

5

# Richtlijn Diagnostiek en Behandeling van Haemoptoë

10

## **INITIATIEF**

Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT)

15

## **IN SAMENWERKING MET**

Nederlandse Vereniging van Spoedeisende Hulp Artsen (NVSHA)

Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR)

20

## **MET ONDERSTEUNING VAN**

Kennisinstituut van Medisch Specialisten

## **FINANCIERING**

25

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch  
Specialisten (SKMS)

## **GEAUTORISEERD DOOR**

30

Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT)

Nederlandse Vereniging van Spoedeisende Hulp Artsen (NVSHA)

Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR)

**Colofon**

RICHTLIJN HAEMOPTOË

©2013 Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose

Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose

5 Luijbenstraat 15  
5211 BR 's-Hertogenbosch  
secretariaat@nvalt.nl  
www.nvalt.nl

10

15

20

25

30

35

Alle rechten voorbehouden.

40 De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

## Samenvatting

Onderstaande is een samenvatting van de aanbevelingen uit de evidence-based richtlijn 'Diagnostiek en Behandeling van Haemoptoë'. Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn werd uitgebreid literatuuronderzoek uitgevoerd naar de beste strategieën voor diagnostiek en behandeling van haemoptoë; hierbij werden echter geen studies gevonden die verschillende strategieën vergeleken. De literatuur bestaat voornamelijk uit beschrijvende artikelen, case series, niet-systematische reviews en slechts enkele vergelijkende studies. Op grond van deze artikelen zijn alleen literatuurconclusies mogelijk met een zeer lage bewijskracht (niveau 4) en een enkele keer lage bewijskracht (niveau 3). Bij de overwegingen is echter toch gebruik gemaakt van de uitgebreide literatuur, aangezien die wel een beschrijving geeft van de dagelijkse praktijk (zowel voor wat betreft diagnostiek, als voor wat betreft behandeling) en soms ook een omschrijving van expert-opinion. Lezers van deze samenvatting worden voor het wetenschappelijk bewijs en de overwegingen verwezen naar de volledige richtlijntekst.

### Welke diagnostiek dient te worden verricht in geval van milde haemoptoë?

Diagnostiek van milde haemoptoë:

- verricht altijd een anamnese en lichamelijk onderzoek en verricht laboratoriumonderzoek (zie tabel 3) en een X-thorax;
- vervaardig een CT-thorax, uitzonderingen\* nagelaten;
- verricht een flexibele bronchoscopie indien:
  - nog geen verklarende diagnose verkregen op grond van de CT-scan;
  - de CT-scan afwijkingen laat zien die geëvalueerd dienen te worden middels bronchoscopie;
- overweeg het vervaardigen van een ventilatie-perfusiescan, indien op grond van bovenstaande onderzoeken de diagnose nog niet verkregen is.

\* eenmalige episode van milde haemoptoë gerelateerd aan bronchitis, bij jonge, niet-rokende patiënt met normale X-thorax; milde haemoptoë duidelijk gerelateerd aan decompensatio cordis en verdwijnend bij behandeling.

Vervaardig bij voorkeur een CT-scan met coupes van maximaal 1 mm en intraveneus contrast\*, in het kader van diagnostiek van haemoptoë.

\* contrast in systemische circulatie; op indicatie eventueel een "dual bolus", met ook contrast in pulmonale circulatie.

20

### Dienen patiënten bij wie geen oorzaak wordt gevonden voor de haemoptoë onder controle te blijven?

Overweeg bij rokers met cryptogene (onverklaarde) haemoptoë om de CT te herhalen na een half jaar.

### 25 Welke diagnostiek dient te worden verricht in geval van matig-ernstige haemoptoë?

Beoordeel de mate van haemoptoë bij een patiënt primair middels anamnese en lichamelijk onderzoek. Beoordeel vervolgens bij lichamelijk onderzoek primair de respiratoire en haemodynamische situatie. Hierbij dient de "ABCDE\*" benadering gevolgd te worden.

\*zie tekst lichamelijk onderzoek

Richt de anamnese op de oorzaak van haemoptoë. Overweeg ook andere bloedinglokalisatie (KNO, gastro-intestinaal).

Verricht laboratoriumonderzoek en een X-thorax bij iedere patiënt met haemoptoë.

Vervaardig een CT-scan met coupes van maximaal 1 mm en intraveneus contrast\*, tenzij de diagnose op basis van X-thorax duidelijk is.

\* contrast in systemische circulatie; op indicatie eventueel een "dual bolus", met ook contrast in pulmonale circulatie.

Verricht een CT-thorax voorafgaand aan een (eventuele) bronchoscopie.

Verricht een flexibele bronchoscopie tenzij:

- verklarende diagnose of lokalisatie verkregen is op grond van de CT-scan;
- de CT-scan afwijkingen laat zien die niet geëvalueerd dienen te worden middels bronchoscopie.

5

### **Wat zijn de mogelijkheden voor niet-radiologische behandeling van matig-ernstige haemoptoë?**

Positioneer de patiënt op de aangedane zijde (indien bekend) om overloop naar de niet-aangedane long te voorkomen.

Overweeg behandeling met tranexaminezuur drie- of viermaal daags één gram intraveneus of oraal.

10

Zie af van vernevelen met xylometazoline bij de eerste opvang van een patiënt met matig-ernstige haemoptoë.

Gebruik voor een therapeutische bronchoscopie een scoop met een ruim werkkanaal. Overweeg lokale toediening van gekoelde fysiologische zoutoplossing ('koud zout'), tranexaminezuur of vasoactieve middelen zoals epinefrine.

### **15 Wat te doen aan diagnostiek en behandeling bij de eerste opvang van een patiënt met massale haemoptoë?**

Stabiliseer de patiënt (volgens "ABCDE" benadering, zie hoofdstuk 5 en de flowchart 'Diagnostiek en behandeling van massale haemoptoë').

Positioneer tijdens de eerste opvang patiënten met massale haemoptoë op de aangedane zijde (indien bekend), in afwachting van het veiligstellen van de luchtwegen middels intubatie of bronchoscopie, of radiologische interventie.

Er kan geen aanbeveling worden gegeven m.b.t. de wijze van endotracheale intubatie bij patiënten met massale haemoptoë.

Zie af van vernevelen met xylometazoline bij de eerste opvang van een patiënt met massale haemoptoë.

4

Overweeg toediening van intraveneus tranexaminezuur drie- of viermaal daags één gram bij patiënten met massale haemoptoë.

Diagnostiek:

- indien de klinische conditie van de patiënt dat toelaat: maak een CT-thorax;
- verricht na de CT-thorax nog een bronchoscopie (zowel voor diagnostiek, als behandeling; zie hoofdstuk 5), afhankelijk van de conditie van patiënt en uitkomst van de CT-thorax;
- verricht een bronchoscopie, als de patiënt geïntubeerd is (voor diagnostiek en behandeling).

Overweeg om tijdens bronchoscopie bij patiënten met massale haemoptoë, waarbij geen focus wordt gevonden (maar er nog wel actieve bloeding is), of waarbij endobronchiale toediening van ijswater en/of adrenaline geen effect heeft, tranexaminezuur endobronchiaal toe te dienen.

Stabiliseer patiënten met massale haemoptoë voordat ze naar de angiokamer gaan voor embolisatie.

5

#### **Hoe dient de interventieradioloog de haemoptoë te behandelen?**

Behandel matig-ernstige en massale haemoptoë en recidiverende milde haemoptoë primair met endovasculaire embolisatie van de a. bronchialis en eventuele andere systemische arteriën, zie de flowchart 'Diagnostiek en behandeling van massale haemoptoë'.

Overweeg, indien de klinische toestand van de patiënt dit toelaat, om voorafgaand aan de endovasculaire behandeling een CT-thorax met dunne coupes (multidetector CT) te vervaardigen.

Behandel haemoptoë afkomstig uit de a. bronchialis middels embolisatie met distaal embolisatiemateriaal.

Behandel haemoptoë afkomstig uit een ander vat dan de a. bronchialis met coils, eventueel aangevuld met distaal materiaal.

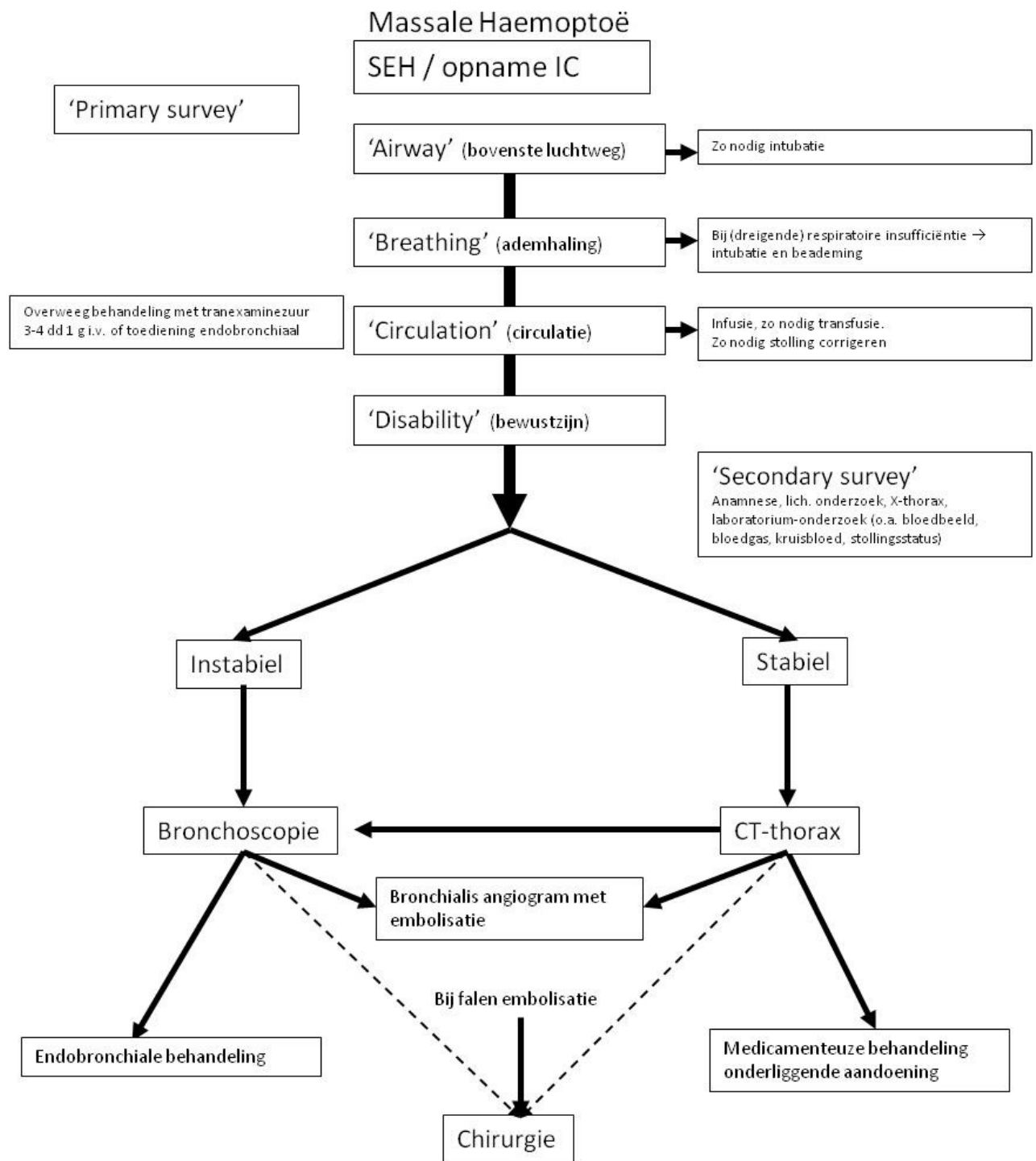
10

Patiënten met een eenmalige episode van milde haemoptoë dienen niet te worden behandeld door de interventieradioloog.

## **Samenstelling van de werkgroep**

- Dr. J.J. Mager, St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein / Utrecht, longarts en voorzitter, NVALT
  - Dr. G.P. Bootsma, Atrium Medisch Centrum Heerlen, longarts, NVALT
  - 5 – Dr. D.J. Slebos, Universitair Medisch Centrum Groningen, longarts, NVALT
  - Drs. M.F. Verhagen, St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein / Utrecht, spoedeisende hulp arts, NVSHA
  - Dr. J.A. Vos, St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein / Utrecht, interventieradioloog, NVvR
- 10 Met ondersteuning van:
- Mevr. dr. M.L. Molag, adviseur, Kennisinstituut van Medisch Specialisten

# Flowchart diagnostiek en behandeling van massale haemoptoë



# Inhoudsopgave

	<b>SAMENVATTING.....</b>	<b>3</b>
	<b>HOOFDSTUK 1 ALGEMENE INLEIDING .....</b>	<b>9</b>
5	<b>HOOFDSTUK 2 METHODIEK RICHTLIJNONTWIKKELING .....</b>	<b>13</b>
	<b>HOOFDSTUK 3 ETIOLOGIE .....</b>	<b>17</b>
	<b>HOOFDSTUK 4 DIAGNOSTIEK MILDE HAEMOPTOË.....</b>	<b>21</b>
	<b>HOOFDSTUK 5 DIAGNOSTIEK MATIG-ERNSTIGE HAEMOPTOË.....</b>	<b>28</b>
	<b>HOOFDSTUK 6 NIET-RADIOLOGISCHE BEHANDELING VAN MATIG-ERNSTIGE HAEMOPTOË .....</b>	<b>32</b>
10	<b>HOOFDSTUK 7 DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING MASSALE HAEMOPTOË .....</b>	<b>39</b>
	<b>HOOFDSTUK 8 RADIOLOGISCHE BEHANDELING VAN HAEMOPTOË .....</b>	<b>49</b>
	<b>BIJLAGE 1 KENNISLACUNES.....</b>	<b>52</b>
	<b>BIJLAGE 2 ZOEKSTRATEGIE.....</b>	<b>53</b>
	<b>BIJLAGE 3 TABEL EXCLUSIE NA HET LEZEN VAN HET VOLLEDIGE ARTIKEL.....</b>	<b>61</b>

15



## Hoofdstuk 1 Algemene inleiding

### Aanleiding voor het maken van de richtlijn

5 Haemoptoë is het ophoesten van bloed uit de luchtwegen onder de stembanden. De doorbloeding van de longen geschiedt voor 99% via de a. pulmonalis en slechts voor 1% via de systemische circulatie (a. bronchialis). De a. bronchialis levert voedende vaatjes voor de bronchiën, vasa vasorum voor de pulmonaal arteriën en kleine bronchopulmonale takjes voor het longparenchym (Pump, 1972; Deffebach et al., 1987). De systemische en pulmonale circulatie zijn met elkaar verbonden door talloze anastomosen op het niveau van de bronchiën en pulmonale lobules (Pump, 1972). Deze anastomosen leiden tot een fysiologische rechts-links shunt, die tot 5% van de cardiac output kan bedragen (Deffebach et al., 1987).

10 In condities waarbij de pulmonale circulatie gecompromitteerd is, zoals bij hypoxische vasoconstrictie, longembolieën en vasculitiden, vindt proliferatie van pathologische, fragiele bronchiaal arteriën plaats (Deffebach et al., 1987; Malik et al., 1980). Chronische ontsteking is eveneens geassocieerd met proliferatie en verwijding van bronchiale arteriën, als gevolg van abnormale, toegenomen communicatie met pulmonale arteriolen (Ferris, 1981; Marshall et al., 1997).

15 Bij inflammatoire processen komen angiogenetische groeifactoren vrij die neovascularisatie bevorderen, met collateraalvorming als gevolg. Deze nieuwe, in het algemeen fragiele bloedvaten staan bloot aan de systemische drukken, waardoor rupturen met bloeding in de luchtwegen gemakkelijk optreden (McDonald, 2001). Wanneer de bloeding afkomstig is van de pulmonale circulatie, is er meestal sprake van veneuze distensie door toename van de veneuze druk (bijvoorbeeld bij hartfalen). In sommige gevallen is er sprake van letsel van de a. pulmonalis of bijvoorbeeld van een arterioveneuze malformatie.

20 In ongeveer 95% van de gevallen is er sprake van een bloeding vanuit de systemische circulatie (veelal a. bronchialis). In 5% van de gevallen is er sprake van een bloeding vanuit de a. pulmonalis (Jean-Baptiste, 2005).

25 Haemoptoë wordt daarnaast ook regelmatig als klacht gepresenteerd op de polikliniek. Tijdens het Bronkhorst Colloquium in 2012 bleek dat 80 tot 90% van de longartsen in het voorafgaande jaar één of meer patiënten met haemoptoë had gezien op de afdeling SEH, van wie verreweg de meesten werden opgenomen (enquête, Bronkhorst Colloquium 2012).

30 De meest voorkomende oorzaken van haemoptoë zijn: neoplasmata, bronchiectasieën, inflammatoire aandoeningen, systeemziekten en cardiovasculaire oorzaken (Enting et al., 2004).

35 Haemoptoë kan een uiting zijn van een relatief onschuldige aandoening, zoals een longontsteking, maar kan ook een uiting zijn van een ernstige aandoening. De vraag is wanneer welke diagnostische testen gebruikt dienen te worden om de oorzaak van haemoptoë te achterhalen. CT-scan en bronchoscopie zijn voor de hand liggende diagnostische hulpmiddelen en waarschijnlijk meestal noodzakelijk, maar soms kan wellicht worden volstaan met een thoraxfoto.

40 Een aparte entiteit binnen het spectrum van haemoptoë wordt gevormd door diffuse alveolaire haemorrhagie: een klinisch-pathologisch syndroom waarbij er accumulatie optreedt van erythrocyten in de alveoli ten gevolge van beschadiging van de alveolaire-capillaire membraan. In het algemeen leidt dit tot ernstige haemoptoë, maar soms kan de haemoptoë (in de beginfase) ook mild of in een derde van de gevallen zelfs nog afwezig zijn (Lara et al., 2010). Bij beeldvorming worden uitgebreide consolidaties in de longen gezien en de CO-diffusiecapaciteit is vals-hoog (door de erythrocyten in de alveoli). De oorzaak ligt meestal in een capillairitis, welke kan samenhangen met (onder andere) een infectie, auto-immuun aandoening, maligniteit of

inhalatie van een toxisch agens (Lara et al., 2010). Wanneer de diagnose gesteld is, dient de oorzaak gevonden te worden om tot behandeling (van de onderliggende aandoening) over te kunnen gaan.

5 Haemoptoë stelt de arts dus voor dilemma's, zowel diagnostisch als therapeutisch. De hoeveelheid bloedverlies wordt makkelijk overschat. Er is echter ook een risico op onderschatting wanneer een groot deel van het bloed in de long (onderkwab) loopt, hetgeen dus niet opgehoest wordt. Dit kan een aanzienlijke hoeveelheid zijn.

10 *Waarom is het belangrijk een richtlijn voor dit onderwerp te ontwikkelen?*

Haemoptoë is een aandoening waarmee longartsen en SEH-artsen met regelmaat worden geconfronteerd. Haemoptoë kan een uiting zijn van een relatief onschuldige aandoening, maar ook een signaal van een potentieel levensbedreigende aandoening. Het natuurlijk beloop van haemoptoë is daarenboven klinisch moeilijk te voorspellen. Dit maakt het lastig om te bepalen welke diagnostiek en behandeling moet worden ingezet. De richtlijn met daarin een beslisboom voor de diagnostiek en behandeling van haemoptoë is bedoeld als leidraad bij de diagnostiek en behandeling van haemoptoë. Hiermee kunnen zowel overdiagnostiek als onderdiagnostiek voorkomen worden en kan de zorg geoptimaliseerd en gestandaardiseerd worden.

20 *Wat zijn de belangrijkste knelpunten in de praktijk waarvoor deze richtlijn aanbevelingen dient te geven?*

De uitdaging voor de arts is niet alleen het inschatten van de ernst, maar (vooral) ook het vaststellen van de plaats van de bloeding, de oorzaak van het bloedverlies en het behandelen van de bloeding en onderliggende oorzaak.

25

*Wat is de impact (op individueel niveau (patiënt), op maatschappelijk niveau)?*

De initiële anamnese is gericht op inschatting van de ernst van de haemoptoë, het uitsluiten van andere bloedinglokalisatie (KNO, gastro-intestinaal) en de oorzaak. Primair dienen de respiratoire en haemodynamische situatie beoordeeld te worden bij lichamelijk onderzoek. Bij differentiaal diagnostisch dient gedacht te worden aan neoplasmata, bronchiectasieën, infecties, cardiovasculaire oorzaken, vasculitiden en overige, waaronder coagulopathieën.

