgezette en uitgevoerde zelfmanagementprogramma's is nodig om evidence based richtlijnen te kunnen formuleren voor wat betreft uitgebreide COPD zelfmanagement strategieën.
- Internationale consensus over de definitie en operationele criteria van COPD exacerbaties is hoogstnoodzakelijk.
- Reactivatieprogramma's voor patiënten die met een COPD exacerbatie zijn opgenomen dienen te worden geïmplementeerd en vervolgens geëvalueerd, bij voorkeur in combinatie met een eerstelijns fysiotherapeutisch bewegingsprogramma, al dan niet geïncorporeerd in een zelfmanagement-programma, dat start na ontslag uit het ziekenhuis.

PDE4 remmers: nieuwe geneesmiddelen voor de behandeling van obstructieve longziekten

Gebaseerd op de verschillende symposia tijdens ERS 2009 (Wenen, 12-16 September 2009)

Z. Diamant, Erasmus MC, afdelingen Allergologie en Longziekten, Rotterdam, P.N.R. Dekhuijzen, afdeling longziekten, UMC St Radboud, Nijmegen.

Tijdens de ERS in Wenen waren er verschillende symposia met vele internationale sprekers gewijd aan fosfodiesterase-4 (PDE4) remmers, een nieuwe geneesmiddelenklasse die naar verwachting in de loop van volgend jaar in ons land wordt geregistreerd voor de behandeling van patiënten met COPD.

Achtergrondinformatie

De laatste jaren is gebleken dat bij chronische luchtwegaandoeningen zoals COPD - evenals bij chronisch roken overigens - de afwijkingen zich niet beperken tot de luchtwegen, maar ook systemisch aanwezig zijn [1]. De werkzaamheid van de huidige farmacotherapie bij COPD (mn langwerkende luchtwegverwijders: LWBA en LWMA al dan niet in combinatie met inhalatie en/of orale corticosteroiden) is vooralsnog beperkt en geen van de tot dusver geregistreerde farmacotherapeutische opties is effectief gebleken tegen de versnelde afname van de longfunctie of tegen de systemische afwijkingen bij (rokers met) COPD. Ondanks de huidige GOLD-richtlijnen voor de behandelstrategie van COPD stijgt de morbiditeit en mortaliteit agv COPD nog gestaag [1]. Ergo, het huidige farmacotherapeutisch arsenaal is min of meer effectief ten behoeve van symptoombestrijding, maar vooralsnog niet 'disease-modifying'.

Fosfodiesterase remming is een oud concept in de behandeling van obstructieve longziekten en werd reeds in 1922 door Hirsch beschreven [2]. Echter de gunstige effecten van aminofylline en theofylline, systemische non-selectieve fosfodiesterase (PDE) remmers en tevens 'prototypen' van deze geneesmiddelenklasse, werden vaak overschaduwed door verschillende geneesmiddelen interacties, de smalle therapeutische breedte en de vele, do-

sisafhankelijke, bijwerkingen, met name cardiovasculair en gastrointestinaal.

De laatste jaren is de belangstelling voor PDE-remmers wederom toegenomen vanwege hun (systemische) anti-inflammatoire en immunomodulerende eigenschappen. Om de bijwerkingen van deze geneesmiddelenklasse te minimaliseren werden selectieve PDE-remmers ontwikkeld, voornamelijk gericht tegen het isoenzym PDE4, een belangrijke schakel in de inflammatoire cascade bij COPD en ernstig astma.

What's new?

Fosfodiësterases (PDEs) vormen een superfamilie van 11 enzymen (PDE1-PDE11) die de intracellulaire second messengers cyclisch AMP en cyclisch GMP kunnen inactiveren. Deze second messengers mediëren tal van fysiologische processen. De PDEs hebben allen een verschillende weefselverdeling en vormen dus elk min of meer specifieke targets. Met name PDE4, een pro-inflammatoir enzym aanwezig in immuun- en ontstekingscellen, gladde spiercellen, en zenuwuiteinden in de luchtwegen, vormt een geschikte target voor geneesmiddelen tegen chronisch obstructieve longaandoeningen [3]. Immers uit verschillende lange-termijn studies bleek dat de versnelde achteruitgang van de longfunctie bij COPD samenhangt met de ernst van de luchtwegontsteking en/of mucushypersecretie [4,5].

Inmiddels hebben verschillende studies de anti-inflammatoire effecten van selectieve PDE4 remming bij patiënten met COPD aangetoond [6,7]. De meeste lange-termijn klinische studies werden gedaan met de tweede generatie orale PDE4-remmers, cilomilast (Glaxo Smith Kline) en roflumilast (Nycomed), waarvan roflumilast het meest gunstige farmacologische profiel (eenmaal daagse dosering) bleek te combineren met een goede effectiviteit en een mild bijwerkingen-spectrum [8].

De registratiestudies

In het afgelopen decennium zijn verschil-

lende klinische studies verricht naar de verdraagbaarheid en effectiviteit van verschillende min of meer specifieke PDE4-remmers. Echter, verdere ontwikkeling van de meeste producten, waaronder cilomilast, werd stopgezet ivm de omvang en ernst van systemische bijwerkingen. Vooralsnog komt roflumilast als de beste van deze klasse naar voren zowel qua effectiviteit als qua bijwerkingen. Dit geneesmiddel zal waarschijnlijk volgend jaar in verschillende Europese landen en de Verenigde Staten worden geregistreerd voor de behandeling van COPD. Om deze reden werd op de ERS in Wenen in verschillende wetenschappelijke symposia veel aandacht besteed aan de belangrijkste klinische studies met roflumilast die inmiddels in de Lancet verschenen [9,10]. De belangrijkste uitgangspunten van de studies waren enerzijds de behandelingsstrategie volgens GOLD-richtlijnen (namelijk het voorkomen en behandelen van exacerbaties) en anderszijds de behandeling van het onderliggend lijden [1]. Daarnaast werd de verdraagbaarheid van langere termijn behandeling met roflumilast geëvalueerd.

In het artikel van Fabbri et al werden twee studies beschreven (M2-127 en M2-128) [9]. In de eerste studie kregen patiënten met matig tot ernstig COPD na een 4-weken placebo run-in periode, gedurende 24 weken roflumilast of placebo naast salmeterol (M2-127), in de tweede studie (M2-128) roflumilast of placebo naast tiotropium. In beide studies bestonden de patiëntpopulaties uit chronische rokers of ex-rokers en geen van hen gebruikte bij inclusie corticosteroiden. In de tiotropium-arm werden symptomatische patiënten geïncludeerd met chronische hoest en sputumproductie met daarbij frequent gebruik van kortwerkende luchtwegverwijders. In de salmeterol plus roflumilast studie kregen 466 patiënten roflumilast versus 467 placebo; in de tiotropium plus roflumilast studie kregen 371 patiënten roflumilast versus 372 placebo. In beide studies gaf roflumilast een consistente verbetering van zowel de preals de post-bronchodilator FEV1. In de sal-

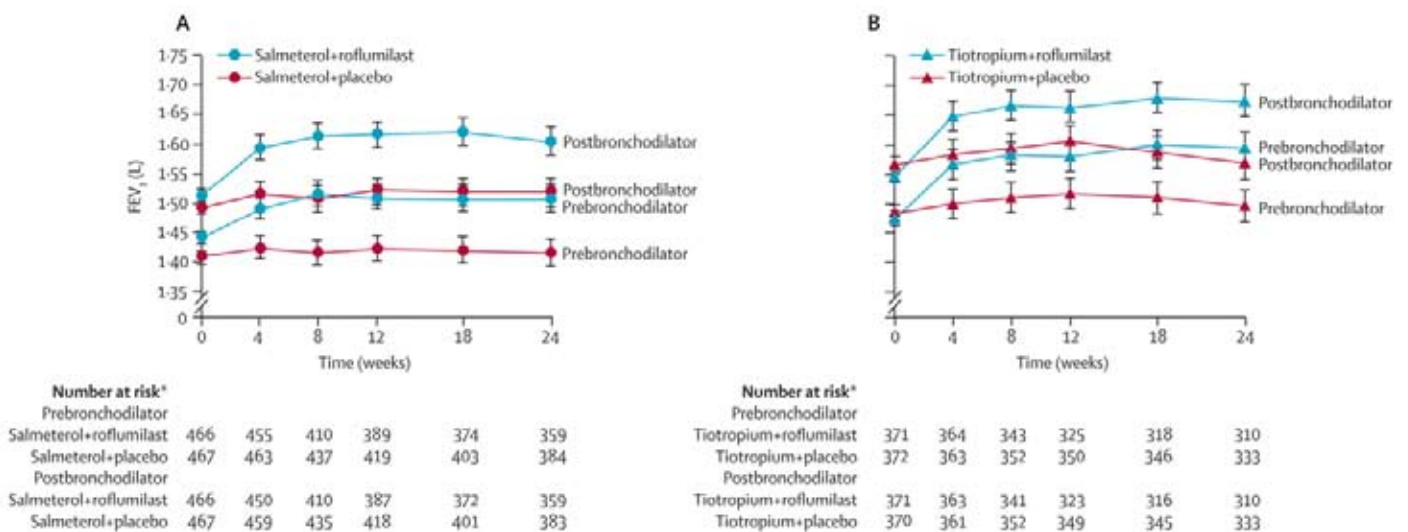
meterol-arm bedroeg de toename in de pre-bronchodilator FEV1 gemiddeld 49 mL, in de tiotropium-arm gemiddeld 80 mL, respectievelijk, versus placebo ($p < 0.0001$) (Figuur 1). Verder was er in beide roflumilast-armen een tendens tot afname in het aantal exacerbaties en de tijd tot de eerste exacerbatie. In beide studies bleek de patiënten-uitval groter in de roflumilast-arm, met significant meer uitval in de salmeterol plus roflumilast-arm ($p = 0.0019$). De meest frequent voorkomende, roflumilast-gerelateerde, bijwerkingen waren misselijkheid, diarree en enig gewichtsverlies (gemiddeld 1.8 en 2 kg; dit bleek niet door afname van de spiermassa).

In het artikel van Calverley et al werden eveneens twee studies beschreven met een identiek studie design en patiëntkarakteristieken (M2-124 en M2-125) [10]. In beide studies kregen patiënten met (zeer) ernstig symptomatisch COPD (gekenmerkt door chronische hoest- en sputumproductie) na een placebo run-in periode (4 weken), gedurende 52 weken roflumilast of placebo bovenop bestaande medicatie. Ook hier bestonden de patiëntpopulaties uit chronische rokers of ex-rokers en tijdens de studie gebruikte geen van hen corticosteroiden. De inclusiecriteria werden gebaseerd op een post-hoc analyse van een eerdere studie die verlagings van exacerbaties suggereerde in dit COPD-fenotype [11]. Initieel gebruik-

ten 44% van de patiënten ICS of LWMA of beide; deze werden voor de duur van de studie (1 jaar) stopgezet. Uit de pooled analysis bleek dat in de met roflumilast behandelde patiënten de pre-bronchodilator toename van FEV1 gemiddeld 48 mL bedroeg versus placebo ($p < 0.0001$). Daarnaast bewerkstelligde roflumilast itt placebo een significante afname van zowel de matige als ernstige exacerbaties van gemiddeld 17% ($p < 0.0003$; zie ook Tabel 1). Dit effect was onafhankelijk van ICS gebruik voorafgaand aan de studie of van het rookgedrag. De sterfte aan COPD in beide studies was identiek in beide behandelgroepen (2-3%). Dezelfde bijwerkingen als in de studie van Fabbri et al werden waargenomen: voornamelijk centrale (hoofdpijn en slapeloosheid) en gastro-intestinale (misselijkheid en diarree) klachten – die goeddeels selflimiting waren en die mn in de eerste 4 tot 12 weken aanleiding gaven tot vervroegde discontinuering van de studie in beide roflumilast-armen. Daarnaast gaf roflumilast voornamelijk bij obese patiënten met bovenstaande bijwerkingen eveneens gewichtsverlies van gemiddeld 2.1 kg, hetgeen zich stabiliseerde na 6 maanden. Als positieve bijkomstigheid bleek dat het aantal pneumonieën in de roflumilast groep op het niveau van de placebo-behandeling bleef – dit in tegenstelling tot eerdere studies waarbij een hogere incidentie aan pneumonieën onder ICS werd gerapporteerd [12].