30

### **Doel van de richtlijn**

*Wat is het doel van de richtlijn?*

35 Deze richtlijn probeert een evidence-based handvat te geven met betrekking tot de hierboven genoemde vragen en dilemma's. De richtlijn biedt een flowchart voor de diagnostiek en behandeling van haemoptoë.

### **Afbakening van de richtlijn**

40 Deze richtlijn is bedoeld voor de diagnostiek en behandeling van haemoptoë. Voor wat betreft de behandeling is deze richtlijn alleen voor de interventies die specifiek gericht zijn op de haemoptoë; de behandeling van eventuele onderliggende oorzaken (zoals pneumonie, decompensatio cordis of maligniteit) valt buiten deze richtlijn. Vooral in het geval van milde haemoptoë zal behandeling van een onderliggende oorzaak veelal voldoende zijn.

45

### **Om welke patiëntengroep gaat het?**

De richtlijn heeft betrekking op patiënten die zich presenteren op de poli of de afdeling SEH vanwege haemoptoë.

#### 5 *Wat zijn de mogelijke (diagnostische) testen en interventies/therapieën?*

De mogelijke diagnostiek bestaat uit laboratoriumonderzoek, X-thorax, CT-thorax, bronchoscopie en eventueel een ventilatie-perfusiescan (om chronische longembolieën uit te sluiten). De interventies kunnen bestaan uit intraveneuze toediening van tranexaminezuur, endobronchiale behandeling (spoelen met vaso-actieve middelen, tamponeren, of -in geval van maligniteit- laserbehandeling) en vooral angiografie met embolisatie van pathologische (bronchiaal) arteriën. In zeldzame gevallen zal er een indicatie bestaan voor chirurgisch ingrijpen.

#### 15 *Wat zijn de belangrijkste definities die in deze richtlijn gebruikt worden?*

Haemoptoë is gedefinieerd als het ophoesten van bloed vanuit de lagere luchtwegen (onder de stembanden). Het spectrum van haemoptoë varieert van massale haemoptoë tot bloederig sputum. In de literatuur worden verschillende definities gebruikt om de ernst van de haemoptoë te omschrijven en onder te verdelen.

### **Beoogde gebruikers van de richtlijn**

20 Deze richtlijn is geschreven voor longartsen, SEH-artsen en radiologen.

### **Indeling ernst haemoptoë**

25 Haemoptoë is naar schatting verantwoordelijk voor ongeveer 10% van alle opnamen op een afdeling longziekten (Dweik et al., 1999). In 5 tot 15% van alle gevallen van haemoptoë wordt gesproken van massale haemoptoë (Sakr et al., 2010). Deze vorm van haemoptoë is levensbedreigend, omdat deze gepaard kan gaan met asfyxie ten gevolge van het vollopen van de centrale luchtwegen met bloed. Onmiddellijk ingrijpen is vereist.

30 De sterfte ten gevolge van massale haemoptoë varieert in de literatuur van 9 tot 38% (Sakr et al., 2010) en is mede afhankelijk van de oorzaak van de bloeding. Bij haemoptoë van meer dan 1000 ml per 24 uur is zelfs een mortaliteit van 58% beschreven (Jean-Baptiste, 2000).

35 Massale haemoptoë wordt in de literatuur variërend gedefinieerd aan de hand van de hoeveelheid opgegeven bloed; meestal wordt meer dan 600 ml per 24 uur beschouwd als massale haemoptoë. De exacte hoeveelheid opgehoest bloed is echter vaak moeilijk te schatten. Daarnaast bedraagt de anatomische dode ruimte van de grote luchtwegen slechts 100 tot 200 ml en een hoeveelheid bloed van 300 cc kan al tot verstikking leiden. Daarom wordt haemoptoë ook wel onderverdeeld op basis van de klinische gevolgen van de bloeding; massale haemoptoë is hierdoor gedefinieerd als levensbedreigende haemoptoë (Ibrahim, 2008).

40 In geval van chronische haemoptoë staat in eerste instantie de diagnostiek op de voorgrond, niet alleen om te beoordelen of en welke behandeling aangewezen is, maar ook omdat haemoptoë bij afwezigheid van bronchiectasieën een symptoom kan zijn van een ernstige onderliggende aandoening - meestal een maligniteit, maar soms longembolieën of een systeemziekte.

45 Op grond van verschillen in diagnostiek, aard en tijdsfad van behandeling is er door de commissie gekozen voor de volgende indeling:

- milde haemoptoë inclusief bloederig sputum (een enkele episode of chronisch);
- matig-ernstige haemoptoë (acute haemoptoë maar patiënt niet direct bedreigd);

– massale haemoptoë (acute en direct bedreigende haemoptoë).

Deze indeling is in de literatuur eerder gebruikt (Hurt et al., 2012). Bij massale haemoptoë is onmiddellijke diagnostiek en (vooral) behandeling vereist. Patiënten zullen in het algemeen op de afdeling intensive care worden opgenomen. Bij chronische haemoptoë, dan wel het

5

### Literatuur:

- 10 - Deffebach, M.E., Charan, N.B., Lakshminarayan, S., & Butler, J. (1987). The bronchial circulation: small but a vital attribute to the lung. *Am Rev Respir Dis*, 135, 463-481.
- Dweik, R.A., & Stoller, I.K. (1999). Role of bronchoscopy in massive hemoptysis. *Clin Chest Med*, 20, 89-105.
- Enting, D., Werf, T.S. van der, Prins, T.R., Zijlstra, J.G., Ligtenberg, J.J.M., & Tulleken, J.E. (2004). Massale hemoptoe: eerste opvang, diagnostiek en behandeling. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 148, 1582-1586.
- 15 - Ferris, E.J. (1981). Pulmonary hemorrhage. Vascular evaluation and interventional therapy. *Chest*, 80, 710-714.
- Hurt, K., & Bilton, D. (2012). Haemoptysis: diagnosis and treatment. *Acute Med*, 11(1), 39-45.
- Ibrahim, W.H. (2008). Massive hemoptysis: the definition should be revised. *Eur Respir J*, 32, 1131-1132.
- Jean-Baptiste, E. (2000). Clinical assessment and management of massive hemoptysis. *Crit Care Med*, 28, 1642-47.
- Lara, A.R., & Schwarz, M.I., (2010). Diffuse alveolar hemorrhage. *Chest*, 137(5), 1164-71.
- 20 - Malik, A.B., & Tracy, S.E. (1980). Bronchovascular adjustments after pulmonary embolism. *J Appl Physiol*, 49, 476-481.
- Marshall, T.J., & Jackson, J.E. (1997). Vascular intervention in the thorax: bronchial artery embolization for haemoptysis. *Eur Radiol*, 7, 1221-1227.
- McDonald, D.M. (2001). Angiogenesis and remodeling of airway vasculature in chronic inflammation. *Am J Respir Crit Care Med*, 164, S39-S45.
- 25 - Pump, K. (1972). Distribution of bronchial arteries in human lung. *Chest*, 62, 447-451.
- Sakr, L., & Dutau, H. (2010). Massive hemoptysis: An update on the role of bronchoscopy in diagnosis and management. *Respiration*, 80, 38-58.

## Hoofdstuk 2 Methodiek richtlijnontwikkeling

### AGREE

5 Deze richtlijn is opgesteld conform de eisen in het rapport 'Richtlijnen 2.0' van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad WOK. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II) ([www.agreecollaboration.org](http://www.agreecollaboration.org)), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is voor de beoordeling van de kwaliteit van richtlijnen.

### 10 Werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2011 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van relevante specialismen die betrokken zijn bij de diagnostiek van en zorg voor patiënten met haemoptoë (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep).

15 De werkgroepleden zijn door hun beroepsverenigingen gemandateerd voor deelname. De werkgroep werkte gedurende twee jaar aan de totstandkoming van de richtlijn en is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

### Belangenverklaring

20 De werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of ze in de laatste vijf jaar een (financieel ondersteunde) betrekking onderhielden met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen die in verband staan met het onderwerp van de richtlijn. Een overzicht hiervan staat in tabel 2.1.

*Tabel 2.1 Overzicht van ingevulde verklaringen omtrent mogelijk belangenverstremeling met betrekking tot de richtlijn 'Haemoptoë'*

<i>Werkgroeplid</i>	<i>Belangen afgelopen vijf jaar en/of gedurende looptijd van het project ja /nee</i>	<i>Zo ja, welke</i>
Dr. J.J. Mager	nee	n.v.t.
Dr. G.P. Bootsma	nee	n.v.t.
Dr. D.J. Slebos	nee	n.v.t.
Drs. M.F. Verhagen	nee	n.v.t.
Dr. J. A. Vos	nee	n.v.t.

### Knelpuntenanalyse

25 Tijdens de voorbereidende fase inventariseerden de voorzitter van de werkgroep en de adviseur de knelpunten.

### Patiëntenperspectief

30 Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door een literatuursearch te doen op dit onderwerp. Deze search leverde helaas geen geschikte referenties op.

### **Uitgangsvragen en uitkomstmaten**

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de voorzitter en de adviseur concept uitgangsvragen opgesteld. Deze zijn met de werkgroep besproken, waarna de werkgroep de definitieve uitgangsvragen heeft vastgesteld. Vervolgens inventariseerde de werkgroep per uitgangsvraag welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken.

### **Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur**

Er werd eerst oriënterend gezocht naar bestaande buitenlandse studies via Artsennet en Guidelines International Network en naar systematische reviews in Medline (OVID). Vervolgens werd voor de afzonderlijke uitgangsvragen aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in (verschillende) elektronische databases. Tevens werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen.

In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De werkgroep leden selecteerden de via de zoekactie gevonden artikelen op basis van op voorhand opgestelde selectiecriteria. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De databases waarin is gezocht, de zoekactie of gebruikte trefwoorden van de zoekactie en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in het hoofdstuk van desbetreffende uitgangsvraag.

### **Kwaliteitsbeoordeling individuele studies**

Individuele studies werden systematisch beoordeeld op basis van op voorhand opgestelde methodologische kwaliteitscriteria, om zo het risico op vertekende studieresultaten (bias) te kunnen inschatten. Aangezien de meeste publicaties beschrijvingen van patiëntenseries betreft en de weinige vergelijkende studies van slechte kwaliteit bleken, werden aan deze richtlijn geen evidence tabellen toegevoegd.

### **Samenvatten van de literatuur**

De belangrijkste bevindingen uit de literatuur werden beschreven in de samenvatting van de literatuur. Onder het kopje literatuur is alleen kwalitatief goede literatuur samengevat, bij de overwegingen is de uitgebreide literatuur, die (o.a.) een beschrijving geeft van de dagelijkse praktijk, opgenomen.

### **Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs**

*Voor vragen over waarde diagnostische tests, schade of bijwerkingen, etiologie en prognose.*

De bewijskracht van de conclusies is bepaald volgens de EBRO-methode.

### **Formuleren van de conclusies**

Voor vragen over waarde diagnostische tests, schade of bijwerkingen, etiologie en prognose is het wetenschappelijke bewijs (voor zover beschikbaar in het geval van deze richtlijn) samengevat in één of meerdere conclusies, waarbij het niveau van het meest relevante bewijs is weergegeven, zie tabel 2.2 en 2.2.

45

**Tabel 2.2 EBRO bewijsniveaus van diagnostische accuratessesstudies en studies naar schade, etiologie of prognose**

Bewijs niveau	Diagnostisch accuratesses onderzoek	Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose
<b>A1</b>	Meta-analyse van min. 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2- niveau.	
<b>A2</b>	Onderzoek t.o.v. een referentietest ('gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van resultaten, met voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad.	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
<b>B</b>	Onderzoek t.o.v. een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd.	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort onderzoek of patiëntcontrole onderzoek.
<b>C</b>	Niet-vergelijkend onderzoek	
<b>D</b>	Expert opinion.	

**Tabel 2.3 Niveau van bewijskracht van de conclusie op basis van de aan de conclusie ten grondslag liggende literatuur voor diagnostisch accuratesses onderzoek of prognose, etiologie of bijwerkingen.**

Niveau	Conclusie gebaseerd op
<b>Hoog ('high') (1)</b>	Onderzoek van niveau A1 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2 en er geen twijfel bestaat dat het resultaat wijzigt als er meer onderzoek wordt gedaan.
<b>Matig ('moderate') (2)</b>	1 onderzoek van niveau A2 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
<b>Laag ('low') (3)</b>	1 onderzoek van niveau B of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau C
<b>Zeer laag ('very low') (4)</b>	1 onderzoek van niveau C of D

5

### Overwegingen

Voor een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijke bewijs nog andere aspecten van belang, zoals de expertise van de werkgroepleden, patiëntenvoorkeuren, kosten, beschikbaarheid van voorzieningen en organisatorische facetten. Deze aspecten worden, voor zover niet wetenschappelijk onderzocht, vermeld onder het kopje 'Overwegingen'.

10

### Formulieren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven een antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op zowel het beschikbare wetenschappelijke bewijs als op de belangrijkste overwegingen.

15

### Kennislacunes

Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvragen. Bij elke uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is. Op grond hiervan is de werkgroep gekomen tot een aanbeveling, zoals vermeld in bijlage 1.

20

### Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen voorgelegd voor commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijn aangepast en definitief vastgesteld

25

door de werkgroep. De definitieve richtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd.

### **Implementatie**

- 5 In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren.
- 10 De richtlijn is/wordt digitaal verspreid onder alle relevante beroepsgroepen. Daarnaast wordt er een samenvatting van de richtlijn gepubliceerd in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*. Ook is de richtlijn te downloaden vanaf de website van de NVALT, [www.nvalt.nl](http://www.nvalt.nl), en via de website van de Kwaliteitskoepel, [www.kwaliteitskoepel.nl](http://www.kwaliteitskoepel.nl).
- 15 **Juridische betekenis van richtlijnen**  
Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar bevatten op 'evidence' gebaseerde inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien deze aanbevelingen hoofdzakelijk gebaseerd zijn op 'algemeen bewijs voor optimale zorg voor de gemiddelde patiënt', kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie waar nodig in individuele gevallen afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen kan in bepaalde situaties zelfs noodzakelijk zijn. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit –indien relevant– in overleg met de patiënt te gebeuren. Afwijkingen van de richtlijn dienen beargumenteerd en gedocumenteerd te worden.
- 20
- 25 **Herziening**  
Uiterlijk in 2018 bepaalt de Commissie Richtlijnen binnen de NVALT of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn om een herzieningstraject te starten.
- 30 De NVALT is als houder van deze richtlijn de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijk verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.



## Hoofdstuk 3 Etiologie

### Uitgangsvraag:

5 Wat is de etiologie van haemoptoë? Welke risicofactoren zijn daarbij van belang: onderscheid naar leeftijdscategorieën, regio en roken.

### Inleiding

10 Haemoptoë is een symptoom met een zeer uitgebreide differentiaaldiagnose. Getallen over de incidentie van dit symptoom zijn niet bekend. De onderliggende oorzaak van haemoptoë is vaak een belangrijke diagnose.

15 In geval van haemoptoë staan de volgende oorzaken in de top drie: infectie-gerelateerd (bronchitis, pneumonie, bronchiëctasieën, TBC), vasculaire en cardiale oorzaken (longembolie, decompensatio cordis) en natuurlijk maligne of benigne nieuwvormingen van bronchus of parenchym. Daarnaast is er een grote groep meer zeldzame en zeer zeldzame aandoeningen die overwogen moeten worden.

20 Demografische gegevens als leeftijd, land van herkomst en roken zijn al snel bepalend voor de richting in de differentiaal diagnose. Zo is haemoptoë bij een oudere patiënt met veel pack years, vaker gerelateerd aan een maligniteit dan bij een jonge patiënt die nooit gerookt heeft.

25 Daarnaast zal in endemische tuberculose gebieden haemoptoë vaker gerelateerd zijn aan (oude) tuberculose, dan in landen waar tuberculose niet veel voorkomt. De vraag is dus of epidemiologische factoren, en het al of niet aanwezig zijn van bepaalde risicofactoren, richting kunnen geven aan de diagnostiek van haemoptoë.

### 25 Differentiaaldiagnose

#### 1. Infectieuze oorzaken:

acuut:

- 30 - acute bronchitis;
- pneumonie;
- longabces;
- actieve tuberculose.

chronisch:

- 35 - chronische bronchitis;
- bronchiëctasieën;
- cystische fibrose;
- aspergilloom;
- tuberculose.

#### 2. Nieuwvormingen:

- 40 - bronchuscarcinoom.
- bronchusadenoom.
- carcinoïd.
- endobronchiale metastasen.

3. Vasculaire en cardiale oorzaken:
- longembolie;
  - linksdecompensatie (asthma cardiale);
  - mitralisstenose;
- 5
- pulmonale hypertensie;
  - arterioveneuze malformaties (rendu-osler-weber);
  - dieulafoylaesie (vaatanomalie) in de bronchiaalboom;
  - longsekwester.
- 10
4. Diffuse longaandoeningen:
- syndroom van Goodpasture;
  - Granulomatosis met PolyAngiitis (GPA), voorheen Wegener's granulomatose;
  - systemische lupus erythematoses (SLE);
  - primaire pulmonale hemosiderose.
- 15
5. Traumatisch:
- corpus alienum;
  - thoraxtrauma:
    - penetrerend letsel;
- 20
- bronchusruptuur.
  - longcontusie;
  - latrogeen (na bronchoscopie met transbronchiale biopten).
6. Overige oorzaken:
- 25
- stollingsstoornissen (bijvoorbeeld hematologische ziekten, leverfalen, uremie);
  - anticoagulantia.
- Andere focus:
- nasofaryngeaal;
  - gastro-intestinaal.
- 30
- NB de werkgroep is zich er terdege van bewust dat bovenstaande differentiaaldiagnose geen uitputtende lijst weergeeft, gezien de vele zeldzame oorzaken.

### **Zoekstrategie**

35 Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht met de relevante zoektermen in de databases Medline (OVID), Embase en Cochrane, zie bijlage 2 zoekstrategie. Dit leverde 215 referenties op.

### **Samenvatting van de literatuur**

40 Voor de ontwikkeling van een beslisboom met betrekking tot de diagnostiek van chronische haemoptoë, zijn epidemiologische gegevens van belang. De systematische search leverde 215 abstracts op. Daarvan werden er uiteindelijk acht geselecteerd (DiLeo et al., 1995; Haro Estarriol et al., 2001; Fidan et al., 2001; Herth et al., 2001; Jones et al., 2009; Kwon et al., 2007; Soares Pires et al., 2011; Uzun et al., 2010). De resultaten van deze artikelen zijn in tabel 3.1 samengevat.

Tabel 3.1 Overzicht van studies die de etiologie beschrijven van patiënten die zich presenteren met haemoptoë(westerse wereld)

Auteur Jaar Land	Patiënt kenmerken N Geslacht, gemiddelde leeftijd (j) (SD), % Rokers	Infectieuze oorzaken				Malignant causes			Cardiac/ vascular		Overig	Onbekend
		Long- ont- steking	Tuber- culose	Bronchi- ectasis	Overig	Algemene malig- niteit	Long kanker	Overig	Pulmonaire embolie	Overig		
DiLeo, 1995, USA	N= 471 Man 61% 59 j	6,7%	1,2%	3,1%	46,9% algemene infectieuze oorzaken	23,8%			0,6%	3% hart/ vasculair in het algemeen	3,2% trauma 2,1% overig	20,4%
Haro Estarríol, 2001, Spanje	N= 752 Man 79% 60 j +/- 15 j Rokers: 75%	11,5% (of long abscess)	1,7% sequelae: 4.4%	14,5%		28%			2,3%		19,8% chronische bronchitis 1,5% overig	8%
Fidan, 2002, Turkije	N= 108 Man 73% 52 +/-18	9%	21%	18%			39%		6,5%		6,5% overig	
Herth, 2001, Duitsland	N=722 Man 67% 47 j +/-14 Rokers 61%	6%	12%			40%			4%		31% COPD 4% abscess 4% overig	19%
Jones, 2009, UK	N=4812 Man 57% 55		0,3% bij vrouwen en 0,5% bij mannen na drie j		30,3% na 3 j acute lage luchtweg infectie bij mannen 47% na 3 j acute bovenste luchtweg infectie bij vrouwen				0,6% bij vrouwen en 0,9% bij mannen.		Na 90 dagen: COPD: 2,7% vrouw en 2,5% man Asthma: 4,5% vrouw en 2,5% man	
Kwon, 2007, USA	N=18 Man 78% 26 j Rokers 44%	17%	0%	28%			17%				5,6% OSAS 5,6% medicatie bijwerkingen	28%
Soares Pires, 2011, Portugal	N=165 Man 70% 58 j Rokers: 58%	4,5%	10% sequelae: 22%	16%	1,8% atypische mycobacteriose 2,3% mycetoom 4,5% tracheobronchitis		14%		1,4%	1,4% vasculitis 1,8% hartfalen	2,7% silicose 1,8% coagulopathie 8,6% overig	6,3%
Uzun, 2009, Turkije	N=178 Man 76% 54 +/-16 j Rokers 67%	8%	5.6% sequelae 6%	13%	2,8% acute bronchitis	29,7%	28,7%	0,6% follicular carcinoma of the thyroid gland 0,6% hodgkin's lymphoma	13%	5% vasculitis 1,1% heart failure	2,2% medicatie bijw. 1,1% pulmonaire sequestratie 1,7% aspergilloom 0,5% bronch. anomalie 0,5% rheum. arthritis 0,5% empyema	5.6%

N =aantal patiënten, j=jaar, SD=standaard deviatie,

## Conclusie

<b>Niveau 4</b>	Er bestaat geen epidemiologisch onderzoek naar de incidentie en prevalentie van haemoptoë. De etiologie van haemoptoë heeft een zeer uitvoerige differentiaal diagnose. Risicofactoren zijn waarschijnlijk van belang, maar hierover zijn geen (prospectieve) studies gepubliceerd.
-----------------	---

## Literatuur

- 5 - DiLeo, M.D., Amedee, R.G., & Butcher, R.B. (1995). Hemoptysis and pseudo-hemoptysis: The patient expectorating blood. *Ear Nose Throat J*, 74(12), 822-830.
- Fidan, A., Ozdogan, S., Oruc, O., Salepci, B., Ocal, Z., & Caglayan, B. (2001). Hemoptysis: a retrospective analysis of 108 cases. *Respir Med*, 96 (9), 677-680.
- Haro Estarriol, M., Vizcaya Sanchez, M., Jimenez Lopez, J., & Tornero Molina A. (2001). Etiologia de la hemoptisis analisis prospectivo de 752 casos. *Rev Clin Esp*, 201, 696-700.
- 10 - Herth, F., Ernst, A., & Becker, H.D. (2001). Long-term outcome and lung cancer incidence in patients with hemoptysis of unknown origin. *Chest*, 120 (5), 1592-1594.
- Jones, R., Charlton, J., Latinovic, R., & Gulliford, M.C. (2009). Alarm symptoms and identification of non-cancer diagnoses in primary care: cohort study. *BMJ*, 339, b3094.
- Kwon, H.P., Mysliwiec, V., Niven, A., & Simonson, K. (2007). Hemoptysis in young adults. *J Bronchol*, 14 (4), 237-241.
- 15 - Soares Pires, F., Teixeira, N., Coelho, F., & Damas, C (2011). Hemoptysis--etiology, evaluation and treatment in a university hospital. *Rev Port Pneumol*, 17 (1), 7-14.
- Uzun, O., Atasoy, Y., Findik, S., Atici, A.G., & Erkan, L. (2010). A prospective evaluation of hemoptysis cases in a tertiary referral hospital. *Clin Respir J*, 4 (3), 131-138.

## Hoofdstuk 4 Diagnostiek milde haemoptoë

### **Uitgangsvraag:**

Welke diagnostiek dient te worden verricht in geval van milde haemoptoë?

5

### **Deelvraag:**

Dienen patiënten, bij wie geen oorzaak wordt gevonden voor de haemoptoë, onder controle te blijven?

### **10 Inleiding**

De diagnostiek van milde haemoptoë is er op gericht om de oorzaak van de haemoptoë te achterhalen. Enerzijds om tot een adequate behandeling te komen en anderzijds omdat milde haemoptoë ook een uiting kan zijn van een ernstige, op termijn levensbedreigende, aandoening (bijvoorbeeld een maligniteit of longembolieën).

15 Het is bekend welke diagnostiek kan worden verricht in geval van milde haemoptoë, maar er is in de literatuur geen eenduidig stappenplan of duidelijke strategie gedocumenteerd.

Milde, soms chronische haemoptoë – vaak bloederig sputum – is een probleem waarvan evaluatie in het algemeen poliklinisch kan plaatsvinden.

20 Tot de jaren 50 was haemoptoë vrijwel pathognomonisch voor tuberculose. Haemoptoë is in veel delen van de wereld nog steeds een uiting van (doorgemaakte) tuberculose, zoals beschreven in hoofdstuk 3 'etiologie', maar in de westerse wereld zijn bronchiëctasieën en maligniteit de meest voorkomende oorzaken.

25 De differentiaal diagnose van de oorzaak van haemoptoë is uitgebreid. Ondanks uitvoerige diagnostiek blijft de oorzaak in 15 tot 20% van de gevallen onduidelijk; er wordt dan gesproken van cryptogene haemoptoë (Savale et al., 2007).

### **Zoekstrategie**

30 Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht in de databases Medline (OVID), Embase en Cochrane, met de relevante zoektermen, zie bijlage 2 'Zoekstrategie'.

### **Samenvatting van de literatuur**

35 Er zijn geen vergelijkende studies gevonden waarin verschillende diagnostische strategieën bij patiënten met milde haemoptoë werden onderzocht. Er werd één studie gevonden waarin retrospectief de diagnostische waarde van een CT-thorax vergeleken werd met die van een bronchoscopie (Revel et al., 2002), maar de studie betrof geen vergelijking tussen twee verschillende strategieën.

40 Op grond van de literatuur zijn daarom geen conclusies te trekken voor wat betreft de te voeren strategieën met betrekking tot de diagnostiek van milde haemoptoë. Verder wordt in de literatuur vaak wel onderscheid gemaakt tussen massale en niet-massale haemoptoë, maar meestal niet tussen matig-ernstige en milde haemoptoë. Dat onderscheid is er in de praktijk wel, al is het een grijs gebied. De werkgroep is op grond van de beschikbare literatuur gekomen tot de hieronder vermelde overwegingen.

45

## Overwegingen

### Anamnese

De diagnostiek van milde haemoptoë begint met een grondige anamnese. Allereerst kan de anamnese helpen te beoordelen of er wellicht sprake is van pseudo-haemoptoë (bloeding vanuit nasopharynx of vanuit de oesophagus of maag). In geval van haemoptoë zijn in de voorgeschiedenis onder andere (doorgemaakte) tuberculose, (mogelijke) aanwezigheid van bronchiectasieën, (doorgemaakte) maligniteit, aanwezigheid van een auto-immuun aandoening, cardiale problematiek (bijvoorbeeld mitralisklepstenose), of doorgemaakte diepe veneuze trombose (DVT) of longembolieën van belang.

5 Bij de anamnese zijn onder andere nicotine-abusus, medicijngebruik (antistolling?), haematurie (bijvoorbeeld bij syndroom van Goodpasture of granulomatose met polyangiitis), expositie-anamnese (asbest-contact?), thoracale pijnklachten (longembolie of pneumonie), relatie met inspanning (vooral bij toegenomen anastomosen tussen de bronchiale en pulmonale circulatie), of een mogelijke relatie met menstruatie (pulmonale endometriose) van belang (Lewis et al., 15 2000; Jean Baptiste, 2005).

### Aanzet anamnestic discriminerende vragen:

- heeft de patiënt zelf een idee waar het bloed vandaan komt (epistaxis of haematemesis);
- duur van de haemoptoë;
- 20 – hoeveelheid bloed: ‘een streepje bloed’ in het sputum of ‘een kopje vol’ en helderrood versus ‘oud’ bloed. Differentiëren tussen een actieve bloeding of een oudere bloeding en de hoeveelheid heeft consequenties voor het diagnostisch en behandeltraject;
- screenende vragen naar onder andere infecties, cardiale klachten, enzovoort;
- medicatie: antistolling (bijvoorbeeld vitamine-K-antagonisten, laagmoleculaire heparines (LMWH) of trombocytenuitremmers (hevigere/langere bloeding) of immunosuppressie
- 25 – voorgeschiedenis (aspergilloom; pneumothorax of andere oude longschade en emfyseem).

### Lichamelijk onderzoek

30 Ook het lichamelijk onderzoek kan al een richting geven voor wat betreft de oorzaak van haemoptoë: trommelstokvingers kunnen bijvoorbeeld duiden op een longcarcinoom of chronische longaandoening, zoals bronchiectasieën. Een cardiale soufflé kan wijzen op een hartklepafwijking, een zadelneus of neuseptumdefect passen bij Granulomatose met Polyangiitis, orale of genitale ulcera of uveïtis kunnen wijzen op M. Behçet en teleangiëctasieën

35 kunnen wijzen op de ziekte van Rendu-Osler-Weber. Gelokaliseerde wheezing kan wijzen op locale bronchusobstructie door een tumor (Lewis et al., 2000; Jean Baptiste, 2005; Ladwig et al., 2007).

### Laboratoriumonderzoek

40 Voor wat betreft laboratoriumonderzoek worden in de literatuur niet veel, of althans geen specifieke, uitspraken gedaan. Lewis et al. (2000) adviseert om in ieder geval het bloedbeeld, de stolling- en de infectieparameters te bepalen. Zacher (2003) en Ladwig et al. (2007) voegen daar elektrolyten, nierfunctie en auto-immuun serologie aan toe (Antineutrofiele cytoplasmatische antistoffen (ANCA), antinucleaire antistoffen (ANA), anti-dsDNA (dubbelstrengs DNA antistof) en

45 anti-Gbm (anti-glomerulair basement membraan antilichaam), indien de haemoptoë gerelateerd zou kunnen zijn aan een vasculitis. Met het oog op een vasculitis als oorzaak van de haemoptoë, wordt ook onderzoek van een urinesediment geadviseerd. De werkgroep adviseert laboratoriumonderzoek, zoals vermeld in tabel 4.3. Uitgebreider laboratoriumonderzoek kan uiteraard op indicatie worden verricht.

50

**Tabel 4.3 Aanbevolen laboratoriumonderzoek.**

	Laboratoriumonderzoek
Standaard	bloedbeeld, Na, K, ureum, kreatinine, CRP en stollingparameters.
Op indicatie	ANCA, ANA, anti- dsDNA en anti-Gbm*
Eventueel (bij verdenking op longembolieën)	d-dimeertest

\* ANCA=Antineutrofiële cytoplasmatische antistoffen, ANA=antinucleaire antistoffen, anti- dsDNA (dubbelstrengs DNA antistof) en anti-Gbm (anti-glomerulair basement membraan antilichaam)

### 5 X-thorax

Een X-thorax is een eenvoudig aanvullend onderzoek om de beeldvormende diagnostiek van haemoptoë mee te beginnen. Bloed in de alveoli geeft in het algemeen een vaag reticulo-nodulair patroon op een X-thorax. Khalil et al., (2007) beschrijven dat een X-thorax in 35% van de gevallen informatie geeft over de oorzaak (tumor, infiltraat, caverne).

10 Revel et al. (2002) vinden in een groep van 80 patiënten met haemoptoë dat de X-thorax in 35% informatie geeft over de oorzaak en in 46% over de zijde van de bloeding. Slechts in 13% van de gevallen toonde de X-thorax geen afwijkingen.

15 Volgens andere studies toont een X-thorax echter in 20 tot 46% van de gevallen geen afwijkingen (Zacher, 2003 en Marshall et al., 1996). Herth et al., (2001) beschrijven dat in ongeveer een kwart van de gevallen, waarin een maligniteit uiteindelijk de oorzaak bleek van haemoptoë, een X-thorax geen afwijkingen toonde.

### CT-thorax

20 Over de toegevoegde waarde van een CT-thorax in het kader van diagnostiek van haemoptoë bestaat in de meeste literatuur weinig twijfel. Lewis et al. (2000) beschrijft bijvoorbeeld dat een CT-thorax in geval van een normale X-thorax in 48% van de gevallen afwijkingen toonde en dat een CT-thorax in 40% van de gevallen, waarbij een X-thorax al afwijkingen toonde, nog een (extra) bijdrage leverde aan de diagnostiek.

25 Revel et al. (2002) beschrijven dat een CT-thorax in 56 van de 57 gevallen van haemoptoë afwijkingen toonde. Tot de komst van de multidetector CT-scans (MDCT) werd in het algemeen een HRCT-thorax vervaardigd. Een HRCT-thorax levert gedetailleerde informatie over het longparenchym en bronchiëctasieën en perifere tumoren zijn op een HRCT-thorax goed te identificeren (Colice, 1997; McGuinness et al., 1994). Met de komst van de multi-detector CT-scans (MDCT) is het mogelijk geworden om (na toediening van contrast) de anatomie van de thorax, met name ook van de bloedvaten, beter in beeld te brengen dan met de single-detector CT-scans.

35 Hartman et al. (2007) beschrijven dat ze in een groep van 214 patiënten met haemoptoë met een MDCT-scan in alle gevallen pathologische vaatstructuren vonden. Meestal betrof het pathologische bronchiaal arteriën met een normale origine, maar in 36% van de gevallen vonden ze een ectopische origine van de bronchiaal arteriën of non-bronchiale arteriën als bron van de haemoptoë.

40 Khalil et al. (2007) beschrijft dat een MDCT-scan de resultaten van een bronchialis angiografie met embolisatie matig (maar significant) verbetert, hetgeen zeer waarschijnlijk te maken heeft met pathologische arteriën met ectopische origine geïdentificeerd waren voorafgaand aan de behandeling. Ook Yu et al., (2010) beschrijven dat een MDCT-scan zeer geschikt is voor het opsporen van bronchiaal arteriën met een ectopische origine of non-bronchiale arteriën die de haemoptoë veroorzaken. Aangezien een MDCT-scan wordt vervaardigd met dunne coupes (in

het algemeen 1 mm), is de MDCT-scan ook geschikt voor het opsporen van intrapulmonale afwijkingen die de haemoptoë veroorzaken, zoals bronchiectasieën en tumoren.

Khalil et al. (2010) vonden met een MDCT-scan van de thorax in 85% van de gevallen afwijkingen die de haemoptoë konden verklaren (in 15% van de gevallen bleef er sprake van een  
5 onduidelijke oorzaak of cryptogene haemoptoë).

Tot de komst van de MDCT-scan werd in het algemeen een HRCT-thorax vervaardigd in het kader van diagnostiek van haemoptoë. Zoals hierboven al beschreven, geeft een MDCT-scan met coupes van maximaal 1 mm en intraveneuze toediening van contrast, bijzonder veel informatie.  
10 Niet alleen over de vaatvoorziening of pathologische bronchiaal arteriën, maar ook over het longparenchym. Het contrast wordt normaal gesproken dusdanig toegediend dat het tijdens het scannen aanwezig is in de systemische circulatie. Volgens de nieuwste technieken kan echter ook een "dual bolus" worden toegediend, waarbij tijdens het scannen zowel contrast aanwezig is in de pulmonale circulatie, als in de systemische circulatie. Hierover zijn in de literatuur echter  
15 (nog) geen series gepubliceerd. Op deze manier kan de MDCT-scan zowel worden gebruikt als diagnostisch onderzoek voor acute longembolieën, als voor de evaluatie van de systemische vaatvoorziening van de longen vanuit de aorta (bronchiaal arteriën en niet-bronchiale arteriën). In geval van verdenking op interstitiële longafwijkingen, zal in sommige gevallen misschien nog wel een (extra) HRCT-thorax verricht moeten worden in het kader van diagnostiek van die  
20 interstitiële longafwijkingen.

#### *Bronchoscopie*

In het algemeen wordt in het kader van diagnostiek van milde haemoptoë ook een (flexibele) bronchoscopie verricht (Lewis et al., 2000). McGuinness et al. (1994) beschrijven dat de  
25 combinatie van een CT-thorax en bronchoscopie in 81% van de gevallen waarin een X-thorax geen afwijkingen toonde, toch een verklaring opleverde voor de haemoptoë. Hirschberg et al. (2007) beschrijven dat een bronchoscopie de diagnostische opbrengst van een CT-thorax verbeterde. Revel et al. (2002) beschrijven echter dat de diagnostische waarde van een bronchoscopie vergelijkbaar was met die van een CT-thorax voor wat betreft de identificatie van  
30 de plaats (zijde) van de bloeding (73 versus 70%), maar dat de CT-thorax superieur was voor wat betreft identificatie van de oorzaak (8 versus 77%). Tsoumakidou et al., (2006) vonden dat de HRCT-Thorax in 77% van de gevallen een verklaring voor de haemoptoë opleverde en een bronchoscopie in 46% van de gevallen. De combinatie van HRCT-thorax en bronchoscopie leverde in 84% van de gevallen een verklaring op. In 21% van de gevallen waarin een HRCT-  
35 thorax geen verklaring opleverde voor de haemoptoë, werden echter bij bronchoscopie wel afwijkingen gevonden. Dezelfde auteurs constateren dat in geval van minimale haemoptoë ("trivial bleeding") bij een niet-roker met een normale X-thorax, vermoedelijk kan worden gekozen voor een expectatief beleid. Baruah et al., (2008) zijn van mening dat bij milde haemoptoë van geval tot geval moet worden beoordeeld of er een bronchoscopie verricht dient  
40 te worden.

De vraag of in alle gevallen van milde haemoptoë een bronchoscopie dient te worden verricht, kan op grond van de literatuur niet eenduidig beantwoord worden. Zoals ook vermeld in het artikel van Baruah et al. (2008), dient naar de mening van de werkgroep de indicatie voor een bronchoscopie per casus te worden beoordeeld. Wanneer op grond van reeds verricht  
45 onderzoek al een duidelijke verklaring voor de haemoptoë gevonden is en een bronchoscopie vermoedelijk geen aanvullende informatie zal opleveren, kan een bronchoscopie achterwege gelaten worden. Wanneer bijvoorbeeld een CT-scan bronchiectasieën toont, zal een bronchoscopie niet veel toegevoegde waarde hebben.



Een flexibele bronchoscopie is voor diagnostiek van niet-massale haemoptoë geschikter dan een starre bronchoscopie, zoals ook in de literatuur wordt beschreven. Dit onderscheid is voor de dagelijkse praktijk echter niet meer van belang, aangezien de meeste longartsen in Nederland geen starre bronchoscopieën meer verrichten, zoals ook bleek tijdens het (laatste) Bronkhorst Colloquium in 2012 (enquête, Bronkhorst Colloquium 2012).

#### *Ventilatie-perfusiescan*

Longembolieën kunnen haemoptoë veroorzaken, maar op grond van de literatuur is niet duidelijk hoe vaak (milde) haemoptoë wordt veroorzaakt door longembolieën. Tsoumakidou et al. (2006) en Revel et al. (2002) vonden in hun studies geen longembolieën als oorzaak van haemoptoë. Herth et al. (2001) vonden bij 4% van de patiënten longembolieën, Fidan et al. (2002) bij 6% en Uzun et al. (2010) bij 13% en in geval van milde haemoptoë zelfs bij 22% van de patiënten.

Uzun et al. (2010) maken melding dat voor de diagnostiek van longembolieën niet alleen gebruik werd gemaakt van een CT-scan, maar ook van een ventilatie-perfusiescan. Op enkele uitzonderingen na, komt uit de meeste artikelen waarin oorzaken van haemoptoë worden beschreven niet duidelijk naar voren hoe de diagnose "longembolieën" werd gesteld. De waarde van de CT-scan voor de diagnostiek van acute longembolieën is inmiddels wel duidelijk (zie Richtlijn veneuze trombo-embolie, NIV et al., 2008), maar onduidelijk is nog of de moderne MDCT-scans ook voldoende sensitief (en specifiek) zijn voor de diagnostiek van chronische longembolieën (Hoeper et al., 2006). Er is nog onvoldoende bewijs dat chronische longembolieën door middel van moderne MDCT-scans met zekerheid kunnen worden uitgesloten. Dit betekent dat er bij een verdenking op chronische longembolieën als oorzaak van milde haemoptoë, overwogen dient te worden om een ventilatie-perfusiescan te vervaardigen.