Overall conclusies

- Reductie van risicofactoren (i.e. stoppen met roken) en creëren van ziekteinzicht blijven de belangrijkste pijlers bij de behandeling van COPD [1].
- Langwerkende luchtwegverwijders (LWMA en LWBA) vormen momenteel de eerstelijns farmacotherapeutische opties bij de behandeling van COPD; al dan niet in combinatie met inhalatie en/of orale corticosteroiden. De therapeutische (meer)waarde van ICS bij COPD is vooralsnog discutabel [1].
- De effectiviteit van de huidige farmacotherapie bij COPD is vooralsnog beperkt en met name gericht op symptoombestrijding. Geen van de tot dusver geregistreerde geneesmiddelen toonde disease-modifying effecten bij (rokende) COPD-patiënten.
- Ondanks de huidige GOLD-richtlijnen voor de behandeling van COPD, stijgt de morbiditeit en mortaliteit agv deze aandoening.
- De resultaten van verschillende (middel) lange-termijn klinische studies tonen gunstige effecten van de eenmaal daagse orale PDE4 remmer roflumilast op de longfunctie, zelfs bovenop LWBA en LWMA, bij patiënten met verschillende ernst van COPD [9].



Figuur 1: Pre- en post-bronchodilator FEV1 van COPD patiënten op respectievelijk roflumilast+salmeterol vs. placebo+salmeterol (M-127; A) en roflumilast+tiotropium vs. placebo+tiotropium (M-128; B) [9].

- Bij symptomatische (hoest en sputum-productie) patiënten met (zeer) ernstig COPD met frequente exacerbaties gaf 1 jaar behandeling met roflumilast enige toename van longfunctie en verlaagde de exacerbatiefrequentie [10].
- Het bijwerkingenprofiel van roflumilast is mild en het geneesmiddel werd over het algemeen goed verdragen.
- Uit eerder onderzoek bleek dat roflumilast weinig tot geen geneesmiddelinteracties vertoont.
- Nog openstaande vragen t.a.v. de positionering van roflumilast tegenover bestaande farmacotherapeutische opties:
 - Is de combinatie roflumilast + langwerkende bronchusverwijder superieur aan de combinatie ICS + lang-