De vraag of in alle gevallen van milde haemoptoë alle hierboven genoemde diagnostiek dient te worden verricht, kan op grond van de literatuur niet met zekerheid beantwoord worden. Waarschijnlijk kan in sommige gevallen wel worden gekozen voor een beperkte evaluatie. Bij een eenmalige episode van milde haemoptoë, gerelateerd aan een bronchitis, is bij een niet-rokende patiënt met een normale X-thorax waarschijnlijk een expectatief beleid gerechtvaardigd. Wanneer milde haemoptoë duidelijk gerelateerd is aan een episode van decompensatio cordis en er sprake is van schuimend, roze sputum, is het gerechtvaardigd om het effect van de behandeling van de decompensatio cordis af te wachten.

Voor laboratoriumonderzoek geldt, naar de mening van de werkgroep, dat een auto-immuun screening alleen verricht moet worden indien de haemoptoë mogelijk het gevolg is van een systeemziekte of vasculitis. Om acute longembolieën als oorzaak van haemoptoë uit te sluiten kan uiteraard een d-dimeertest worden verricht wanneer er een lage klinische verdenking is (Wells score <4,5, zie Richtlijn veneuze trombo-embolie, NIV, 2008).

Tenslotte resteert de vraag of patiënten met een episode van cryptogene haemoptoë onder controle dienen te blijven. Herth et al. (2001) beschrijven dat bij 115 patiënten bij wie ze met behulp van röntgen diagnostiek en bronchoscopie geen oorzaak voor de haemoptoë vonden en van wie ze op het moment van evaluatie nog gegevens hadden, er naderhand uiteindelijk bij zeven patiënten (6%) sprake bleek van een longcarcinoom die gemetastaseerd was op het moment van de (latere) diagnose. In al de gevallen kwam de (gemetastaseerde) maligniteit binnen drie jaar aan het licht. Op grond van dit artikel valt te overwegen om bij rokers of ex-rokers met (arbitrair) meer dan 20 pack years, na bijvoorbeeld een half jaar een CT-thorax te herhalen.

## Aanbevelingen

Welke diagnostiek dient te worden verricht in geval van milde haemoptoë?

Diagnostiek van milde haemoptoë:

- verricht altijd een anamnese en lichamelijk onderzoek en verricht laboratoriumonderzoek (zie tabel 3) en een X-thorax;
- vervaardig een CT-thorax, uitzonderingen\* nagelaten;
- verricht een flexibele bronchoscopie, indien:
  - nog geen verklarende diagnose verkregen op grond van de CT-scan;
  - de CT-scan afwijkingen laat zien die geëvalueerd dienen te worden middels bronchoscopie.
- overweeg het vervaardigen van een ventilatie-perfusiescan, indien op grond van bovenstaande onderzoeken de diagnose nog niet verkregen is.

\* eenmalige episode van milde haemoptoë gerelateerd aan bronchitis, bij jonge, niet-rokende patiënt met normale X-thorax; milde haemoptoë duidelijk gerelateerd aan decompensatio cordis en verdwijnend bij behandeling.

Vervaardig bij voorkeur een CT-scan met coupes van maximaal 1 mm en intraveneus contrast\*, in het kader van diagnostiek van haemoptoë.

\* contrast in systemische circulatie; op indicatie eventueel een "dual bolus", met ook contrast in pulmonale circulatie.

- 5 Dienen patiënten bij wie geen oorzaak wordt gevonden voor de haemoptoë onder controle te blijven?

Overweeg bij rokers met cryptogene (onverklaarde) haemoptoë om de CT te herhalen na een half jaar.

## Literatuur

- Baruah, A., Reynolds, J.H., & Crowe, P. (2008). The patiënt with hemoptysis. *Radiology updates*, 7 (2), 84-92.
- 10 - Colice, G.L. (1997). Detecting lung cancer as a cause of hemoptysis in patients with a normal chest radiograph: bronchoscopy vs CT. *Chest*, 111 (4), 877-84.
- Fidan, A., Ozdogan, S., Oruc, O., Salepci, B., Ocal, Z., Caglayan, B. (2002), *Respiratory medicine*, 96, 677-680.
- Hartman, I.J.C., Remy-Jardin, M., Menchini, L., Teisseire, A., Khalil, C., Remy, J. (2007) Ectopic origin of bronchial arteries: assessment with multidetector helical CT angiography. *Eur. Radiol*, 17, 1943-1953.
- 15 - Herth, F., Ernst, A., Becker, H.D. (2001) Long-term outcome and lung cancer incidence in patiënts with hemoptysis of unknown origin. *Chest*, 120 (5), 1592-4.
- Hirshberg, B., Biran, I., Glazer, M., Kramer, M.R. (1997). Hemoptysis: Etiology, Evaluation, and Outcome in a Tertiary Referral Hospital. *Chest*, 112, 440-444.
- Hoeper, M.M., Mayer, E., Simonneau, G., Rubin, L.J. (2006) Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*, 113 (16), 2011-2010.
- 20 - Jean-Baptiste, E. (2005). Management of hemoptysis in the emergency department. *Hospital Physician*, 53-59.
- Khalil, A., Soussan, M., Mangiapan, G., Fartoukh, M., Parrot, A., Carette, M.F (2007). Utility of high-resolution chest CT scan in the emergency management of haemoptysis in the intensive care unit: severity, localization and aetiology. *The British Journal of Radiology*, 80, 21-25.
- 25 - Ladwig, J.R., Sheski, F.D. (2007). Hemoptysis: A review of causes evaluation and treatment. *J Respir dis.*, 28 (4), 139-148.
- Lewis, M.M., Read, C.A. (2000). Hemoptysis part 1: Identifying the cause. *The journal of respiratory diseases*, 21 (5), 335-341.
- Marshall, T.J., Flower, C.D., Jackson, J.E. (1996). The role of radiology in the investigation and management of patients with hemoptysis. *Clin Radiol*, 51 (6), 391-400.
- 30 - McGuinness, G., Beacher, J.R., Harkin, T.J., Garay, S.M., Rom, W.M., Naidich, D.P. (1994). Hemoptysis: prospective high-resolution CT/bronchoscopic correlation. *Chest*, 105 (4), 1155-62.
- Nederlandsche Internisten Vereniging, Nederlandse Orthopaedische Vereniging, Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie, Nederlandse Vereniging voor Cardiologie, Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (2008). Richtlijn Diagnostiek, Preventie en Behandeling van Veneuze Trombo-embolie en Secundaire Preventie Arteriële Trombose.
- 35 - Revel, M.P., Fournier, L.S., Hennebicque, A.S., Cuenod, C.A., Meyer, G., Reynaud, P., Frija, G (2002). Can CT replace bronchoscopy in the detection of the site and cause of bleeding in patiënts with large or massive hemoptysis? *Am J Roentgenol*, 179 (5), 1217-24.

- Savale, L., Parrot, A., Khalil, A., Antoine, M., Théodore, J., Carette, M.F., ... Fartoukh, M. (2007). Cryptogenic hemoptysis: from a benign to a lifethreatening pathologic vascular condition. *Am J Respir Crit Care Med*, 175, 1181–1185.
- Tsoumakidou, M., Chrysofakis, G., Tsiligianni, I., Maltezas, G., Siafakas, N.M., Tzanakis, N. (2006). A prospective analysis of 184 hemoptysis cases – diagnostic impact of chest X-ray, computed tomography, bronchoscopy. *Respiration*, 73 (6), 808-814.
- 5 - Yu, H., Li, H.M., Xiao, X.S., Dong, W.H. (2010) Empirical description of bronchial and nonbronchial arteries with MDCT. *Eur J Radiol*, 75 (2), 147-53.
- Uzun, O., Atasoy, Y., Findik, S., Atici, A.G., Erkan, L. (2010). A prospective evaluation of hemoptysis cases in a tertiary referral hospital. *The clinical respiratory journal*, 4, 131-138.
- 10 - Zacher, L.L. (2003). A guide to the workup of hemoptysis: possible causes and diagnostic tools. *J respir. dis.*, 24 (4), 161-169.

## Hoofdstuk 5 Diagnostiek matig-ernstige haemoptoë

### Uitgangsvraag

Welke diagnostiek dient te worden verricht in geval van matig-ernstige haemoptoë?

5

*Met als deelvragen:*

- Dient een CT-Thorax verricht te worden?
- Dient ook altijd een bronchoscopie verricht te worden?
- Dient de bronchoscopie voor of na de CT-thorax verricht te worden?

10

### Inleiding

Matig-ernstige haemoptoë stelt de arts voor dilemma's, zowel diagnostisch als therapeutisch. De hoeveelheid bloedverlies wordt makkelijk overschat of onderschat. Daarnaast is het natuurlijke beloop van haemoptoë moeilijk te voorspellen.

15

Matig-ernstige haemoptoë (acute haemoptoë, stabiele patiënt) is die situatie waarbij er geen respiratoire of haemodynamische instabiliteit is. Dit geeft tijd om aanvullend onderzoek te verrichten naar oorzaak en locatie om dan zo nodig gerichte behandeling te kunnen starten.

20

De uitdaging voor de arts is het vaststellen van de oorzaak van de bloeding, de plaats van het bloedverlies en het controleren en behandelen van de bloeding alsmede eventuele onderliggende oorzaak.

### Zoekstrategie

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht in de databases Medline (OVID), Embase en Cochrane, met de relevante zoektermen, zie bijlage 2 zoekstrategie.

### Samenvatting van de literatuur

De literatuursearch leverde 281 referenties op.

Wat opvalt is dat veel diagnostiek literatuur is geschreven voor de patiënt met haemoptoë in het algemeen; er zijn geen specifieke studies gevonden gericht op uitsluitend patiënten met milde, matig-ernstige of massale haemoptoë. Deze categorieën kwamen in de meeste studies allemaal voor. Er zijn echter geen relevante vergelijkende studies gevonden welke gebruikt kunnen worden voor het beantwoorden van deze vraagstellingen.

Geconstateerd wordt dat er geen relevante evidence based conclusies kunnen worden getrokken. Uiteindelijk wordt er in de werkgroep een destillatie gemaakt uit de vele artikelen en reviews en op basis van eigen ervaringen door middel van consensus in de werkgroep een voorstel geformuleerd voor de beste 'flow chart' voor diagnostiek bij matig ernstige haemoptoë.

40

## **Overwegingen:**

### *Anamnese:*

5 De initiële speciële anamnese is gericht op inschatting van de ernst van de haemoptoë, uitsluiten van andere bloedinglokalisatie (KNO, gastro-intestinaal) en daarna een meer gedetailleerde anamnese (zie hoofdstuk 4).

### *Lichamelijk onderzoek:*

10 Voor beoordeling in de acute fase kan de ABCDE benadering worden gevolgd, in overeenstemming met reanimatie richtlijnen: "ABCDE", airway-breathing-circulation-disability (bewustzijn)-environment approach, (The Resuscitation council (UK), 2010).

Daarna volgt een volledig lichamelijk onderzoek met onder andere voedingsstatus, lymfeklieren en een volledig cardiovasculair onderzoek. Tenslotte wordt ook de huid en membranen naar tekenen van blauwe plekken, rash, bleekheid, telangiectasieën en gingivitis onderzocht.

15 Het lichamelijk onderzoek kan soms belangrijke aanwijzingen geven over de diagnose, bijvoorbeeld een zadelneus met rhinitis bij Granulomatose met Polyangiitis, een stridor bij een hoge luchtwegobstructie dan wel corpus alienum (kinderen!), orale en/of genitale ulcera bij M. Behcet en trommelstokvingers bij longkanker, bronchiectasieën of een interstitiële longziekte.

### 20 *Laboratorium onderzoek:*

Zie tabel 3, hoofdstuk 4.

Eventueel aanvullend: arterieel bloedgas, kruisserum.

### *X thorax:*

25 Zie hoofdstuk 4.

### *CT Thorax:*

Zie hoofdstuk 4.

### 30 *Bronchoscopie:*

Bronchoscopie geeft net als de CT scan informatie over de kant van de bloeding in 73 tot 93% van de gevallen (Hsiao et al., 2001; Revel et al, 2002; Khalil et al, 2007 en Sakr et al., 2010). De lokalisatie is met name van belang voor de eventuele interventie radiologie. In tegenstelling tot de CT is echter slechts in 2,5 tot 8% identificatie van de oorzaak van de bloeding mogelijk (Revel et al., 2002 en Khalil et al., 2007). Wel heeft de bronchoscopie voordelen ten opzichte van de CT, bij patiënten die actief bloeden, namelijk de mogelijkheid om eventueel direct te tamponeren (zie verder) en bij patiënten met bilaterale afwijkingen bij beeldvormend onderzoek. De bronchoscopie wordt in het algemeen als complementair aan de CT beschouwd. Zowel Soares Pires et al., (2011) als Tsoumakidou et al., (2006) kwamen tot een diagnostische waarde van de bronchoscopie in respectievelijk 45 en 46% van de patiënten en in de combinatie van CT met bronchoscopie tot 85 en 87%. Voorts werd in 21% van de gevallen waarbij een X-thorax en CT-thorax niet conclusief bleken, bij bronchoscopie wel een oorzaak gevonden voor de haemoptoë. De richtlijn van de 'American College of Chest Physiscians' geeft aan dat bij zowel massale als niet massale haemoptoë er een indicatie is voor een bronchoscopie (Ernst et al., 2003). Alleen bij een bekende diagnose (bijvoorbeeld CF of bronchiectasieën) lijkt bronchoscopie niet geïndiceerd aangezien deze niet bijdraagt aan therapie of diagnose en tijd tot een eventueel noodzakelijke bronchialis embolisatie uitstelt (Hurt et al., 2012).

35

40

45

Er lijkt bij de diagnostiek van matig ernstige haemoptoë geen indicatie voor een starre bronchoscope te bestaan. Ook de mogelijkheid om endobronchiale interventies te plegen, zoals electro cauterisatie, laser- of argonplasma coagulatie, kan heel vaak prima via de flexibele bronchoscoop. De starre bronchoscope wordt nauwelijks meer door longartsen verricht (zie hoofdstuk 4), alleen nog door daarin ervaren artsen of in gespecialiseerde centra.

#### Timing:

Ten aanzien van de timing van de bronchoscope heerst controverse. In het algemeen wordt gesteld dat een bronchoscope direct verricht dient te worden als de patiënt klinisch snel achteruit gaat; als de patiënt volledig stabiel is, dan kan een bronchoscope ook in een latere fase, maar wel binnen afzienbare tijd verricht worden. Vroege, vergeleken bij uitgestelde bronchoscope, geeft een significant hogere kans op het visualiseren van de kant van de bloeding. Dit kan essentieel zijn bij de behandeling van massale haemoptoë. Echter de timing van de procedure veranderde de therapeutische beslissingen of de klinische uitkomst bij niet-massale haemoptoë niet volgens artikelen van Dweik et al., (1999), Saumench et al., (1989) en Jean-Baptiste (2005). De werkgroep is van mening dat een bronchoscope verricht dient te worden na de CT-thorax, die eveneens vaak informatie geeft over de lokalisatie van de bloeding.

#### Aanbevelingen

Beoordeel de mate van haemoptoë bij een patiënt primair middels anamnese en lichamelijk onderzoek. Beoordeel vervolgens bij lichamelijk onderzoek primair de respiratoire en haemodynamische situatie. Hierbij dient de "ABCDE" benadering\* gevolgd te worden.

\*zie tekst *lichamelijk onderzoek*

Richt de anamnese op de oorzaak van haemoptoë. Overweeg ook andere bloedinglokalisatie (KNO, gastro-intestinaal).

Verricht laboratoriumonderzoek en een X-thorax bij iedere patiënt met haemoptoë.

Vervaardig een CT-scan met coupes van maximaal 1 mm en intraveneus contrast\*, tenzij de diagnose op basis van X-thorax duidelijk is.

\* contrast in systemische circulatie; op indicatie eventueel een "dual bolus", met ook contrast in pulmonale circulatie.

Verricht een CT-thorax voorafgaand aan een (eventuele) de bronchoscope.

Verricht een flexibele bronchoscope tenzij:

- verklarende diagnose of lokalisatie verkregen op grond van de CT-scan;
- de CT-scan afwijkingen laat zien die niet geëvalueerd dienen te worden middels bronchoscope.

#### Literatuur

- Dweik, R.A., & Stoller, J.K. (1999). Role of bronchoscopy in massive hemoptysis. Clin Chest Med, 20(1), 89-105.
- Hsiao, E.I., Kirsch, C.M., Kagawa, F.T., Wehner, J.H., Jensen, W.A., & Baxter, R.B. (2001). Utility of fiberoptic bronchoscopy before bronchial artery embolization for massive hemoptysis. Am J Roentgenol, 177 (4), 861-867.
- Hurt, K., & Bilton, D (2012). Haemoptysis: diagnosis and treatment. Acute Med, 11 (1), 39-45.
- Jean-Baptiste, E. (2005). Management of hemoptysis in the emergency department. Hospital Physician, 53-59.
- Khalil, A., Soussan, M., Mangiapan, G., Fartoukh, M., Parrot, A., & Carette, M.F (2007). Utility of high-resolution chest CT scan in the emergency management of haemoptysis in the intensive care unit: severity, localization and aetiology. The British Journal of Radiology, 80, 21-25.

- Revel, M.P., Fournier, L.S., Hennebicque, A.S., Cuenod, C.A., Meyer, G., Reynaud, P., & Frija, G (2002). Can CT replace bronchoscopy in the detection of the site and cause of bleeding in patients with large or massive hemoptysis? *Am J Roentgenol*, 179 (5), 1217-24.
- 5 - Sakr, L., & Dutau, H. (2010). Massive hemoptysis: An update on the role of bronchoscopy in diagnosis and management. *Respiration*, 80, 38-58.
- Saumench, J., Escarrabill, J., Padró, L., Montañá, J., Clariana, A., & Cantó, A. (1989). Value of fiberoptic bronchoscopy and angiography for diagnosis of the bleeding site in hemoptysis. *Ann Thorac Surg*, 48 (2), 272-274.
- Soares Pires F, Teixeira N, Coelho F, & Damas C. (2011). Hemoptysis--etiology, evaluation and treatment in a university hospital. *Rev Port Pneumol*, 17 (1), 7-14. English, Portuguese. PMID:21251478.
- 10 - The Resuscitation council UK. (2010). The resuscitation guidelines. [www.resus.org.uk](http://www.resus.org.uk).
- Tsoumakidou, M., Chrysofakis, G., Tsiligianni, I., Maltezas, G., Siafakas, N.M., & Tzanakis, N. (2006). A prospective analysis of 184 hemoptysis cases: diagnostic impact of chest X-ray, computed tomography, bronchoscopy. *Respiration*, 73 (6), 808-14. PMID:16446530

## Hoofdstuk 6 Niet-radiologische behandeling van matig-ernstige haemoptoë

### **Uitgangsvraag:**

5 Wat zijn de mogelijkheden voor niet-radiologische behandeling van matig-ernstige haemoptoë?

### *Met als deelvragen:*

- Is de houding van de patiënt (zijligging) van belang?
- Wat is het nut van systemische behandeling met desmopressine, terlipressine, of
- 10 tranexaminezuur?
- Wat is het nut van locale interventies in de luchtwegen?
- Wat is de rol van chirurgie?

### **Inleiding**

15 Matig-ernstige haemoptoë stelt de arts voor dilemma's, zowel diagnostisch als therapeutisch. De hoeveelheid bloedverlies wordt makkelijk overschat of onderschat. Daarnaast is het natuurlijk beloop van haemoptoë klinisch moeilijk te voorspellen. Acute haemoptoë is een spoedeisende situatie waarin er snel een aantal beslissingen moeten worden genomen over de te nemen stappen met betrekking tot diagnostiek en behandeling. Matig-ernstige (acute stabiele)

20 haemoptoë is die situatie waarbij er geen respiratoire of haemodynamische instabiliteit is. Dit geeft tijd om aanvullend onderzoek te verrichten naar oorzaak en locatie, om dan zo nodig gerichte behandeling te kunnen starten.

25 De uitdaging voor de arts is het vaststellen van de oorzaak van de bloeding, de plaats van het bloedverlies en het controleren en behandelen van de bloeding alsmede eventuele onderliggende oorzaak.

### **Zoekstrategie**

30 Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse met relevante zoektermen verricht in de databases Medline (OVID), Embase en Cochrane, zie bijlage 2 zoekstrategie.

### **Samenvatting van de literatuur**

De literatuursearch leverde 284 referenties op.

35 Er werd geen literatuur gevonden over de houding van de patiënt, locale interventies in de luchtwegen of de rol van chirurgie. Er werd wel een aantal artikelen gevonden over het behandelen van eventuele stollingsafwijkingen met tranexaminezuur.

40 Drie artikelen evalueerden de behandeling met tranexaminezuur. Marquez-Martin et al., (2010) gebruikten tranexaminezuur bij 48 patiënten die niet gereageerd hadden op conventionele behandeling, zie tabel 6.1. De controlegroep bestond uit patiënten die wel op conventionele wijze behandeld werden. In deze studie werd een onderscheid gemaakt tussen iatrogene en niet-iatrogene oorzaken van bloedingen. Bij patiënten met niet-iatrogene bloedingen waren maligniteiten en bronchiectase de meest frequente oorzaken van haemoptysis. Bij deze

45 patiëntengroep was tranexaminezuur succesvol bij 11 patiënten (39%). Alle patiënten bij wie er een iatrogene oorzaak was, werden succesvol behandeld met tranexaminezuur. Geen van de patiënten leed aan trombotische bijwerkingen na tranexaminezuur toediening.



Er is zelfs casuïstiek dat tranexaminezuur endobronchiaal gegeven kan worden, waarbij 500 tot 1000 mg lokaal geïnstalleerd een oncontroleerbare bloeding (na spoelen met koud water, lokaal epinefrine) direct stopte (Solomonov et al., 2009).

- 5 Prutsky beschrijft een Cochrane review van twee RCTs die het gebruik van tranexaminezuur testen in vergelijking met een placebo (Prutsky et al., 2012). De ene RCT includeerde 30 patiënten op de eerste hulp waarvan voor 24 patiënten alle benodigde gegevens verzameld werden. De andere RCT includeerde 64 patiënten op een interne geneeskunde afdeling waarvan voor 46 patiënten alle benodigde gegevens verzameld waren. De gepoolde resultaten lieten een  
10 significante reductie in de bloedingstijd zien van patiënten die tranexaminezuur kregen, in vergelijking met patiënten die een placebo kregen, met een gewogen gemiddeld verschil in bloedingstijd van -19,5 uur (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) van -27 tot -12), maar met een aanzienlijke heterogeniteit ( $I^2=52\%$ ). Tranexaminezuur had geen invloed op het aantal heropnames zeven dagen na de start van de behandeling. Bijwerkingen door het  
15 werkingsmechanisme van dit medicijn werden niet gerapporteerd. Er was geen significant verschil in de incidentie van milde bijwerkingen tussen de groep die tranexaminezuur kreeg en de placebogroep (OR 3,13, 95% BI 0,80 to 12,24).

### Conclusie

<b>Niveau 3</b>	Het lijkt waarschijnlijk dat tranexaminezuur de bloedingstijd en mortaliteit vermindert bij haemoptoë.  <i>bronnen (Marquez-Martin et al., 2010; Prutsky et al., 2012)</i>
-----------------	--

20

### Overwegingen

#### *Algemene maatregelen*

Algemene maatregelen dienen zo spoedig mogelijk genomen te worden bij bekende diagnoses, bijvoorbeeld antibiotica bij pneumonieën of bronchiectasieën (de meest voorkomende oorzaken van haemoptoë), immuunsuppressieve therapie bij diffuse alveolaire haemorragie en de  
25 behandeling van bekende coagulopathieën. Natuurlijk dienen eventuele anticoagulantia waar mogelijk gestopt te worden en zo nodig gecoupeerd. Dit behoort tot de algemene expertise van longartsen en zal hier verder niet beschreven worden.

30

#### *Positionering van de patiënt*

In de literatuur is geen bewijs gevonden dat een bepaalde positie de kans op het optreden van respiratoire insufficiëntie of overlijden verkleint bij patiënten met haemoptoë. Het wordt echter wel aangeraden, in een aantal overzichtsartikelen (Lordan et al., 2003; Sakr et al., 2010; Hurt et al., 2012), om de patiënt op de aangedane zijde (indien bekend) te positioneren om aspiratie naar de niet-aangedane long te voorkomen.  
35

#### *Hoest onderdrukkende medicatie*

Hoest onderdrukkende medicatie wordt afgeraden omdat ze potentieel bloedretentie in de longen kunnen veroorzaken (Jean-Baptiste, 2005).  
40

#### *Xylometazoline*

Het wordt afgeraden om te vernevelen met xylometazoline bij de eerste opvang van een patiënt. Er is in de literatuur geen bewijs te vinden dat dit de kans op het optreden van respiratoire  
45 insufficiëntie of overlijden verkleint. Het vernevelen zelf kan mogelijk beangstigend zijn voor een

patiënt met haemoptoë. Tevens zou het kunnen leiden tot vertraging in het veiligstellen van de luchtweg en/of het initiëren van de definitieve behandeling.

#### *Tranexaminezuur*

5 Chang et al., (1996) en Graff (2001) vonden dat behandelingen met tranexaminezuur (Cyclocapron®) de mortaliteit kan verminderen bij de opvang van een patiënt met haemoptoë (Wong et al., 1996). Bij patiënten met een hemorrhagische shock als gevolg van trauma zijn er  
10 steeds meer aanwijzingen dat het gebruik van tranexaminezuur de mortaliteit vermindert. Er is nog onvoldoende bewijs dat dit ook geldt voor patiënten met matig-ernstige haemoptoë. De werkgroep is van mening dat het middel op basis van de mogelijk positieve effecten op de mortaliteit en lage kosten wel een plaats kan hebben in de behandeling van patiënten met haemoptoë. In het algemeen wordt een dosering van drie- of viermaal daags één gram oraal of intraveneus toegediend.

#### 15 *Desmopressine of terlipressine*

Breuer et al. (1989) en Ramon et al. (1989) vonden in kleine groepen een licht positief effect van deze middelen op het stoppen van de bloeding, zonder aantoonbaar effect op de overleving. Naar de mening van de werkgroep hebben deze middelen echter geen plaats bij de behandeling van matig-ernstige haemoptoë, in verband met de mogelijke bijwerkingen.

20

#### *Endobronchiale behandeling*

Door middel van bronchoscopie kan bij haemoptoë vaak adequate primaire controle van de bloeding worden verkregen. Hierdoor kan een patiënt gestabiliseerd worden om tot een definitieve behandeling over te gaan.

25

#### *Flexibele bronchoscoop*

Een flexibele bronchoscopie is een eenvoudige, snel te verrichten interventie, waarbij de periferie goed te visualiseren is. Het is de meest efficiënte manier om luchtwegen schoon te maken van secreties en bloed (Sakr et al., 2010). De bronchoscoop kan eventueel een aantal (drie tot vijf) minuten gewedged worden in het aangedane segment en geeft de mogelijkheid tot installatie van vasoactieve geneesmiddelen, zoals epinefrine (1:20.000) of gekoelde fysiologische zoutoplossing ('koud zout') (NaCl 0.9%) (Conlan et al., 1980) op een geïdentificeerd punt van bloeding. Dit lijkt effectief in milde tot matige haemoptoë. De effectiviteit bij massale bloeding is twijfelachtig (Cahill et al., 1994; Dweik et al., 1999). Bij de aanwezigheid van een 'afsluitend' stolsel in de acute fase wordt geadviseerd dit te laten zitten, indien dit de ventilatie niet bedreigt (Sakr et al., 2010).

Evacuatie van bloed en stolsel is vaak moeizaam middels flexibele bronchoscopie, met name bij profuse bloeding. Daarom is het aan te bevelen om bij matig-ernstige haemoptoë een flexibele bronchoscoop met therapeutisch werkkanaal te gebruiken (2.8 tot 3.2mm).

40

#### *Starre bronchoscopie*

Het voordeel van een starre bronchoscoop is het ruimere werkkanaal, met betere mogelijkheden tot het verwijderen van bloed en stolsels. Het is niet goed mogelijk om de periferie te visualiseren met de starre scoop, maar zeker wanneer de patiënt beademd wordt via de starre scoop, kan een flexibele bronchoscopie worden verricht via de starre scoop. Een starre bronchoscopie wordt in de reviews wel aanbevolen bij "massive bleeding", omdat het erg efficiënt is om de luchtweg open te houden en ventilatie veilig te stellen. Ook kan via de starre scoop eventueel een ballon tamponade worden verricht. Zoals echter al eerder opgemerkt in deze richtlijn, worden starre bronchoscopieën nauwelijks meer verricht door longartsen. Alleen

in gespecialiseerde centra is nog expertise op het gebied van de starre bronchoscopie aanwezig, zoals ook al werd geconstateerd door Sakr et al. (2010).

5 Bij een bronchoscopisch zichtbare bron van de bloeding is er de mogelijkheid om endobronchiale interventies te plegen, zoals electro-cauterisatie, laser- of argonplasma coagulatie (Sakr et al., 2010). Tenslotte is er casuïstiek met stent plaatsingen (Brandes et al., 2008) of luchtweg blokkade met een silicone klep (Dutau et al., 2006). Dit soort interventies kan zowel met de flexibele als de starre scoop of met een combinatie van star en flexibel worden verricht. Starre bronchoscopie met eventuele interventies kunnen echter alleen door daarin ervaren 10 artsen, in gespecialiseerde centra uitgevoerd worden (Sakr et al., 2010).

### *Spoed chirurgie*

Acute chirurgische interventie voor het behandelen van haemoptoë wordt door het beschikbaar komen van effectieve alternatieve behandeltechnieken (embolisatie) bijna nooit meer verricht, 15 mede wegens een zeer hoge mortaliteit van 1 tot 50% (Amirana et al., 1968; Sehat et al., 1978; Corey et al., 1987). Ook is chirurgie vaak geen optie wegens te slechte algehele conditie, slechte longfunctie of bilaterale problematiek.

Chirurgie kan wel de keuze van behandeling zijn in geval van traumata (ruptuur van vaten) of lekkende (aorta) aneurysmata, al wordt in die situaties steeds vaker gebruik gemaakt van 20 stentplaatsing (buiten de scoop van deze richtlijn). Bij gelokaliseerde afwijkingen en na falen van bronchialis embolisatie heeft chirurgie eventueel nog een rol bij cysten, adenomen en therapie resistente tuberculomen of aspergillomen.

### **Aanbevelingen**

25 Positioneer de patiënt op de aangedane zijde (indien bekend) om overloop naar de niet-aangedane long te voorkomen.

Overweeg behandeling met tranexaminezuur drie- of viermaal daags één gram intraveneus of 30 oraal.

Zie af van vernevelen met xylometazoline bij de eerste opvang van een patiënt met matig-ernstige haemoptoë.

Gebruik voor een therapeutische bronchoscopie een scoop met een ruim werkkanaal. Overweeg lokale toediening van gekoelde fysiologische zoutoplossing ('koud zout'), 35 tranexaminezuur of vasoactieve middelen zoals epinefrine.

### **Literatuur**

- 30 - Amirana, M., Frater, R., Tirschwell, P., Janis, M., Bloomberg, A., State, D. (1968). An aggressive surgical approach to significant hemoptysis in patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*, 97 (2), 187-92.
- Brandes, J.C., Schmidt, E., Yung, R.J. (2008). Occlusive endobronchial stent placement as a novel management approach to massive hemoptysis from lung cancer. *Thorac Oncol*, 3 (9), 1071-2.
- 35 - Breuer, H.W., Charchut, S., Worth, H., Trampisch, H.J., Glänzer, K. (1989). Endobronchial versus intravenous application of the vasopressin derivative glypressin during diagnostic bronchoscopy. *Eur. Respir. J*, 2 (3), 225-228.
- Cahill, B.C., Ingbar, D.H. (1994). Massive hemoptysis. Assessment and management. *Clin Chest Med*, 15 (1), 147-67.
- Chang, A.B., Ditchfield, M., Robinson, P.J., Robertson, C.F. (1996). Major hemoptysis in a child with cystic fibrosis from multiple aberrant bronchial arteries treated with tranexamic acid. *Pediatr Pulmonol*, 22 (6), 416-20.
- 40 - Conlan, A.A., Hurwitz, S.S. (1980). Management of massive haemoptysis with the rigid bronchoscope and cold saline lavage. *Thorax*, 35 (12), 901-4.
- Corey, R., Hla, K.M. (1987). Major and massive hemoptysis: reassessment of conservative management. *Am J Med Sci*, 294 (5), 301-309.

- Dutau, H., Palot, A., Haas, A., Decamps, I., Durieux, O. (2006). Endobronchial embolization with a silicone spigot as a temporary treatment for massive hemoptysis: a new bronchoscopic approach of the disease. *Respiration*, 73 (6), 830-2.
- Dweik, R.A., Stoller, J.K. (1999). Role of bronchoscopy in massive hemoptysis. *Clin Chest Med*, 20 (1), 89-105.
- 5 - Graff, G.R.(2001). Treatment of recurrent severe hemoptysis in cystic fibrosis with tranexamic acid. *Respiration*, 68 (1), 91-4.
- Hurt, K., Bilton, D (2012). Haemoptysis: diagnosis and treatment. *Acute Med*, 11 (1), 39-45.
- Jean-Baptiste, E. (2005). Management of hemoptysis in the emergency department. *Hospital Physician*, 28 (5), 53-59.
- Lordan, J.L., Gascoigne, A., Corris, P.A. (2003). The pulmonary physician in critical care c Illustrative case 7: Assessment and management of massive haemoptysis. *Thorax*, 58, 814-819.
- 10 - Marquez-Martin, E., Vergara, D.G., Martin-Juan, J., Flacon, A.R., Lopez-Campos, J.L., Rodriguez-Panadero, F. (2010). Endobronchial administration of tranexamic acid for controlling pulmonary bleeding. A pilot study. *J Bronchol Intervent Pulmonol*, 17, 122-125.
- Prustky, G., Domecq, J.P., Salazar, C.A., Accinelli, R. (2012). Antifibrinolytic therapy to reduce haemoptysis from any cause. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, 1-17.
- 15 - Ramon P, Wallaert B, Derollez M, D'Odemont JP, Tonnel AB. (1989). [Treatment of severe hemoptysis with terlipressin. Study of the efficacy and tolerance of this product]. [Article in French]. *Rev Mal Respir*, 6(4), 365-368.
- Sakr, L., Dutau, H. (2010). Massive hemoptysis: An update on the role of bronchoscopy in diagnosis and management. *Respiration*, 80, 38-58.
- Sehat, S., Oreizie, M., Moinedine, K. (1978). Massive pulmonary hemorrhage (surgical approach as choice of treatment). *Ann. Thorac. Surg*, 25, 12-15.
- 20 - Solomonov, A., Fruchter, O., Zuckerman, T., Brenner, B., Yigla, M. (2009). Pulmonary hemorrhage: A novel mode of therapy. *Respir Med.*, 103 (8), 1196-200.
- Wong, L.T., Lillquist, Y.P., Culham, G., DeJong, B.P., Davidson, A.G. (1996). Treatment of recurrent hemoptysis in a child with cystic fibrosis by repeated bronchial artery embolizations and long-term tranexamic acid. *Pediatr Pulmonol.*, 22 (4), 275-9.
- 25

**Tabel 6.1 Evidence tabel 'Niet-radiologische behandeling matig-ernstige haemoptoë met tranexaminezuur '**

Research question:

Wat zijn de mogelijkheden voor behandeling die moeten worden ingezet bij massale haemoptoë?

5

A) Met betrekking tot het veiligstellen van de luchtweg

B) Met betrekking tot het stabiliseren van de circulatie en de stolling

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
MarquezMartin, 2010	<p>Type of study: trial</p> <p>Setting: bronchoscopy unit</p> <p>Country: Spain</p> <p>Source of funding: unknown</p>	<p>Inclusion criteria: Consecutive patients presenting with moderate hemoptysis to the bronchoscopy unit. Patients were included in the iatrogenic group or noniatrogenic group.</p> <p>Exclusion criteria: Patients with spontaneous life-threatening hemoptysis (defined as more than 100 to 150 mL/h in patients with normal respiratory function tests or more than 50 mL/h in patients with known chronic respiratory failure) were excluded.</p>	<p>Describe intervention (treatment/procedure/test):</p> <p>Endobronchial administration of tranexamic acid (TA) was attempted in patients who did not respond to ice-cold saline or adrenaline before proceeding with further interventions (balloon occlusion or embolization).</p> <p>The TA solution was prepared by diluting 500 mg of TA into 15 mL of saline solution. TA was instilled for 20 to 30 seconds through the instrument channel directly onto the bleeding lesion or selectively in the bleeding bronchus. Effective application of TA resulted in the formation of a fibrin clot clearly visible through the bronchoscope. A Fogarty balloon was used as a bronchial obstructing device to stop the bleeding if the earlier procedure was not useful.</p>	<p>Describe control (treatment/procedure/test):</p> <p>Patients were initially treated according to the recommendations of the Spanish National Guidelines modified with an algorithm including endobronchial tranexamic acid (TA) as a possible therapeutic agent. Briefly, control of pulmonary bleeding was initially attempted using ice-cold saline (application of frozen saline solution to elicit a local vasoconstrictor mechanism) or by application of adrenaline. Adrenaline was not given to patients with a history of recent myocardial infarction, tachyarrhythmia, or stroke.</p>	<p>Endpoint of follow-up: cessation of bleeding as assessed under direct vision through the bronchoscope. The procedure was repeated three times consecutively during 4 and half minutes before failure was diagnosed. Failures were treated by placement of a Fogarty balloon.</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? none</p> <p>Intervention group: N (%):</p> <p>Control group: N (%):</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described? -</p> <p>Significant differences between groups? It is not possible to calculate these differences with the current study design</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>48 patients were treated with endobronchial TA. The causes of bleeding were divided into iatrogenic (n=28) and non-iatrogenic (n=20). Among patients with noniatrogenic bleeding, malignancies (11 patients) and bronchiectasis (10 patients) were the most frequent causes of hemoptysis. In this patient group, endobronchial TA successfully controlled the bleeding in 11 subjects (39.2%). Nonresponders to endobronchial TA suffered more frequently from bronchiectasis (58.3% vs 18.8%, P=0.039) and less frequently from malignancies (16.7% vs 56.3%, P=0.040) as compared with responders. All patients with iatrogenic bleeding were treated successfully with endobronchial TA. No subject in either of the patient groups suffered from thrombotic events</p>	<p>Patients were included in the iatrogenic group in the presence of iatrogenic bleeding due to diagnostic bronchoscopy (regardless of the amount of bleeding, if they still kept bleeding when 100mL of cold saline or 5 mg of adrenaline during 1 and a half minute) or in the noniatrogenic group if presenting with spontaneous bronchial bleeding (defined as more than 200 mL/24h).</p> <p>Moderate hemoptysis was defined as bleeding of 50 to 100mL/h in patients with normal respiratory function tests or 25 to 50 mL/h in patients with known chronic respiratory failure.</p>

		<p>N=48</p> <p>Mean age ± SD: 64 ± 13</p> <p>Sex:77 % M / 23 % F</p> <p>Other important characteristics:-</p>				<p>related to endobronchial TA administration. In some patients, clot formation was evident as a clear mass in the bronchial lumen. However, clots did not interfere with ventilation and none of the subjects required endoscopic fragmentation of blood clots.</p>	
Prutsky, 2012	<p>Type of study: Cochrane review of 2 RCTs</p> <p>Setting: emergency room and department of internal medicine</p> <p>Country: Peru</p> <p>Source of funding: unknown</p>	<p>Inclusion criteria: We included RCTs designed to evaluate the effectiveness and safety of antifibrinolytic agents in reducing haemoptysis in adult and paediatric patients of both genders presenting with haemoptysis of any etiology and severity. The intervention of interest was the administration of antifibrinolytic agents compared with placebo or no treatment.</p> <p>Exclusion criteria:</p> <p>N=24+64</p> <p>Mean age ± SD:</p> <p>Sex: % M / % F</p>	<p>Describe intervention (treatment/procedure/test):</p> <p>Ruiz 1994 (Double blind randomized clinical trial performed in Peru). 30 inpatients from the emergency room presenting with haemoptysis secondary to tuberculosis. 24 participants included in final data Interventions were: 1. Intravenous TA 1g tid over 3 days 2. Placebo</p> <p>Tscheikuna, 2002 (double blind RCT performed in Thailand) 64 in- and outpatients presenting with haemoptysis of varying etiologies who were treated in the department of Internal Medicine, Siriraj Hospital, Thailand. 46 participants were included in the final analysis. Interventions were: 1. TA 500mg orally tid for seven days or until haemoptysis was resolved 2. Placebo</p>	<p>Describe control (treatment/procedure/test):</p> <p>placebo</p>	<p>Endpoint of follow-up:</p> <p>-</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>Pooled together, results demonstrated a significant reduction in bleeding time between patients receiving TA and patients receiving placebo with a weighted mean difference (WMD) of -19.47 (95% CI -26.90 to -12.03 hours), but with high heterogeneity (<math>I^2 = 52\%</math>). TA did not affect remission of haemoptysis evaluated at seven days after the start of treatment. Adverse effects caused by the drug's mechanism of action were not reported. There was no significant difference in the incidence of mild side effects between active and placebo groups (OR 3.13, 95% CI 0.80 to 12.24).</p>	

SD= standard deviation, M=Males, F=females, TA=tranexamic acid, 95%CI, 95 % confidence interval, OR=Odds ratio

## Hoofdstuk 7 Diagnostiek en behandeling massale haemoptoë

### Uitgangsvragen

5 Wat te doen aan diagnostiek en behandeling bij de eerste opvang van een patiënt met massale haemoptoë?

#### *Met als deelvragen:*

- Hoe dienen de luchtwegen veilig te worden gesteld?
- Hoe dient de circulatie te worden gestabiliseerd?
- 10 – Welke diagnostiek dient te worden verricht in geval van massale haemoptoë?
- Wat is de toegevoegde waarde van een bronchoscopie?
- Welke niet-radiologische behandelmogelijkheden bestaan er voor de patiënt met massale haemoptoë?