	M2-124			M2-125			M2-124 and M2-125		
	Roflumilast	Placebo	Roflumilast vs placebo	Roflumilast	Placebo	Roflumilast vs placebo	Roflumilast	Placebo	Roflumilast vs placebo
Lung function*									
Change in prebronchodilator FEV ₁ (mL)	46 (8); n=745	8 (8); n=745	Difference 39 (18 to 60); p<0.0003	33 (7); n=730	-25 (7); n=766	Difference 58 (41 to 75); p<0.0001	40 (6); n=1475	-9 (5); n=1511	Difference 48 (35 to 62); p<0.0001
Change in postbronchodilator FEV ₁ (mL)	57 (9); n=729	8 (8); n=736	Difference 49 (26 to 71); p<0.0001	44 (7); n=724	-17 (7); n=764	Difference 61 (44 to 79); p<0.0001	50 (6); n=1453	-4 (6); n=1500	Difference 55 (41 to 69); p<0.0001
Change in prebronchodilator FVC (mL)	68 (15); n=745	-21 (15); n=745	Difference 89 (51 to 127); p<0.0001	60 (14); n=730	-48 (14); n=766	Difference 108 (75 to 141); p<0.0001	64 (10); n=1475	-34 (10); n=1511	Difference 98 (73 to 123); p<0.0001
Change in postbronchodilator FVC (mL)	76 (15); n=729	-25 (15); n=736	Difference 101 (63 to 139); p<0.0001	58 (13); n=724	-45 (13); n=764	Difference 103 (72 to 134); p<0.0001	67 (10); n=1453	-35 (10); n=1500	Difference 101 (77 to 126); p<0.0001
Change in prebronchodilator FEV ₁ /FVC (%)	0.314 (0.223); n=745	0.001 (0.219); n=745	Difference 0.312 (-0.262 to 0.886); p=0.2858	0.200 (0.190); n=730	-0.309 (0.186); n=766	Difference 0.510 (0.061 to 0.958); p=0.0261	0.247 (0.147); n=1475	-0.146 (0.1439); n=1511	Difference 0.393 (0.028 to 0.758); p=0.0350
Change in postbronchodilator FEV ₁ /FVC (%)	0.488 (0.211); n=729	0.286 (0.208); n=736	Difference 0.202 (-0.343 to 0.747); p=0.4674	0.552 (0.186); n=724	-0.115 (0.182); n=764	Difference 0.668 (0.226 to 1.109); p=0.0031	0.517 (0.141); n=1453	0.090 (0.138); n=1500	Difference 0.426 (0.077 to 0.776); p=0.0169
Change in prebronchodilator FEF ₂₅₋₇₅ (mL/s)	19 (5); n=745	2 (5); n=745	Difference 17 (3 to 30); p=0.0152	15 (5); n=730	-10 (5); n=765	Difference 25 (13 to 36); p<0.0001	16 (4); n=1475	-4 (4); n=1510	Difference 20 (12 to 29); p<0.0001
Change in postbronchodilator FEF ₂₅₋₇₅ (mL/s)	22 (6); n=729	12 (6); n=736	Difference 11 (-5 to 27); p=0.1809	21 (5); n=724	-8 (5); n=763	Difference 29 (18 to 40); p<0.0001	21 (4); n=1453	2 (4); n=1499	Difference 19 (10 to 29); p<0.0001
Change in prebronchodilator PEF (L/min)	6.65 (1.45); n=745	3.58 (1.43); n=745	Difference 3.07 (-0.66 to 6.81); p=0.1063	0.75 (1.45); n=730	-3.09 (1.41); n=766	Difference 3.85 (0.46 to 7.23); p=0.0261	3.69 (1.02); n=1475	0.17 (0.99); n=1511	Difference 3.53 (1.01 to 6.04); p=0.0060
Change in postbronchodilator PEF (L/min)	8.08 (1.50); n=729	3.87 (1.48); n=736	Difference 4.21 (0.34 to 8.07); p=0.0328	1.93 (1.49); n=724	-3.14 (1.45); n=764	Difference 5.07 (1.60 to 8.53); p=0.0042	4.93 (1.05); n=1453	0.22 (1.02); n=1500	Difference 4.72 (2.13 to 7.30); p=0.0004
Exacerbations†‡									
Moderate or severe (mean rate, per patient per year [95% CI])	1.08 (0.96-1.21); n=344	1.27 (1.14-1.40); n=389	RR 0.85 (0.74 to 0.98); p=0.0278	1.21 (1.07-1.36); n=373	1.49 (1.33-1.66); n=432	RR 0.82 (0.71 to 0.94); p=0.0035	1.14 (1.05-1.24); n=717	1.37 (1.28-1.48); n=821	RR 0.83 (0.75 to 0.92); p=0.0003
Severe (mean rate, per patient per year [95% CI])	0.11 (0.07-0.15); n=69	0.12 (0.09-0.16); n=81	RR 0.89 (0.61 to 1.29); p=0.5273	0.14 (0.10-0.20); n=88	0.18 (0.13-0.25); n=117	RR 0.77 (0.53 to 1.11); p=0.1656	0.12 (0.10-0.16); n=157	0.15 (0.12-0.19); n=198	RR 0.82 (0.63 to 1.06); p=0.1334
Moderate (mean rate, per patient per year [95% CI])	0.94 (0.83-1.06); n=299	1.11 (1.00-1.25); n=343	RR 0.84 (0.72 to 0.99); p=0.0325	1.04 (0.92-1.18); n=325	1.27 (1.13-1.42); n=380	RR 0.82 (0.71 to 0.95); p=0.0075	0.99 (0.91-1.08); n=624	1.19 (1.10-1.29); n=723	RR 0.83 (0.75 to 0.92); p=0.0007
Treated with systemic corticosteroids, antibiotics, or both (mean rate, per patient per year [95% CI])	1.10 (0.98-1.23); n=336	1.30 (1.17-1.43); n=382	RR 0.85 (0.74 to 0.98); p=0.0240	1.17 (1.04-1.31); n=364	1.41 (1.27-1.57); n=416	RR 0.83 (0.72 to 0.95); p=0.0055	1.13 (1.04-1.23); n=700	1.35 (1.26-1.46); n=798	RR 0.84 (0.76 to 0.92); p=0.0003
Median time to first exacerbation (moderate or severe; days [IQR])	85.0 (29.5-185.5)	71.0 (29.0-152.0)	HR 0.88 (0.76 to 1.02); p=0.0859	73.0 (26.0-195.0)	69.5 (27.0-169.5)	HR 0.89 (0.78 to 1.03); p=0.1132	80.0 (28.0-190.0)	71.0 (28.0-160.0)	HR 0.89 (0.80 to 0.98); p=0.0185
Median time to second exacerbation (moderate or severe; days [IQR])	172.0 (102.0-253.0)	159.0 (97.0-229.0)	HR 0.79 (0.64 to 0.98); p=0.0290	188.0 (84.0-281.0)	144.0 (81.0-239.0)	HR 0.79 (0.65 to 0.97); p=0.0214	177.0 (92.0-262.0)	148.0 (85.0-236.0)	HR 0.79 (0.69 to 0.91); p=0.0014

(Continues on next page)

Tabel 1. Effect op exacerbaties van respectievelijk roflumilast en placebo in de intention-to-treat populaties van de studies M2-124 en M2-125 [10].

werkende bronchusverwijder?

- Hebben PDE4-remmers toegevoegde (add-on) effecten bovenop inhalatiecorticosteroiden (+/- lang-werkende bronchusverwijder) – mogelijk door tegengaan van steroidresistentie?

Hebben PDE4-remmers disease-modifying effecten?

- Kunnen PDE4-remmers de versnelde afname van de longfunctie bij (roken-de) COPD-patiënten tegengaan?
- Kunnen PDE4-remmers de systemische effecten van COPD verbeteren?
- Kunnen PDE4-remmers de morbiditeit en mortaliteit als gevolg van COPD verlagen?

Referenties

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2008); www.goldcopd.com.
2. Diamant Z, Boot JD, Virchow JC. Summing up 100 years of asthma. *Respiratory Medicine* 2007;101:378-88.
3. O'Byrne PM, Gauvreau G. Phosphodiesterase-4 inhibition in COPD. *Lancet* 2009 Aug 29;374(9691):665-7.
4. Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS, Bhowmik A, Wilkinson TM, Hurst JR, Maccallum PK, Wedzicha JA. Airway and systemic inflammation and decline

in lung function in patients with COPD. *Chest*. 2005 Oct;128(4):1995-2004.