### 15 Inleiding

Voor de patiënt met massale haemoptoë gelden als belangrijkste uitkomstmaten het optreden van respiratoire insufficiëntie, het optreden van hemorrhagische shock of overlijden. De diagnostiek en de behandeling van massale haemoptoë is daarom een spoedeisende situatie waarin er vaak vrij snel een aantal beslissingen moeten worden genomen over de te nemen eerste stappen met betrekking tot behandeling en diagnostiek. Om in een voorkomende situatie doeltreffend te kunnen functioneren is het van belang op de hoogte te zijn van de interventies die de patiënt op dat moment mogelijk kunnen stabiliseren in afwachting op de definitieve behandeling. De mogelijkheid voor het verrichten van diagnostiek bij een patiënt met massale haemoptoë wordt vooral bepaald door de instabiliteit van de patiënt. Bij elke diagnostische stap moet nadrukkelijk overwogen worden of de patiënt stabiel genoeg is en of er reden is voor een acute interventie/behandeling. Een overzicht van de diagnostische modaliteiten staat in het hoofdstuk diagnostiek van milde en matig ernstige haemoptoë.

30 Met betrekking tot het veiligstellen van de luchtweg is in deze richtlijn specifiek gekeken naar de volgende mogelijke interventies bij de eerste opvang van een patiënt met massale haemoptoë:

- positionering van de patiënt;
- gebruik van xylomethazoline;
- selectieve intubatie;
- dubbel lumen intubatie.

35

Naast het veiligstellen van de luchtwegen is het stabiliseren van de circulatie en het opsporen en behandelen van eventuele stollingsafwijkingen het tweede primaire doel bij de eerste opvang van patiënten met massale haemoptoë. In geval van hemorrhagische shock en/of de aanwezigheid van stollingsstoornissen is het van groot belang dit snel en adequaat te

40 onderkennen en te behandelen. In dit kader is in deze richtlijn specifiek gekeken naar de volgende deelonderwerpen:

- gebruik van tranexaminezuur;
- gebruik van vasopressine.

Voor overige aanbevelingen ten aanzien van veiligstellen circulatie en/of behandeling stolling wordt verwezen naar de vigerende richtlijn bloedtransfusie (CBO /Sanquin, 2011).

45

## Zoekstrategie

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht met relevante zoektermen in de databases Medline (OVID), Embase en Cochrane, zie bijlage 2 zoekstrategie.

5

Studies die voldeden aan de volgende selectiecriteria zijn opgenomen in de samenvatting van de literatuur: Betreft origineel vergelijkend onderzoek naar de diagnostiek of behandeling van haemoptoë uitgevoerd in Europa, Noord-Amerika, Turkije of Israël en betreft massale haemoptoë.

10 De overige landen worden, gezien de kans op tuberculose als oorzaak van de haemoptoë, buiten beschouwing gelaten. Onderzoek van voor 2006 wordt voor CT-scans geëxcludeerd, gezien de snelle ontwikkelingen van de CT-scan.

15 De literatuurzoekactie met betrekking tot diagnostiek leverde 240 referenties op. Daarvan konden slechts twee referenties worden geïncludeerd. De literatuursearch met betrekking tot niet-radiologische behandeling leverde 457 abstracts op, waarvan er slechts drie artikelen overbleven. De overige artikelen vielen af, omdat het reviews betrof die niet op een systematische wijze geschreven waren of het betrof geen origineel onderzoek.

## 20 Samenvatting van de literatuur

Er werd geen literatuur gevonden over het veiligstellen van de luchtweg en stabiliseren van de circulatie. Er werd wel een aantal artikelen gevonden over het behandelen van eventuele stollingsafwijkingen met tranexaminezuur en over het diagnosticeren van de oorzaak van haemoptoë met de MDCT-scan.

25

Drie artikelen beschreven behandeling met tranexaminezuur. Marquez-Martin et al., (2010) gebruikten tranexaminezuur bij 48 patiënten die niet gereageerd op de conventionele behandeling, zie tabel 7.1. De controlegroep bestond uit patiënten die wel op conventionele wijze behandeld werden. In deze studie werd een onderscheid gemaakt tussen iatrogene en niet-iatrogene oorzaken van bloedingen. Bij patiënten met niet-iatrogene bloedingen waren maligniteiten en bronchiectase de meest frequente oorzaken van haemoptysis. Bij deze patiëntengroep was tranexaminezuur succesvol bij 11 patiënten (39%). Alle patiënten bij wie er een iatrogene oorzaak was, werden succesvol behandeld met tranexaminezuur. Geen van de patiënten leed aan trombotische bijwerkingen na tranexaminezuur toediening.

30 Morrison et al., (2012) beschreven het effect van tranexaminezuur in een militaire setting. Retrospectief werden de gegevens geanalyseerd van patiënten die behandeld waren met tranexaminezuur. In totaal werden 293 patiënten met tranexaminezuur behandeld en vormden 603 patiënten die niet met tranexaminezuur waren behandeld, de controlegroep. Uit deze studie bleek dat de mortaliteit van de groep die met tranexaminezuur was behandeld lager was dan van de controlegroep, ondanks ernstigere verwondingen. Een commentaar op dit artikel (Inaba, 2012), gaf aan dat de timing van de behandeling (belangrijk voor de werkzaamheid), helaas niet geanalyseerd was in dit artikel.

35 Prutsky beschrijft een Cochrane review van twee RCTs die het gebruik van tranexaminezuur testen in vergelijking met een placebo (Prutsky et al., 2012). De ene RCT includeerde 30 patiënten op de eerste hulp waarvan voor 24 patiënten alle gegevens compleet verzameld werden. De andere RCT includeerde 64 patiënten op een interne geneeskunde afdeling waarvan voor 46 patiënten alle gegevens compleet verzameld waren. De gepoolde resultaten lieten een significante reductie in de bloedingstijd zien tussen patiënten die tranexaminezuur kregen en patiënten die een placebo kregen met een gewogen gemiddeld verschil van -19.47 (95%

45



betrouwbaarheidsinterval (BI) van -26.9 tot -12.03 uur), maar met een aanzienlijke heterogeniteit ( $I^2=52\%$ ). Tranexaminezuur had geen invloed op het aantal heropnames zeven dagen na de start van de behandeling. Bijwerkingen door het werkingsmechanisme van dit medicijn werden niet gerapporteerd. Er was geen significant verschil in de incidentie van milde bijwerkingen tussen de groep die tranexaminezuur kreeg en de placebogroep (OR 3,13, 95% BI 0,80 to 12,24).

Op grond van de literatuur kan geen conclusie worden getrokken m.b.t. positionering van de patiënt, gebruik van xylomethazoline, selectieve intubatie, dubbel lumen intubatie, of behandeling met vasopressine.

### Conclusie

<b>Niveau 3</b>	Het lijkt waarschijnlijk dat tranexaminezuur de bloedingstijd en mortaliteit vermindert bij haemoptoë.  <i>bronnen (Marquez-Martin et al., 2010; Morrison et al., 2012, Prutsky et al., 2012)</i>
-----------------	---

Hartmann et al., (2007) onderzochten MDCT angiografie op de mogelijkheid tot het identificeren van ectopische bronchiale arterieën. Controle vond plaats met conventionele angiografie. Het onderzoek vond retrospectief plaats bij 214 patiënten (waarvan 30% ernstige haemoptoë) die voorafgaand aan hun behandeling MDCT angiografie ondergingen. Bij 36% bleek een afwijkende vaatvoorziening zichtbaar op de MDCT, welke mogelijk van belang kan zijn voor de embolisatie.

De studie van Khalil et al., (2008) onderzocht de waarde van MDCT angiografie voor het identificeren van een oorzaak in de pulmonaal arteriën. De geïdentificeerde oorzaak werd gecontroleerd door een combinatie van MDCT angiografie, pulmonalis angiografie, histologie (als beschikbaar) en de uiteindelijke diagnose. Er werden 189 patiënten geïncludeerd met alleen ernstige haemoptoë (niet gedefinieerd). Bij 13 van de 189 patiënten (6,9%) was de haemoptoë van pulmonaire arteriële origine, bij deze patiënten ten gevolge van actieve TBC, aspergillose of een maligniteit.

Er kan geen conclusie getrokken worden over de diagnostische waarde van de X-thorax, CT-scan, bronchoscopie of een combinatie hiervan bij massale haemoptoë, aangezien er geen vergelijkende studies werden gevonden.

### Overwegingen

#### *Ten aanzien van acute opvang en behandeling:*

Bij de opvang van patiënten met massale haemoptoë zijn de eerste twee prioriteiten het veiligstellen van de luchtwegen en het opsporen en behandelen van de eventueel aanwezige hemorrhagische shock en/of stollingsstoornissen.

#### *Veiligstellen van de luchtwegen:*

Voor het veiligstellen van de luchtweg zijn er een aantal technieken bekend ten aanzien van endotracheale intubatie, te weten normale (enkellumen) endotracheale intubatie, dubbellumen intubatie en selectieve intubatie van een van beide hoofdbronchi. Er zijn geen studies bekend waarin de verschillende alternatieven met elkaar zijn vergeleken bij patiënten met massale haemoptoë. De keuze tussen de alternatieven zal vooral afhankelijk zijn van de expertise van de anesthesioloog en van een aantal specifieke eigenschappen van de patiënt in kwestie. Om deze reden is in deze richtlijn geen aanbeveling gedaan ten aanzien van een eventueel preferentiële wijze van intubatie. De werkgroep heeft een voorkeur voor een tube met ruim lumen (voor bronchoscopie), eventueel in combinatie met ballon tamponade.

*Behandelen van eventuele aanwezige hemorrhagische shock en/of stollingsstoornissen:*

5 Ten aanzien van het behandelen van een eventueel aanwezige hemorrhagische shock en/of stollingstoornissen wordt verwezen naar de vigerende transfusierichtlijnen (Landelijke gebruikersraad Sanquin bloedvoorziening, 2011). Ook de wijze van correctie van stollingsstoornissen als eventueel gevolg van het (massale) bloedverlies, maakt geen onderdeel uit van deze richtlijn.

*Positionering van patiënten:*

10 Met betrekking tot positionering van de patiënt met massale haemoptoë is in de literatuur geen overtuigend bewijs gevonden dat een bepaalde positie de kans op het optreden van respiratoire insufficiëntie of overlijden verkleind. In een aantal review artikelen (Lordan et al., 2003; Sakr et al., 2010) werd het positioneren op de aangedane zijde echter wel als een van de eerste interventies benoemd met het idee dat dit aspiratie naar de aangedane long zou kunnen  
15 voorkomen.

*Vernevelen met xylometazoline:*

20 Met betrekking tot het vernevelen met xylometazoline bij de eerste opvang van een patiënt met massale haemoptoë, is in de literatuur geen bewijs gevonden dat dit de kans op het optreden van respiratoire insufficiëntie of overlijden verkleind. Het vernevelen zelf kan mogelijk beangstigend zijn voor een patiënt met massale haemoptoë. Tevens zou het kunnen leiden tot vertraging in het veiligstellen van de luchtweg en/of het initiëren van de definitieve behandeling.

*Gebruik van tranexaminezuur:*

25 Met betrekking tot het gebruik van tranexaminezuur bij de opvang van een patiënt met massale haemoptoë, lijkt het toedienen hiervan mogelijk de mortaliteit te kunnen verminderen. Chang en Graff vonden dat behandelingen met tranexaminezuur (Cyclocapron®) de mortaliteit kan verminderen bij de opvang van een patiënt met haemoptoë (Wong et al., 1996; Chang et al., 1996, Graff, 2001). Bij patiënten met een hemorrhagische shock als gevolg van trauma, zijn er  
30 steeds meer aanwijzingen dat het gebruik van tranexaminezuur de mortaliteit vermindert. Op basis van de mogelijk positieve effecten op de mortaliteit en lage kosten zonder aanwijzingen voor ernstige bijwerkingen, kan het gebruik van tranexaminezuur een plaats hebben in de behandeling van patiënten met massale haemoptoë.

*Desmopressine, of terlipressine*

35 Breuer et al. (1989) en Ramon et al. (1989) vonden in kleine groepen een licht positief effect van deze middelen op het stoppen van de bloeding, zonder aantoonbaar effect op de overleving. Naar de mening van de werkgroep zijn wel situaties te bedenken, waarin behandeling met desmopressine of terlipressine valt te overwegen in geval van massale (levensbedreigende)  
40 haemoptoë, ondanks potentieel ernstige bijwerkingen.

*Ten aanzien van diagnostiek:*

45 Uitgangspunt bij het verrichten van diagnostiek bij een patiënt met massale haemoptoë is het snel opsporen van een behandelbare oorzaak. Bij elke diagnostische stap moet nadrukkelijk overwogen worden of de patiënt stabiel genoeg is en of er reden is voor een acute interventie/behandeling. Bij presentatie van een dergelijke calamiteit moeten de lokaal geldende spoedprotocollen voor de instabiele patiënt uitgevoerd worden (zie ook hoofdstuk behandeling massale haemoptoë).

50

*Laboratoriumonderzoek n de acute fase:*

Algemeen laboratoriumonderzoek, inclusief compleet bloedbeeld, infectieparameters, elektrolyten, nierfunctie met ureum, D-dimeertest op indicatie, arterieel bloedgas, bloedgroep met kruisserum en stollingsonderzoek.

5

*X-thorax:*

Een X-thorax is snel te maken en geeft in ongeveer een derde van de gevallen al informatie over de mogelijke oorzaak en plaats van de bloeding.

10 *CT-thorax:*

Over de toegevoegde waarde van een CT-thorax in het kader van diagnostiek van haemoptoë, bestaat in de meeste literatuur weinig twijfel (zie hoofdstuk diagnostiek milde haemoptoë voor achtergrondinformatie). Bij massale haemoptoë is de belangrijkste overweging of er direct noodzaak is voor een acute interventie bij een instabiele patiënt of dat er nog tijd is om eerst een CT-thorax te vervaardigen. Op basis van de spaarzame referenties lijkt het maken van een CT-thorax van aanvullende waarde voor de daarna uit te voeren behandeling of embolisatie.

15

*Bronchoscopie (zie ook hoofdstuk 4 en 5):*

Bronchoscopie geeft informatie over de kant van de bloeding in 73 tot 93% van de gevallen, die van belang kan zijn voor de eventuele embolisatie. In een klein aantal van de gevallen (<10%) zal via de bronchoscoop de oorzaak van de bloeding kunnen worden vastgesteld (Revel et al., 2002; Khalil et al., 2008). In ervaren handen en afhankelijk van de oorzaak, de lokale logistiek en voorzieningen is het mogelijk om de bloeding bronchoscopisch te behandelen (en overtollig bloed kan dan worden weggezogen). Bij een patiënt met massale haemoptoë zal een bronchoscopie vaak alleen maar goed uitvoerbaar zijn als de patiënt geïntubeerd is.

20

25

**Aanbevelingen**

Stabiliseer de patiënt volgens “ABCDE” benadering, zie hoofdstuk 5 en flowchart ‘Diagnostiek en behandeling van massale haemoptoë’.

Positioneer tijdens de eerste opvang patiënten met massale haemoptoë op de aangedane zijde (indien bekend), in afwachting van het veiligstellen van de luchtwegen middels intubatie of bronchoscopie of radiologische interventie.

Er kan geen aanbeveling worden gegeven met betrekking tot de wijze van endotracheale intubatie bij patiënten met massale haemoptoë.

30

Zie af van vernevelen met xylometazoline bij de eerste opvang van een patiënt met massale haemoptoë.

Overweeg toediening van intraveneus tranexaminezuur drie- of viermaal daags één gram bij patiënten met massale haemoptoë en tekenen van een hemorrhagische shock.

**Diagnostiek:**

- indien de klinische conditie van de patiënt dat toelaat: maak een CT-thorax;
- verricht na de CT-thorax nog een bronchoscopie (zowel voor diagnostiek, als behandeling; zie hoofdstuk 5) afhankelijk van de conditie van patiënt en uitkomst van de CT-thorax;
- verricht een bronchoscopie als de patiënt geïntubeerd is (voor diagnostiek en behandeling).

Overweeg om tijdens bronchoscopie bij patiënten met massale haemoptoë waarbij geen focus wordt gevonden (maar er nog wel actieve bloeding is), of waarbij endobronchiale toediening van ijswater en/of adrenaline geen effect heeft, tranexaminezuur endobronchiaal toe te dienen.

Stabiliseer patiënten met massale haemoptoë voordat ze naar de angiokamer gaan voor embolisatie.

### Literatuur

- 5 - Breuer, H.W., Charchut, S., Worth, H., Trampisch, H.J., Glänzer, K. (1989). Endobronchial versus intravenous application of the vasopressin derivative glypressin during diagnostic bronchoscopy. *Eur. Respir. J.*, 2 (3), 225-228.
- CBO op initiatief van Landelijke gebruikersraad Sanquin Bloedvoorziening. (2011). Richtlijn Bloedtransfusie.
- Chang, A.B., Ditchfield, M., Robinson, P.J., Robertson, C.F. (1996). Major hemoptysis in a child with cystic fibrosis from multiple aberrant bronchial arteries treated with tranexamic acid. *Pediatr Pulmonol.*, 22 (6), 416-20.
- 10 - Graff, G.R. (2001). Treatment of recurrent severe hemoptysis in cystic fibrosis with tranexamic acid. *Respiration*, 68 (1), 91-4.
- Hartmann, I.J., Remy-Jardin, M., Menchini, L., Teisseire, A., Khalil, C., Remy, J. (2007). Ectopic origin of bronchial arteries: assessment with multidetector helical CT angiography. *European Radiology*, 17 (8), 1943-53.
- Inaba, K. (2012). Antifibrinolytics in trauma patients: does it MATTER? *Arch Surg*, 147 (2), 119.
- 15 - Khalil, A., Parrot, A., Nedelcu, C., Fartoukh, M., Marsault, C., Carette, M.F. (2008). Severe hemoptysis of pulmonary arterial origin: signs and role of multidetector row CT angiography. *Chest*, 133 (1), 212-9.
- Lordan, J.L., Gascoigne, A., Corris, P.A. (2003). The pulmonary physician in critical care c Illustrative case 7: Assessment and management of massive haemoptysis. *Thorax*, 58, 814-819.
- Marquez-Martin, E., Vergara, D.G., Martin-Juan, J., Flacon, A.R., Lopez-Campos, J.L., Rodriguez-Panadero, F. (2010). Endobronchial administration of tranexamic acid for controlling pulmonary bleeding. A pilot study. *J Bronchol Intervent Pulmonol*, 17, 122-125.
- 20 - Morrison, J.J., Dubose, J.J., Rasmussen, T.E., Midwinter, M.J. (2012). Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation (MATTERs) Study. *Arch Surg.*, 147 (2), 113-119.
- Prustky, G., Domecq, J.P., Salazar, C.A., Accinelli, R. (2012). Antifibrinolytic therapy to reduce haemoptysis from any cause. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, 1-17.
- 25 - Ramon P, Wallaert B, Derollez M, D'Odemont JP, Tonnel AB. (1989). [Treatment of severe hemoptysis with terlipressin. Study of the efficacy and tolerance of this product]. [Article in French]. *Rev Mal Respir*, 6(4), 365-368.
- Revel, M.P., Fournier, L.S., Hennebicque, A.S., Cuenod, C.A., Meyer, G., Reynaud, P., Frija, G. (2002). Can CT replace bronchoscopy in the detection of the site and cause of bleeding in patients with large or massive hemoptysis? *Am J Roentgenol.*, 179 (5), 1217-24.
- 30 - Sakr, L., Dutau, H. (2010). Massive hemoptysis: An update on the role of bronchoscopy in diagnosis and management. *Respiration*, 80, 38-58.
- Wong, L.T., Lillquist, Y.P., Culham, G., DeJong, B.P., Davidson, A.G. (1996). Treatment of recurrent hemoptysis in a child with cystic fibrosis by repeated bronchial artery embolizations and long-term tranexamic acid. *Pediatr Pulmonol.*, 22 (4), 275-9.