5. Vestbo J, Prescott E, Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. *Copenhagen City Heart Study Group. Am J Respir Crit Care Med* 1996 May;153(5):1530-5.
6. Grootendorst DC, Gauw SA, Verhoosel RM, Sterk PJ, Hoppers JJ, Bredenbroeker D, Bethke TD, Hiemstra PS, Rabe KF. Reduction in sputum neutrophil and eosinophil numbers by the PDE4 inhibitor roflumilast in patients with COPD. *Thorax* 2007 Dec;62(12):1081-7.
7. Gamble E, Grootendorst DC, Brightling CE, Troy S, Qiu Y, Zhu J, Parker D, Matin D, Majumdar S, Vignola AM, Kroegel C, Morell F, Hansel TT, Rennard SI, Compton C, Amit O, Tat T, Edelson J, Pavord ID, Rabe KF, Barnes NC, Jeffery PK. Antiinflammatory effects of the phosphodiesterase-4 inhibitor cilomilast (Ariflo) in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Oct 15;168(8):976-82.
8. Compton CH, Gubb J, Nieman R, Edelson J, Amit O, Bakst A, Ayres JG, Creemers JP, Schultze-Werninghaus G, Brambilla C, Barnes NC; International Study Group. Cilomilast, a selective phosphodiesterase-4 inhibitor for treatment of patients with

chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, dose-ranging study. *Lancet*. 2001 Jul 28;358(9278):265-70.

9. Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, Bundschuh DS, Brose M, Martinez FJ, Rabe KF; M2-127 and M2-128 study groups. roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet*. 2009 Aug 29;374(9691):695-703.
10. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ; M2-124 and M2-125 study groups. roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet*. 2009 Aug 29;374(9691):685-94.
11. Calverley PM, Sanchez-Toril F, McIvor A, Teichmann P, Bredenbroeker D, Fabbri LM. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Jul 15;176(2):154-61.
12. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA; INSPIRE Investigators. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Jan 1;177(1):19-26.



Inspanningsastma: de sporter buiten adem; de longarts ook?

Inleiding:

Van oudsher staat ons hart meer in de publieke belangstelling dan onze longen. Toch, kijkend naar de prevalentie van klachten en aandoeningen van de luchtwegen geldt hier het omgekeerde! Hier ligt een schone taak weggelegd voor longartsen en sportartsen om het belang van de long uit te dragen! Een goed initiatief was dan ook de organisatie van een goed bezochte wetenschappelijke avond over dit onderwerp begin oktober in de Isala klinieken te Zwolle. Dit artikel – gebaseerd op de laatste inzichten en presentaties van die avond - kan daar een bijdrage aan leveren om het raakvlak van ons beider vakgebieden de pulmonologie en sportgeneeskunde te benadrukken en gebruik te maken van elkaars krachten. Niet alleen op het gebied van de sport (inclusief de duiksport) is deze discussie van belang maar ook in het kader van beroepsuitoefening (brandweerlieden) en in bredere zin bij longrevalidatie. Dit was dan ook de insteek van een recent overleg tussen de voorzitters van beide beroepsverenigingen.

Definitie inspanningsastma:

Hierover bestaat nog immer veel controverse, zeker in de Nederlandse (sportende) bevolking maar ook bij huisartsen en longartsen. Een verhelderend gebruik in terminologie is hier op zijn plaats: beter is te spreken over “exercise induced asthma” en “exercise induced bronchoconstriction” *Exercise Induced Asthma (EIA)*: dit ziektebeeld is een uitingsvorm van het basale astma dat we allemaal kennen. Optreden vanaf jeugdige leeftijd en familiair voorkomen zijn hierbij bekende verschijnselen. Patiënten met astma hebben meer dan gemiddeld prikkelbare of gevoelige luchtwegen. Blootstelling aan allergische (huisstof, stuifmeel) en/of niet-allergische prikkels, zoals rook, koude en/of mist kan bij hen een vernauwing geven van de luchtwegen, waardoor benauwdheid, kortademigheid of een piepende ademhaling kan ontstaan. Het ontstaan van (verdere) luchtweg vernauwing bij sport/inspanning is dan ook een uitings vorm van het

astma an sich. De therapie bestaat uit het zo goed mogelijk behandelen van het astma met al zijn (allergische) componenten.

Exercise Induced Bronchoconstriction (EIB): dit klinisch beeld is een (patho)fysiologische uitingsvorm van luchtwegvernauwing bij gezonde (top) sporters ten gevolge van omgevingsfactoren zoals droge koude lucht (schaatsen), chlooraminen (zwemmen) of allergenen als gras- en boompollen(wielrennen) bij extreem hoge ademminuutvolumina (170-200 l/min). Zijn de luchtwegen al geprikkeld door de repeterende inspanning, dan ontstaat nog toenemende irritatie door hoge blootstelling aan genoemde omgevingsfactoren. Bestaat het ontstekingsinfiltraat bij EIA uit eosinofielen, mestcellen en T-lymfocyten, bij EIB wordt overwegend een eosinofiele en neutrofiële ontsteking gevonden. Vrouwelijke sporters zijn enigszins in het nadeel gezien hormonale factoren, kleinere luchtwegdiameters en een geringere diffuse capaciteit. Ook bij EIB is een seizoen gebonden variatie te verwachten zodat deze sporters gewoon “vervolgd” dienen te worden in het kader van “fine tuning” van de behandeling.

Symptomen:

Zowel bij EIA als EIB kunnen sporters tijdens maar vooral na zware lichamelijke inspanning klachten krijgen van kortademigheid, hoesten of piepen op de borst. Klachten kunnen echter ontbreken!! Kortdurende (6-8 minuten) zware inspanning geeft daarbij de meeste klachten (en vaak ook een meetbare daling van de FEV1). Het verschilt per sporter hoe heftig iemand reageert op een uitlokkende prikkel. Er is een groot verschil tussen verschillende dagen en periodes in het jaar. Symptoomloze reacties van de luchtwegen bij sporters met EIA/EIB komen zeer frequent voor, waardoor waakzaamheid (en therapeutisch behandelen) geboden is. Er zijn veel topsporters met inspanningsgebonden luchtwegklachten. Bij de Olympische Spelen in Beijing had bijna 1 op de 5 atleten, in het bijzonder duursporters een attest voor EIA/EIB.

Onderzoek:

Longfunctie onderzoek in rust en na inspanning kan snel uitsluitel geven bij EIA ondersteund door onderzoek op allergieën, waarbij gediscussieerd kan worden of dit door middel van huidproeven dan wel via bloedonderzoek dient plaats te vinden. Reversibiliteit van de aangetoonde obstructieve longfunctiestoornis met behulp van β mimetica kan de diagnose soms eveneens bevestigen.

De diagnostiek bij sporters met EIB is veel complexer, tijdrovender en kostbaarder. Wanneer het gehele palet van diagnostiek moet worden ingezet schiet de hedendaagse DBC systematiek te kort. Diagnostiek naar bronchiale hyperreactiviteit bij EIB kan door middel van een provocatietest (met een directe stimulus als histamine of methacholine (bromide of chloride) gedaan worden. Het arbitrair bepaalde cut-off point bedraagt een 20% daling van de FEV1. Internationale sportorganisaties vereisen veelal nog een methacholine test hoewel de discussie hierover in volle hevigheid woedt. Metingen met indirecte prikkels – de voorkeur verdienend - kunnen bestaan uit een provocatie test met mannitol of hypertoon zout 4.5% (cave forse reacties) – arbitrair positief bij 15% daling van de FEV1- dan wel uit een inspanningstest van 6-8 minuten op 80-85% van de maximale hartslag of een eucapnische hyperventilatie test (voorkeurstest) – arbitrair positief bij 10% daling van de FEV1-. Van al deze testen wordt uitsluitend bij de methacholineprovocatie gecorrigeerd voor gebruik van inhalatiecorticosteroiden.

Therapie en doping regelgeving:

Behandelen van het onderliggende lijden is vanzelfsprekend, waarbij deze in de regel zal bestaan uit een combinatie van inhalatiecorticosteroiden (ICS) en luchtwegverwijders. Uiteraard moet worden gelet op een optimale inhalatietechniek. Het effect van veel gebruikte inhalatie corticosteroiden is overigens bij EIB beduidend minder dan bij EIA omdat het onderliggende ontstekingspatroon zoals reeds eerder vermeld deels uit eosinofielen doch deels ook uit

neutrofielen bestaat. In principe zijn alle medicijnen geoorloofd met de volgende restricties: Tot 31 december 2009 gelden de huidige regels met betrekking tot gebruik van ICS en B2- mimetica en zijn (veelal) at-testen nodig. (Zie daarvoor de betreffende sites van de Dopingautoriteit of de internationale bonden). Vanaf 1 januari 2010 geldt een meldingsplicht voor Salbutamol (Ventolin) en Salmoterol (Serevent en dus ook voor Seretide) en voor alle inhalatie corticosteroiden. Hoe dit praktisch moet gaan plaatsvinden is nog onduidelijk. Voor Formoterol (als Oxis, Foradil, Symbicort en Foster) en Terbutaline (Bricanyl) is ook ná deze datum onveranderd een positieve test noodzakelijk. Deze historisch sterk wisselende regelgeving veroorzaakte veel onrust bij sporters en behandelend (long) artsen; soms zo sterk dat zij er zelf van buiten adem zouden raken! Hopelijk zal met de inzet van velen hier verdere duidelijkheid in gebracht worden. Omdat sporters op niveau slechts een korte periode echt aan de top meedraaien, is het van belang dat de sportarts en longarts die een sporter met luchtwegproblematiek begeleiden, maatwerk leveren. Hiervoor zijn ingelezen sportartsen en longartsen nodig, die deze

sporters kunnen en willen begeleiden. Daarbij dient niet uit het oog verloren te worden dat de verworven kennis ook tijdig wordt overgedragen!

Preventie:

Zoveel mogelijk sporten in een warme, vochtige en laag allergene omgeving kan helpen eventueel met mondbedekking ter voorverwarming. Direct na inspanning een fysiologische zout oplossing inademen kan soms helpen hoewel het effect nooit wetenschappelijk is aangetoond. Een goede warming-up is belangrijk, omdat gebleken is dat bij sommige sporters hierna gedurende ½-1½ uur een verminderde neiging zal bestaan tot een vernauwing van de luchtwegen, de zogenaamde refractaire periode. Daarnaast kan een goede periodisering voor een topsporter in overleg met zijn trainer/coach helpen om in belastende seizoenen toch voldoende trainingsarbeid te leveren.

Sport en bewegen:

Belangrijk is dat juist mensen met (inspannings)astma gaan en blijven bewegen. Een goede belastbaarheid of conditie betekent immers dat men minder snel in dagelijkse

situaties tegen de grenzen van de longfunctie aanloopt. Een goede warming-up helpt hierbij en kan het lichaam en de luchtwegen laten wennen aan de komende zware belasting en klachten wellicht voorkomen of in ieder geval verminderen. Hier kan een mooi samenspel optreden tussen de longarts en sportarts om zodoende ook de longpatiënt te laten voldoen aan de Nederlandse Norm gezond bewegen.

Th.C. de Winter, sportarts,
tevens voorzitter Vereniging voor
Sportgeneeskunde
Medisch Centrum Haaglanden
Locatie ziekenhuis Antoniushove
Afdeling Sportgeneeskunde
Burg Banninglaan 1
2262 BA Leidschendam
070-3574235
t.de.winter@mchaaglanden.nl

Dr. S.E. Overbeek, longarts
Medisch Centrum Alkmaar
Afdeling Longziekten
Wilhelminalaan 12
1815 JD Alkmaar
072 5484444
s.overbeek@wxs.nl

Novartis Pulmonologie Prijs 2009



De prijs wordt toegekend aan een longarts, die naast de reguliere werkzaamheden, een substantiële bijdrage heeft geleverd aan de kwaliteit van de longgeneeskundige zorg in Nederland. De nadruk ligt hierbij op extra activiteiten om de kwaliteit van leven voor patiënten te verbeteren. Daarom is de jury op zoek naar die longarts, die zich naast de direct patiëntenzorg heeft onderscheiden in activiteiten, waardoor het (maatschappelijk) welbevinden van patiënten is verbeterd.