35

Tabel 7.1 Evidence tabel 'Diagnostiek en behandeling massale haemoptoë met tranexaminezuur'

Research question:

Wat zijn de mogelijkheden voor behandeling die moeten worden ingezet bij massale haemoptoë?

5

A) Met betrekking tot het veiligstellen van de luchtweg

B) Met betrekking tot het stabiliseren van de circulatie en de stolling

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
MarquezMartin, 2010	<p>Type of study: trial</p> <p>Setting: bronchoscopy unit</p> <p>Country: Spain</p> <p>Source of funding: unknown</p>	<p>Inclusion criteria: Consecutive patients presenting with moderate hemoptysis to the bronchoscopy unit. Patients were included in the iatrogenic group or noniatrogenic group.</p> <p>Exclusion criteria: Patients with spontaneous life-threatening hemoptysis (defined as more than 100 to 150 mL/h in patients with normal respiratory function tests or more than 50 mL/h in patients with known chronic respiratory failure) were excluded.</p>	<p>Describe intervention (treatment/procedure/test):</p> <p>Endobronchial administration of tranexamic acid (TA) was attempted in patients who did not respond to ice-cold saline or adrenaline before proceeding with further interventions (balloon occlusion or embolization).</p> <p>The TA solution was prepared by diluting 500 mg of TA into 15 mL of saline solution. TA was instilled for 20 to 30 seconds through the instrument channel directly onto the bleeding lesion or selectively in the bleeding bronchus. Effective application of TA resulted in the formation of a fibrin clot clearly visible through the bronchoscope. A Fogarty balloon was used as a bronchial obstructing device to stop the bleeding if the earlier procedure was not useful.</p>	<p>Describe control (treatment/procedure/test):</p> <p>Patients were initially treated according to the recommendations of the Spanish National Guidelines modified with an algorithm including endobronchial tranexamic acid (TA) as a possible therapeutic agent. Briefly, control of pulmonary bleeding was initially attempted using ice-cold saline (application of frozen saline solution to elicit a local vasoconstrictor mechanism) or by application of adrenaline. Adrenaline was not given to patients with a history of recent myocardial infarction, tachyarrhythmia, or stroke.</p>	<p>Endpoint of follow-up: cessation of bleeding as assessed under direct vision through the bronchoscope. The procedure was repeated three times consecutively during 4 and half minutes before failure was diagnosed. Failures were treated by placement of a Fogarty balloon.</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? none</p> <p>Intervention group: N (%):</p> <p>Control group: N (%):</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described? -</p> <p>Significant differences between groups? It is not possible to calculate these differences with the current study design</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>48 patients were treated with endobronchial TA. The causes of bleeding were divided into iatrogenic (n=28) and non-iatrogenic (n=20). Among patients with noniatrogenic bleeding, malignancies (11 patients) and bronchiectasis (10 patients) were the most frequent causes of hemoptysis. In this patient group, endobronchial TA successfully controlled the bleeding in 11 subjects (39,2%). Nonresponders to endobronchial TA suffered more frequently from bronchiectasis (58.3% vs 18.8%, P=0.039) and less frequently from malignancies (16.7% vs 56.3%, P=0.040) as compared with responders. All patients with iatrogenic bleeding were treated successfully with endobronchial TA. No subject in either of the</p>	<p>Patients were included in the iatrogenic group in the presence of iatrogenic bleeding due to diagnostic bronchoscopy (regardless of the amount of bleeding, if they still kept bleeding when 100mL of cold saline or 5 mg of adrenaline during 1 and a half minute) or in the noniatrogenic group if presenting with spontaneous bronchial bleeding (defined as more than 200 mL/24h).</p> <p>Moderate hemoptysis was defined as bleeding of 50 to 100mL/h in patients with normal respiratory function tests or 25 to 50 mL/h in patients with known chronic respiratory failure.</p>

		<p>N=48</p> <p>Mean age ± SD: 64 ± 13</p> <p>Sex:77 % M / 23 % F</p> <p>Other important characteristics:-</p>				<p>patient groups suffered from thrombotic events related to endobronchial TA administration. In some patients, clot formation was evident as a clear mass in the bronchial lumen. However, clots did not interfere with ventilation and none of the subjects required endoscopic fragmentation of blood clots.</p>	
Morrison, 2012	<p>Type of study: retrospective observational study</p> <p>Setting: military</p> <p>Country: USA</p> <p>Source of funding: none reported</p>	<p>Inclusion criteria: patients having been treated at a single surgical hospital at Camp Bastion, southern Afghanistan.</p> <p>consecutive patients who received at least 1 unit of PRBCs within 24 hours of admission following combat-related injury were identified using the UK Joint Theatre Trauma Registry. This included all coalition military personnel and Afghan police, military, and civilians.</p> <p>Exclusion criteria:</p> <p>N=986</p> <p>Intervention group: N=293</p>	<p>Describe intervention:</p> <p>Prior to 2010, TA was administered at the discretion of the surgeon or anesthetist on the basis of clinical judgment and, in some instances, following demonstration of hyperfibrinolysis on rotational thromboelastography. Thereafter, as part of a major hemorrhage protocol or clinical practice guideline, 17 TA was administered to patients requiring emergency blood products or patients with evidence of hyperfibrinolysis. A standard dosing regimen consisted of an intravenous bolus of 1 g, repeated as felt indicated by the managing clinician. Patients who received TA were assigned to the treatment group (TA group)</p> <p>Patients who received 10 or more units of packed red blood cells (PRBCs) within</p>	<p>Describe control:</p> <p>Patients who did not receive TA (no-TA group).</p>	<p>Endpoint of follow-up: Patients, regardless of designation, were required to have stable physiology prior to discharge.</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? Not reported</p> <p>Intervention group: N (%):-</p> <p>Control group: N (%):-</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described?-</p> <p>Significant differences between groups? yes</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>Mortality at 24 hours, 48 hours, and 30 days as well as the influence of TA administration on postoperative coagulopathy and the rate of thromboembolic complications.</p> <p>The TA group had lower unadjusted mortality than the no-TA group (17.4% vs 23.9%, respectively; P=.03) despite being more severely injured (mean [SD] Injury Severity Score, 25.2 [16.6] vs 22.5 [18.5], respectively; P&lt;.001). This benefit was greatest in the group of patients who received massive transfusion (14.4% vs 28.1%, respectively; P=.004), where TA was also independently associated with survival (odds ratio= 7.228; 95% CI, 3.016-17.322) and less coagulopathy (P=.003).</p>	<p>Invited comment by Inaba, published immediately after this paper:</p> <p>Its data predate and cross over the CRASH-2 release date, highlighting the lack of standardized indications and dosing used throughout the study period. Like the studies before it, the MATTERS Study also failed to quantitate the degree of hyperfibrinolysis or its response to treatment. In addition, a detailed analysis of the timing of treatment, a critical factor emphasized by the CRASH-2 trial, could not be performed.</p>

		<p>Mean age <math>\pm</math> SD: 24.9 <math>\pm</math> 9.6</p> <p>Sex: 97.3% M / 2.7% F</p> <p>Control group: N=603</p> <p>Mean age <math>\pm</math> SD: 23.1 <math>\pm</math> 10.1</p> <p>Sex:94.2 % M / 5.8 % F</p> <p>Groups comparable at baseline? The TA group had a higher injury severity score and a higher percentage of patients with severe extremity injury.</p>	<p>24 hours were identified as the massive transfusion (MT) cohort and assigned to treatment (TAMT) and nontreatment (no- TAMT) groups</p>				
Prutsky, 2012	<p>Type of study: Cochrane review of 2 RCTs</p> <p>Setting: emergency room and department of internal medicine</p> <p>Country: Peru</p> <p>Source of funding: unknown</p>	<p>Inclusion criteria: We included RCTs designed to evaluate the effectiveness and safety of antifibrinolytic agents in reducing haemoptysis in adult and paediatric patients of both genders presenting with haemoptysis of any etiology and severity. The intervention of</p>	<p>Describe intervention (treatment/procedure/test):</p> <p>Ruiz 1994 (Double blind randomized clinical trial performed in Peru). 30 inpatients from the emergency room presenting with haemoptysis secondary to tuberculosis. 24 participants included in final data Interventions were: 1. Intravenous TA 1g tid over 3 days 2. Placebo</p> <p>Tscheikuna, 2002 (double blind RCT performed in</p>	<p>Describe control (treatment/procedure/test):</p> <p>placebo</p>	<p>Endpoint of follow-up:</p> <p>-</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>Pooled together, results demonstrated a significant reduction in bleeding time between patients receiving TA and patients receiving placebo with a weighted mean difference (WMD) of - 19.47 (95% CI -26.90 to - 12.03 hours), but with high heterogeneity (<math>I^2 = 52\%</math>). TA did not affect remission of haemoptysis evaluated at seven days after the start of treatment. Adverse effects caused by the drug's</p>	

		<p>interest was the administration of antifibrinolytic agents compared with placebo or no treatment.</p> <p>Exclusion criteria:</p> <p>N=24+64</p> <p>Mean age ± SD:</p> <p>Sex: % M / % F</p>	<p>Thailand)</p> <p>64 in- and outpatients presenting with haemoptysis of varying etiologies who were treated in the department of Internal Medicine, Siriraj Hospital, Thailand. 46 participants were included in the final analysis.</p> <p>Interventions were:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. TA 500 mg orally for seven days or until haemoptysis was resolved</li> <li>2. Placebo</li> </ol>			<p>mechanism of action were not reported. There was no significant difference in the incidence of mild side effects between active and placebo groups (OR 3.13, 95% CI 0.80 to 12.24).</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--

*SD= standard deviation, M=Males, F=females, TA=tranexamic acid, 95%CI, 95 % confidence interval, OR=Odds ratio*



## Hoofdstuk 8 Radiologische behandeling van haemoptoë

### Uitgangsvraag

Hoe dient de interventieradioloog haemoptoë te behandelen?

5

### Inleiding

In de laatste decennia is voor matige en ernstige haemoptoë endovasculaire behandeling de standaard geworden. In dit hoofdstuk zullen aan de hand van de literatuur de verschillende technische en (peri-)procedurele aspecten van deze behandeling worden geadresseerd.

10

### Zoekstrategie

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht in de databases Medline (OVID), Embase en Cochrane, met de relevante zoektermen, zie bijlage 2 zoekstrategie.

15

### Selectiecriteria

Studies die voldeden aan de volgende selectiecriteria zijn opgenomen in de samenvatting van de literatuur: betreft origineel vergelijkend onderzoek naar de endovasculaire behandeling van haemoptoë uitgevoerd in Europa, Noord-Amerika, Turkije of Israel.

20

### Samenvatting van de literatuur

Er zijn geen vergelijkende studies van goede kwaliteit gevonden waarin het gebruik van microspheres, polyvinylalcohol (PVA), weefsellijm en/of coils met elkaar vergeleken werd. Wel zijn er enkele beschrijvende studies van single-center cohorten van haemoptoë patiënten die middels endovasculaire embolisatie zijn behandeld.

25

Op grond van de literatuur zijn daarom geen conclusies te trekken voor wat betreft de behandeling van haemoptoë door de interventieradioloog. De werkgroep is op grond van de beschikbare literatuur gekomen tot de hieronder vermelde overwegingen.

30

### Overwegingen

#### *Pre-procedurele work up:*

Khalil et al., (2010) beschrijven dat een MDCT-scan de resultaten van een bronchialis angiografie met embolisatie licht (maar significant) verbetert, hetgeen zeer waarschijnlijk komt doordat pathologische arteriën met ectopische origine geïdentificeerd waren voorafgaand aan de behandeling. Ook Yu et al., (2010) beschrijven dat een MDCT-scan zeer geschikt is voor het opsporen van bronchiaal arteriën met een ectopische origine of non-bronchiale arteriën die de haemoptoë veroorzaken. Het maken van een MDCT kost echter tijd en levert een belasting aan ioniserende straling en jodiumhoudend contrast op. Indien de klinische toestand van de patiënt het toelaat kan pre het procedureel vervaardigen van een MDCT overwogen worden.

40

*Procedureel:*

Als embolisatiemateriaal komen in het algemeen ruwweg twee types in aanmerking: proximaal materiaal dat het bloedvat afsluit waar het de katheter verlaat, zoals coils en pluggen, en distaal materiaal dat met de bloedstroom meegevoerd wordt om een meer distale afsluiting te bewerkstelligen en dat uit micropartikels, zoals polyvinylalcohol (PVA) partikels of microspheres, bestaat of uit een soort (weefsel)lijm.

Van de distale materialen zijn PVA partikels onregelmatiger van vorm dan microspheres en vormen daardoor sneller aggregaten. Hierdoor wordt mogelijk sneller en vollediger occlusie bereikt dan bij microspheres, maar verstopping van de katheter zal hierdoor ook vaker kunnen voorkomen. Voorts is van belang dat PVA partikels aanzienlijk goedkoper zijn dan microspheres. PVA partikels, microspheres en lijm hebben allen als potentiële complicatie het disloceren van embolisatiemateriaal in de systemische circulatie, met mogelijke schade aan andere organen als gevolg. Zorgvuldig vermijden van spill vanuit de te behandelen arterie naar de aorta is dan ook essentieel.

Bloedingen uit de arteria a. bronchiales worden behandeld met distaal materiaal. Op basis van de literatuur is geen eenduidige uitspraak te doen over de keuze tussen PVA of microspheres. In vier recente single center cohort studies (Poyanli et al., 2006, N=140; Serasli et al., 2007, N=20; Chun et al., 2010, N=50; Dave et al., 2011, N= 58) was PVA verreweg het meest gebruikte materiaal. Het lijkt wenselijk om een bepaald type materiaal regelmatig te gebruiken om ervaring met het materiaal te onderhouden en goed op de hoogte te zijn van de specifieke eigenschappen.

Het afsluiten van de origo van de a. bronchialis middels coils of pluggen, moet worden vermeden omdat het ruimte laat voor het onderhouden van de bloeding via collateralen en de cathetertoegang voor een vervolgebolisatie afsluit. Bij recidive kan eventueel het gebruik van microcoils in zijtakken van de a. bronchialis als aanvullende behandeling naast het gebruik van distaal materiaal worden overwogen.

Andere systemische arteriën kunnen ook haemoptoë veroorzaken, met name de a. thoracica interna en de aa. intercostales. Dit gebeurt alleen indien er sprake is van transpleurale shunting, hetgeen een chronische oorzaak met pleurale betrokkenheid impliceert. In verband met het risico op ischemie van de thoraxwand is terughoudendheid ten aanzien van het gebruik van partikels, met name de kleinere maten, in deze arteriën op zijn plaats. Coils en/of pluggen kunnen door het verminderen van de perfusiedruk in deze vaatgebieden een nuttig instrument zijn.

**Aanbevelingen**

Behandel matig-ernstige en massale haemoptoë en recidiverende milde haemoptoë primair met endovasculaire embolisatie van de a. bronchialis en eventuele andere systemische arteriën.

Overweeg, indien de klinische toestand van de patiënt dit toelaat, om voorafgaand aan de endovasculaire behandeling een CT-thorax met dunne coupes (multidetector CT) te vervaardigen.

Behandel haemoptoë afkomstig uit de a. bronchialis middels embolisatie met distaal embolisatiemateriaal.

Behandel haemoptoë afkomstig uit een ander vat dan de a. bronchialis met coils, eventueel aangevuld met distaal materiaal.

Patiënten met een eenmalige episode van milde haemoptoë dienen niet te worden behandeld door de interventieradioloog.

### Literatuur

- 5 - Chun, J.Y., Belli, A.M. (2010). Immediate and long-term outcomes of bronchial and non-bronchial systemic artery embolisation for the management of haemoptysis. *Eur Radiol*, 20, 558-565.
- Dave, B.R., Sharma, A., Kalva, S.P., Wicky, S. (2011). Nine-year single-center experience with transcatheter arterial embolization for hemoptysis: medium-term outcomes. *Vascular and endovascular Surgery*, 45 (3), 258-268.
- Khalil A, Parrot A, Nedelcu C, Fartoukh M, Marsault C, Carette MF. (2010). Severe hemoptysis of pulmonary arterial origin: signs and role of multidetector row CT angiography. *Chest*, 133 (1),212-9.
- 10 - Poyanli, A., Acunas, B., Rozanes, I., Guven, K., Yilmaz, S., Salmaslioglu, A., ... Irpin, R.C. (2006). Endovascular therapy in the management of moderate and massive haemoptysis. *The British Journal of Radiology*, 80, 331-336.
- Serasli, E., Kalkapidis, V., Iatrou, K., Tsara, V., Siopi, D., Christaki, P. (2008). Percutaneous bronchial artery embolization in the management of massive hemoptysis in chronic lung diseases. Immediate and long-term outcomes. *Int Angio*, 27, 319-328.
- 15 - Yu, H., Liu, Li, H.M., Xiao, X.S., Dong, W.H. (2010). Empirical description of bronchial and nonbronchial arteries with MDCT. *Eur J Radiol*, 75 (2),147-53.

## Bijlage 1 Kennislacunes

### Inleiding

5 Tijdens de ontwikkeling van de richtlijn 'Haemoptoë' is systematisch gezocht naar onderzoeksbevindingen die nuttig konden zijn voor het beantwoorden van de uitgangsvragen. Een deel (of een onderdeel) van de uitgangsvragen is met het resultaat van deze zoekacties te beantwoorden, een groot deel echter niet. Door gebruik te maken van de evidence-based methodiek (EBRO) is duidelijk geworden, of liever gezegd bevestigd, dat op het terrein van haemoptoë nog lacunes in de beschikbare 'evidence' bestaan. De publicaties betreffen vooral documentatie van patiëntenseries; er zijn slechts enkele vergelijkende studies verricht. In de meeste ziekenhuizen hebben longartsen, SEH-artsen en in enkele centra ook de interventieradiologen, echter ruime ervaring en expertise met betrekking tot de diagnostiek en behandeling van haemoptoë, zoals ook bleek tijdens het Bronkhorst Colloquium in 2012. Naar de mening van de werkgroep is het belangrijk om van die ervaring gebruik te maken en om te documenteren wat er in die dagelijkse praktijk gebeurt. De werkgroep adviseert om een landelijke registratie van de diagnostiek en behandeling (en uitkomst) van haemoptoë op te zetten, om inzicht te krijgen wat (in Nederland) de diagnostische bevindingen zijn in geval van haemoptoë en de uitkomsten van de behandeling. In tweede instantie zou dan eventueel een landelijke studie kunnen worden opgezet, om verschillende diagnostische protocollen met elkaar te vergelijken.

Het is naar de mening van de werkgroep wenselijk dat de diagnostiek en behandeling van matig-ernstige en massale haemoptoë plaatsvinden in een ziekenhuis dat de beschikking heeft over een intensive care en 7x24 uur interventieradiologie.