Let's make a change

Longarts

Modern

Flitsend

Goede uitstraling naar buiten

Patiënt gericht

Commercieel

Van harte gefeliciteerd!

Pauline Dekker
Wanda de Kanter



De toegevoegde waarde van gedifferentieerd longverpleegkundigen

Twee jaar geleden startte de Hogeschool Utrecht een nieuwe post-hbo opleiding Longverpleegkunde. Inmiddels hebben de eerste studenten de opleiding met goed gevolg afgerond. De studenten zelf zijn enthousiast, maar wat vinden de longartsen op de werkvloer er van?

Door Mirjam Bedaf

‘COPD en astma zijn multidisciplinaire problemen, die een multidisciplinaire aanpak vereisen. Het is daarom noodzakelijk dat iemand in het team een overzicht van de mogelijkheden heeft en daarbij de beperkingen van de patiënt niet uit het oog verliest’, vertelt prof. Jan-Willem Lammers van het UMC Utrecht. ‘Er zijn tegenwoordig meerdere vervolgoopleidingen voor longverpleegkundigen, waaruit het lastig kiezen is. Longverpleegkundige Mariska Manten heeft de post-hbo Longverpleegkunde gevolgd en verzorgt nu op onze poli Longziekten een zelfstandig spreekuur. In dit leefstijlspreekuur besteedt ze naast medische aspecten veel aandacht aan niet-medische aspecten, zoals de zorg thuis, mantelzorg, de diëtist en de fysiotherapeut. En dat heeft een enorme meerwaarde voor zowel artsen als patiënten.’

De post-hbo opleiding Longverpleegkunde is een samenwerking tussen de Hogeschool Utrecht en Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland. Hier worden verpleegkundigen opgeleid tot gedifferentieerd longverpleegkundige die zelfstandig, efficiënt en doelmatig kunnen werken in de complexe zorg van tegenwoordig. Iedereen die in het bezit is van een hbo-V diploma en twee jaar relevante werkervaring heeft, wordt direct toegelaten.

Mariska Manten rondde vorig jaar de post-hbo opleiding Longverpleegkunde af: ‘Ik dacht meteen: eindelijk een opleiding die specifiek gericht is op mijn patiënten, longpatiënten. Je leert veel over ziektebeelden, maar meer nog over de aspecten er omheen, zoals het kunnen toepassen van gegevens uit de literatuur en het methodisch en systematisch plannen van veran-

deringen in de praktijk. Ik wilde zelf vooral werken aan mijn professionalisering. Ik vroeg me af wat ik allemaal kon en hoe ik beter multidisciplinair zou kunnen samenwerken. En juist daar wordt in de opleiding de nadruk op gelegd. Ik kan nu beter structuur aanbrengen, bijvoorbeeld in de vorm van richtlijnen voor het spreekuur of voor het begeleiden van patiënten.’

In het Oosterschelde Ziekenhuis in Goes werkt Eva Tramper. Ook zij volgde de post-hbo opleiding Longverpleegkunde en mag zich sinds vorig jaar gedifferentieerd longverpleegkundige noemen. Dr. Edwin Keizer van de afdeling Longziekten van het Zeeuwse ziekenhuis is net als prof. Lammers te spreken over het resultaat van de opleiding. ‘Ik merk dat Eva een solide theoretische basis heeft. Ze draait een zelfstandig spreekuur voor OSAS- en astmapatiënten. Patiënten hebben afzonderlijke afspraken met ons beiden. Als ze met mij wil overleggen, dan kan dat direct, want onze spreekuren zijn tegelijkertijd. De patiënten zijn erg te spreken over deze korte lijnen’, aldus Keizer. ‘Bij het eerste contact is voorlichting erg belangrijk. Zowel bij OSAS als astma en COPD is het belangrijk dat patiënten weten wat de relatie is tussen de klachten en de onderliggende ziekte, en hoe de behandeling hier invloed op heeft. Goede voorlichting is daarom cruciaal voor het slagen van de behandeling. Eva heeft hier een belangrijke rol in. Ze kan de patiënten uitgebreider voorlichten dan wij longartsen zouden kunnen doen. Het dubbele spreekuur is nieuw en we horen dat onze patiënten blij zijn met deze nieuwe manier van behandeling.’

De inhoudelijke kant van de ziektebeelden komt in de post-hbo opleiding Longverpleegkunde wel aan bod, maar staat niet op de eerste plaats. Organisatie en structuur van de zorg staan bovenaan. ‘En dat is volgens mij de winst van deze opleiding’, aldus Lammers. ‘Wil je een verpleegkundige laten bijscholen op het gebied van ziektebeelden, dan is deze post-hbo opleiding waarschijnlijk niet de gekste oplei-

ding. Maar wil je een verpleegkundige die na afronding zelfstandig zorg kan leveren, leefstijl van patiënten kan beïnvloeden, en de omgeving van patiënten in de gaten kan houden, dan is deze opleiding zeker geschikt.’

Keizer is het hiermee eens: ‘Als de longverpleegkundige een eigen spreekuur heeft, moet ze een gedegen achtergrond hebben. Pas dan heeft het spreekuur toegevoegde waarde.’ Lammers voegt hier nog aan toe: ‘Als binnen het ziekenhuis meerdere longverpleegkundigen werkzaam zijn, lijkt het me verstandig dat minstens één van hen de structuur van de zorg en de kwaliteit van nascholing en spreekuur kan bewaken.’

Gedifferentieerd verpleegkundige versus verpleegkundig specialist

De Hogeschool Utrecht heeft naast de post-hbo opleiding Longverpleegkunde, ook een Master of Advanced Nursing Practice (MANP)¹, die opleidt tot Verpleegkundig Specialist. In de verpleegkundige beroepsstructuur² in Nederland is er sprake van twee beroepsniveaus: verpleegkundige en verpleegkundig specialist, vallend onder respectievelijk artikel 3 en artikel 14 van de wet BIG. De post-hbo opleiding Longverpleegkunde is een functiegerichte opleiding die zich richt op verpleegkundigen die zich verder willen bekwalen in de zorg en begeleiding van specifieke groepen zorgvragers. Na de opleiding beschikt de verpleegkundige over competenties op een volgeleerd niveau en kan zich gedifferentieerd verpleegkundige noemen. Een MANP-student onderscheidt zich na de opleiding door een hogere mate van zelfstandigheid, deskundigheid en beroepsontwikkeling en beschikt over competenties op expertniveau. Zij mag zich verpleegkundig specialist noemen.

¹ www.hu.nl

² Verpleegkundige toekomst in goede banen. Rapport van VBOC - AVVV, mei 2006

Webcast

Tijdens het wetenschappelijk programma van NVALT najaarsvergadering zijn er dit jaar opnames gemaakt zodat u, ook indien u niet in de gelegenheid was om dit programma persoonlijk bij te wonen, hier toch de zeer zinvolle lezingen op een voor u geschikt tijdstip kunt volgen.

Wegens een technisch probleem met het geluid heeft dit helaas wat langer geduurd dan verwacht, maar ondanks de vertraging is het zeker een bezoek waard.

Op onze website vindt u de link welke verwijst naar de webcast waar u na

(eenmalige) registratie een compleet verslag van de dag kunt volgen. De webcast start bij de eerste lezing. U kunt via de slides naar een specifieke plaats in de lezing springen, schakelt u over naar het menu dan kunt u kiezen voor een bepaalde lezing.



Kerstvakantie Secretariaat



Het secretariaat van de NVALT is gesloten van
vrijdag 25 december tot maandag 4 januari.

**Wij wensen u allen fijne kerstdagen en
een voorspoedig 2010!**

Punten Datum Nascholing

Januari 2010

15	7	Slaapcursus der Lage Landen deel 2 - Edegem (BE)
14	11	Clinic "Palliatieve zorg bij COPD" - Liverpool (GB)
i.a.	15	12e Nationale Longkanker Symposium - Amsterdam (NL)
9	15	IGRA: van plaatsbepaling tot richtlijn. Vereniging van Artsen werkzaam in de Tuberculosebestrijding VvAwT - Baarn (NL)
9	16	IGRA: van plaatsbepaling tot richtlijn. Vereniging van Artsen werkzaam in de Tuberculosebestrijding VvAwT - Baarn (NL)
20	26	Erasmus Longstichting Clinic: "Tuberculosis" 2010 - Kaapstad (ZA)
5	27	Van Hielprik tot Donorlong VIII - Amersfoort (NL)

Februari 2010

17	1	WinterILD Course Davos - Pathologic, radiologic and clinical correlations in interstitial lung diseases - Davos (CH)
i.a.	4	Symposium Klinische Immunologie 4 februari 2010 - Amsterdam Zuid-Oost (NL)
20	4	Bronkhorst Colloquium - Blankenberge (BE)
	6	KNMG carrierebeurs - Utrecht (NL)
i.a.	10	Nederlandse Intensivistendagen 2010 - Ede (NL)

Maart 2010

	5	11th European Congress: Perspectives in Lung Cancer - Amsterdam (NL)
i.a.	19	Alles wat u wilt weten over biologicals - Maastricht (NL)
12	29	Longartsenweek NVALT - Arhem (NL)

April 2010

6	23	Ledenvergadering NVALT - Utrecht (NL)
---	----	---------------------------------------

Mei 2010

	14	ATS (New Orleans)
	27	Ergometriccursus - Amsterdam (NL)

Juni 2010

i.a.	17	Nierinsufficiëntie, Electrolytstoornissen en Metabole Ontregelingen op de IC - Ede (NL)
i.a.	18	Nierinsufficiëntie, Electrolytstoornissen en Metabole Ontregelingen op de IC - Ede (NL)
i.a.	24	Nederlandse Tuberculose Diagnostiek Dagen 2010 - 3721 MA Bilthoven (NL)

September 2010

i.a.	16	Neurologische problematiek op de Intensive Care - Ede (NL)
------	----	--

Oktober 2010

6	8	Ledenvergadering NVALT - Utrecht (NL)
---	---	---------------------------------------

November 2010

20	18	Bronkhorst Colloquium - Veldhoven (NL)
----	----	--

Punten Datum Nascholing

35

Juni 2011

15 WASOG 10th meeting and 12th BAL conference - Maastricht (NL)

E-Learning / Individuele Nascholing

4	Behandeling tabaksverslaving in de longartspraktijk
4	Capita longziekten 2008
4	e-learning: 11e Nationale Longkanker Symposium
1	Histology Matters
1	Innovaties bij gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom: angiogeneseremmers
1	Innovaties bij gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom: EGF-tyrosinekinase remmers bij het NSCLC
1	Longcarcinoom en andere thoracale tumoren
1	Longcarcinoom en andere thoracale tumoren - module 2
1	Longcarcinoom en andere thoracale tumoren - module 3
1	OncoMotief 13 Endobronchiale palliatieve behandeling
1	OncoMotief 18 Klein Vlekje
1	Pathofysiologie, epidemiologie en prognose van Pulmonale Hypertensie (PH)
1	Webcast 'Angiogeneseremmers: stand van zaken en toekomst'

Refereeravonden Informatie over de exacte data kunt u verkrijgen bij de betreffende klinieken. Accreditatie: 2 punten

Het kwaliteitsbeleid van de NVALT wordt mede mogelijk gemaakt door

hoofdsponsors