25

## Bijlage 2 Zoekstrategie

### Hoofdstuk 3, Etiologie

Database	Zoekstrategie	Aantal referen-ties
<p>Medline:</p> <p>Ovid MEDLINE(R) In-Process &amp; Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present</p> <p>Datum: 25-05-2012</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. *Hemoptysis/or (hemopt* or haemopt*).ti. or (pulmonary bleeding or pulmonary hemorrhage* or pulmonary haemorrhage*).ti.</li> <li>2. *risk factors/or *epidemiologic factors/or *age factors/or *Ethnic Groups/or *Sex/or *Sex Distribution/or exp *heart failure/or *comorbidity/or *smoking/or (risk or epidemiolog* or etiolog* or age or ethnic* or descent or region or continent or country or nationalit* or geographic* or gender or sex or comorbidit* or heart failure or cardiac history or smoking or smoker*).ti.</li> <li>3. *Hemoptysis/ep, et</li> <li>4. (1 and 2) or 3</li> <li>5. 4 not (case reports not review).pt.</li> <li>6. limit 5 to "all infant (birth to 23 months)"</li> <li>7. limit 5 to "all adult (19 plus years)"</li> <li>8. 5 not (6 not 7)</li> <li>9. limit 8 to animals</li> <li>10. limit 8 to humans</li> <li>11. 8 not (9 not 10)</li> <li>12. limit 11 to (yr="1995 -Current" and (dutch or english or german))</li> <li>13. 12 not ((child* or infant*) not adult*).mp.</li> </ol>	<b>128</b>
<p><b>Embase:</b></p> <p>Embase (via Ovid) 1974 to 2012 Week 20</p> <p>Datum: 25-05-2012</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. (hemopt* or haemopt* or (pulmonary bleeding or pulmonary hemorrhage* or pulmonary haemorrhage*).ti. or *hemoptysis/ or *lung hemorrhage/</li> <li>2. *risk factor/or epidemiology/or *age distribution/or *comorbidity/or *geographic distribution/or *"general aspects of disease"/or *etiology/or *ethnic group/or *"ethnic and racial groups"/or *"gender and sex"/or *gender/or *sex/or exp *heart failure/or *"smoking and smoking related phenomena"/or *smoking/ or (risk or epidemiolog*or etiolog* or age or ethnic* or descent or region or continent or country or nationalit* or geographic* or gender or sex or comorbidit* or heart failure or cardiac history or smoking or smoker*).ti.</li> <li>3. 1 and 2</li> <li>4. *hemoptysis/ep, et</li> <li>5. 3 or 4</li> <li>6. 5 not (case report* not review).mp.</li> <li>7. limit 6 to ((dutch or english or german) and yr="1995 -Current")</li> <li>8. limit 7 to (conference abstract or conference paper or "conference review" or conference proceeding)</li> <li>9. 7 not 8</li> <li>10. limit 9 to (embryo or infant or child or preschool child &lt;1 to 6 years&gt; or school child &lt;7 to 12 years&gt; or adolescent &lt;13 to 17 years&gt;)</li> <li>11. limit 9 to (adult &lt;18 to 64 years&gt; or aged &lt;65+ years&gt;)</li> <li>12. 9 not (10 not 11)</li> <li>13. 12 not ((child* or infant*) not adult*).mp.</li> <li>14. limit 13 to (amphibia or ape or bird or cat or cattle or chicken or dog or "ducks and geese" or fish or "frogs and toads" or goat or guinea pig or "hamsters and gerbils" or horse or monkey or mouse or "pigeons and doves" or "rabbits and hares" or rat or reptile or sheep or swine)</li> <li>15. limit 13 to humans</li> <li>16. 13 not (14 not 15)</li> </ol>	<b>158</b>
<b>Totaal aantal referenties na ontdebelling</b>		<b>215</b>

**Hoofdstuk 4 en 5, diagnostiek milde tot ernstige haemoptoë**

Database	Zoekstrategie	Aantal referen-ties
<p>Medline: Ovid MEDLINE(R) In-Process &amp; Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present</p> <p>Datum: 24-09-2012</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. *Hemoptysis/or (hemopt* or haemopt*).ti. or (pulmonary bleeding or pulmonary hemorrhage* or pulmonary haemorrhage*).ti.</li> <li>2. di.fs. or Angiography/or angiograph*.ti. or Bronchoscopy/or bronchoscop*.ti. or exp Tomography, X-Ray Computed/or "CT scan".ti. or "high resolution CT".ti. or "HR CT".ti. or HRCT.ti. or Radiography, Thoracic/ or Radiography/or radiograph*.ti. or exp "Pulmonary Embolism"/or embolism*.ti,ab. or thromboembolism*.ti,ab. or exp "Ventilation-Perfusion Ratio"/or "ventilation-perfusion".ti,ab. or "perfusion".ti,ab. or "VQ-scan".ti,ab. or "VQ scan".ti,ab.</li> <li>3. 1 and 2</li> <li>4. limit 3 to ((dutch or english or german) and yr="2000 -Current")</li> <li>5. 4 not (case report* not review*).mp.</li> <li>6. 5 not ((massive or life-threatening) not (mild or moderate or minor)).ti.</li> <li>7. limit 6 to animals</li> <li>8. limit 6 to humans</li> <li>9. 6 not (7 not 8)</li> <li>10. limit 9 to "all child (0 to 18 years)"</li> <li>11. limit 9 to "all adult (19 plus years)"</li> <li>12. 9 not (10 not 11)</li> </ol>	<p><b>145</b></p>
<p>Embase: Embase (via Ovid) 1974 to 2012 Week 38</p> <p>Datum: 24-09-2012</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. (hemopt* or haemopt*).ti.</li> <li>2. (pulmonary bleeding or pulmonary hemorrhage* or pulmonary haemorrhage*).ti.</li> <li>3. *hemoptysis/or *lung hemorrhage/</li> <li>4. 1 or 2 or 3</li> <li>5. (di or "diagnostic use").fs.</li> <li>6. angiography/or lung angiography/or angiograph*.mp.</li> <li>7. exp bronchoscopy/or bronchoscop*.mp.</li> <li>8. exp computer assisted tomography/</li> <li>9. CT scan.mp.</li> <li>10. (high resolution CT or HR CT or HRCT).mp.</li> <li>11. exp thorax radiography/ or radiography/or radiograph*.mp.</li> <li>12. case report/</li> <li>13. review.mp.</li> <li>14. 12 not 13</li> <li>15. exp child/</li> <li>16. exp adult/</li> <li>17. 15 not 16</li> <li>18. lung embolism/</li> <li>19. (embolism* or thromboembolism*).ti,ab.</li> <li>20. lung ventilation perfusion ratio/</li> <li>21. ("ventilation-perfusion" or "perfusion" or "VQ-scan" or "VQ scan").ti,ab.</li> <li>22. 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 18 or 19 or 20 or 21</li> <li>23. 4 and 22</li> <li>24. limit 23 to ((dutch or english or german) and yr="2000 -Current")</li> <li>25. 24 not 14</li> <li>26. 25 not 17</li> <li>27. limit 26 to animals</li> <li>28. limit 26 to humans</li> <li>29. 26 not (27 not 28)</li> <li>30. limit 29 to (article or erratum or letter or report or "review")</li> <li>31. 30 not ((massive or life-threatening) not (mild or moderate or minor)).ti.</li> </ol>	<p><b>272</b></p>
<p><b>Totaal aantal referenties na ontubbeling</b></p>		<p><b>281</b></p>

**Hoofdstuk 6, niet-radiologische behandeling matig-ernstige haemoptoë ]**

Database	Zoekstrategie	Aantal referen-ties
<p>Medline Ovid MEDLINE(R) In-Process &amp; Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present Datum: 26-06-2012</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Embolization, Therapeutic/or balloon dilation/or balloon occlusion/or exp airway management/or th.fs. or (therap* or treatment or intervention* or management or control or controlled or selective intubation or selective ventilation or unilateral intubation or unilateral ventilation or bronchial intubation or bronchial ventilation or double lumen endotracheal intubation or carlens or robertshaw or endotracheal intubation or tamponade or bronchoscop* or balloon* or laser* or cauter or local adrenalin* or icewater or ice water or local embolis* or local emoboliz* or bronchial embolis* or bronchial emboliz*).ti,ab.</li> <li>2. *Hemoptysis/or (hemopt* or haemopt*).ti. or (pulmonary bleeding or pulmonary hemorrhage* or pulmonary haemorrhage*).ti.</li> <li>3. 1 and 2</li> <li>4. limit 3 to (yr="1995 -Current" and (dutch or english or german))</li> <li>5. 4 not (case report* not review*).mp.</li> <li>6. limit 5 to animals</li> <li>7. limit 5 to humans</li> <li>8. 5 not (6 not 7)</li> <li>9. limit 8 to "all child (0 to 18 years)"</li> <li>10. limit 8 to "all adult (19 plus years)"</li> <li>11. 8 not (9 not 10)</li> <li>12. 11 not (massive not (mild or moderate or minor)).ti.</li> <li>13. 12 not (infant* or neonat* or newborn* or child*).ti.</li> </ol>	<p><b>263</b></p>
<p>Embase Embase (via Ovid) 1974 to 2012 Week 25 Datum: 26-06-2012</p> <p>(9. = SIGN-filter RCT's)</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. (hemopt* or haemopt*).ti.</li> <li>2. (pulmonary bleeding or pulmonary hemorrhage* or pulmonary haemorrhage*).ti.</li> <li>3. *hemoptysis/or *lung hemorrhage/</li> <li>4. 1 or 2 or 3</li> <li>5. artificial embolism/ or balloon embolization/or balloon dilatation/or balloon occlusion/or exp respiration control/or th.fs.</li> <li>6. (therap* or treatment or intervention* or management or control or controlled or selective intubation or selective ventilation or unilateral intubation or unilateral ventilation or bronchial intubation or bronchial ventilation or double lumen endotracheal intubation or carlens or robertshaw or endotracheal intubation or tamponade or bronchoscop* or balloon* or laser* or cauter or local adrenalin* or icewater or ice water or local embolis* or local emoboliz* or bronchial embolis* or bronchial emboliz*).ti,ab.</li> <li>7. 5 or 6</li> <li>8. 4 and 7</li> <li>9. (Clinical trial/ or Randomized controlled trial/ or Randomization/ or Single blind procedure/or Double blind procedure/or Crossover procedure/or Placebo/or Randomi?ed controlled trial\$.tw. or Rct.tw. or Random allocation.tw. or Randomly allocated.tw. or Allocated randomly.tw. or (allocated adj2 random).tw. or Single blind\$.tw. or Double blind\$.tw. or ((treble or triple) adj blind\$.tw. or Placebo\$.tw. or Prospective study/) not (Case study/ or Case report.tw. or Abstract report/ or letter/)</li> <li>10. 8 and 9</li> <li>11. limit 10 to ((dutch or english or german) and yr="1995 -Current")</li> </ol>	<p><b>55</b></p>

<p>Cochrane EBM Reviews via Ovid - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to August 2012, EBM Reviews - ACP Journal Club 1991 to August 2012, EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 3rd Quarter 2012, EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials September 2012, EBM Reviews - Cochrane Methodology Register 3rd Quarter 2012, EBM Reviews - Health Technology Assessment 3rd Quarter 2012, EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database 3rd Quarter 2012 Datum: 26-06-2012</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. (hemopt* or haemopt*).ti.</li> <li>2. limit 1 to yr="1995 -Current"</li> <li>3. limit 2 to (dutch or english or german)</li> </ol>	<b>11</b>
<b>Totaal aantal referenties na ontubbeling</b>		<b>284</b>

#### Hoofdstuk 7, diagnostiek massale haemoptoë

Database	Zoekstrategie	Aantal referen-ties
<p><b>Medline</b> Ovid MEDLINE(R) In-Process &amp; Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present Datum: 20-04-2012</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. *Hemoptysis/</li> <li>2. (hemopt* or haemopt*).ti.</li> <li>3. 1 or 2</li> <li>4. (pulmonary bleeding or pulmonary hemorrhage* or pulmonary haemorrhage*).ti.</li> <li>5. 3 or 4</li> <li>6. (massive or severe or life threatening or lifethreatening).mp.</li> <li>7. 5 and 6</li> <li>8. (di or "diagnostic use").fs.</li> <li>9. di.xs.</li> <li>10. 8 or 9</li> <li>11. Angiography/ or angiograph*.mp.</li> <li>12. Bronchoscopy/ or bronchoscop*.mp.</li> <li>13. exp Tomography, X-Ray Computed/</li> <li>14. CT scan.mp.</li> <li>15. high resolution CT.mp.</li> <li>16. HR CT.mp.</li> <li>17. HRCT.mp.</li> <li>18. Radiography, Thoracic/ or Radiography/ or radiograph*.mp.</li> <li>19. 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18</li> <li>20. 7 and 19</li> <li>21. 20 not (case reports not review).pt.</li> <li>22. limit 21 to (yr="1995 -Current" and (dutch or english or german))</li> <li>23. limit 22 to "all adult (19 plus years)"</li> <li>24. limit 22 to "all child (0 to 18 years)"</li> <li>25. 22 not (24 not 23)</li> </ol>	<b>146</b>
<p><b>Embase</b> Embase (via Ovid) 1974 to 2012 Week 15 Datum: 20-04-2012</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. (massive or severe or life threatening or lifethreatening).mp.</li> <li>2. (hemopt* or haemopt*).ti.</li> <li>3. (pulmonary bleeding or pulmonary hemorrhage* or pulmonary haemorrhage*).ti.</li> <li>4. *hemoptysis/or *lung hemorrhage/</li> <li>5. 2 or 3 or 4</li> <li>6. 1 and 5</li> <li>7. (di or "diagnostic use").fs.</li> <li>8. angiography/or lung angiography/or angiograph*.mp.</li> <li>9. exp bronchoscopy/or bronchoscop*.mp.</li> <li>10. exp computer assisted tomography/</li> <li>11. CT scan.mp.</li> <li>12. (high resolution CT or HR CT or HRCT).mp.</li> </ol>	<b>197</b>



	13. exp thorax radiography/or radiography/or radiograph*.mp. 14. 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 15. 6 and 14 16. limit 15 to ((dutch or english or german) and yr="1995 -Current") 17. case report/ 18. review.mp. 19. 17 not 18 20. 16 not 19 21. exp child/ 22. exp adult/ 23. 21 not 22 24. 20 not 23 25. limit 24 to (article or erratum or letter or report or "review")	
<b>Totaal aantal referenties na ontdebbling</b>		<b>240</b>

#### Hoofdstuk 7, behandeling massale haemoptoë

Database	Zoekstrategie	Aantal referen-ties
<b>Medline</b> Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present Datum: 20-04-2012	1. (massive or severe or life threatening or lifethreatening).mp. 2. Tranexamic Acid/ 3. exp Vasopressins/ 4. Patient Positioning/ 5. Posture/ 6. Embolization, Therapeutic/ 7. balloon dilation/or balloon occlusion/ 8. Intubation, Intratracheal/ 9. (therap* or treatment or intervention* or management or control or controlled or tranexamic acid or cyclokarpon or vasopressin or terlipressin or positioning or posture or anti-trendelenburg or reverse trendelenburg or xylomethazoline or selective intubation or selective ventilation or unilateral intubation or unilateral ventilation or bronchial intubation or bronchial ventilation or double lumen endotracheal intubation or carlens or robertshaw or endotracheal intubation or embolization or tamponade).ti,ab. 10. (th or "therapy").fs. 11. (su or "surgery").fs. 12. (dt or "drug therapy").fs. 13. (rt or "radiotherapy").fs. 14. 10 or 11 or 12 or 13 15. 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 14 16. *Hemoptysis/ 17. (hemopt* or haemopt*).ti. 18. 16 or 17 19. (pulmonary bleeding or pulmonary hemorrhage* or pulmonary haemorrhage*).ti. 20. 18 or 19 21. 1 and 15 and 20 22. 21 not (case reports not review).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, protocol supplementary concept, rare disease supplementary concept, unique identifier] 23. limit 22 to "all child (0 to 18 years)" 24. limit 22 to "all adult (19 plus years)" 25. 22 not (23 not 24) 26. limit 25 to (yr="1995 -Current" and (dutch or english or german))	<b>189</b>

<p><b>Embase</b> Embase (via Ovid) 1974 to 2012 Week 15 Datum:20-04-2012</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. (massive or severe or life threatening or lifethreatening).mp.</li> <li>2. (hemopt* or haemopt*).ti.</li> <li>3. (pulmonary bleeding or pulmonary hemorrhage* or pulmonary haemorrhage*).ti.</li> <li>4. *hemoptysis/ or *lung hemorrhage/</li> <li>5. 2 or 3 or 4</li> <li>6. (th or "therapy").fs.</li> <li>7. (su or "surgery").fs.</li> <li>8. (dt or "drug therapy").fs.</li> <li>9. (rt or "radiotherapy").fs.</li> <li>10. 6 or 7 or 8 or 9</li> <li>11. vasopressin/</li> <li>12. vasopressin derivative/</li> <li>13. 11 or 12</li> <li>14. terlipressin/</li> <li>15. patient positioning/</li> <li>16. Tranexamic Acid/</li> <li>17. body posture/</li> <li>18. xylometazoline/</li> <li>19. endotracheal intubation/</li> <li>20. endobronchial intubation/</li> <li>21. double lumen tube/</li> <li>22. artificial embolism/ or balloon embolization/</li> <li>23. balloon dilatation/ or balloon occlusion/</li> <li>24. 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23</li> <li>25. (therap* or treatment or intervention* or management or control or controlled or tranexamic acid or cyclokapron or vasopressin* or terlipressin or positioning or posture or anti-trendelenburg or reverse trendelenburg or xylomethazoline or selective intubation or selective ventilation or unilateral intubation or unilateral ventilation or bronchial intubation or bronchial ventilation or double lumen endotracheal intubation or carlens or robertshaw or endotracheal intubation or therapeutic embolization or therapeutic embolisation or tamponade).mp.</li> <li>26. 10 or 24 or 25</li> <li>27. 1 and 5 and 26</li> <li>28. limit 27 to (embryo or infant or child or preschool child &lt;1 to 6 years&gt; or school child &lt;7 to 12 years&gt; or adolescent &lt;13 to 17 years&gt;)</li> <li>29. limit 27 to (adult &lt;18 to 64 years&gt; or aged &lt;65+ years&gt;)</li> <li>30. 27 not (28 not 29)</li> <li>31. limit 30 to ((dutch or english or german) and yr="1995 -Current")</li> <li>32. limit 31 to embase</li> <li>33. case report/</li> <li>34. review.mp.</li> <li>35. 33 not 34</li> <li>36. 32 not 35</li> <li>37. limit 36 to (article or erratum or letter or report or "review")</li> </ol>	<p style="text-align: right;"><b>249</b></p>
<p><b>Totaal aantal referenties na ontdebelling</b></p>		<p style="text-align: right;"><b>291</b></p>

**Hoofdstuk 7, tranexaminezuur**

Database	Zoekstrategie	Aantal referen-ties
<b>Cochrane</b> EBM Reviews (via Ovid) - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to July 2012, EBM Reviews - ACP Journal Club 1991 to July 2012, EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 3rd Quarter 2012, EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials July 2012, EBM Reviews - Cochrane Methodology Register 3rd Quarter 2012, EBM Reviews - Health Technology Assessment 3rd Quarter 2012, EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database 3rd Quarter 2012 Datum: 08-08-2012	1. ((hemorrhagic shock* or haemorrhagic shock* or excessive hemorrhage* or excessive haemorrhage* or hemoptys* or haemoptys* or pulmonary bleeding or pulmonary hemorrhage* or pulmonary haemorrhage*) and (tranexamic acid* or Cyklokapron or cyclokapron or cyclocapron or anvitoff or AMCA or AMCHA or t-AMCHA or exacyl or transamin or ugurol or KABI 2161)).mp.	<b>3</b>
<b>Medline</b> Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present Datum: 08-08-2012	1. exp Tranexamic Acid/or tranexamic acid*.ti,ab. or Cyklokapron.ti,ab. or cyclokapron.ti,ab. or cyclocapron.ti,ab. or anvitoff.ti,ab. or AMCA.ti,ab. or AMCHA.ti,ab. or t-AMCHA.ti,ab. or exacyl.ti,ab. or transamin.ti,ab. or ugurol.ti,ab. or KABI 2161.ti,ab. 2. exp Shock, Hemorrhagic/or exp Hemoptysis/or hemorrhagic shock*.ti,ab. or haemorrhagic shock*.ti,ab. or excessive blood loss*.ti,ab. or excessive hemorrhage*.ti,ab. or excessive haemorrhage*.ti,ab. or hemoptys*.ti,ab. or haemoptys*.ti,ab. or pulmonary bleeding.ti,ab. or pulmonary hemorrhage*.ti,ab. or pulmonary haemorrhage*.ti,ab. 3. 1 and 2 4. limit 3 to (yr="1995 -Current" and (dutch or english or german))	<b>31</b>
<b>Embase</b> Embase (via Ovid) 1974 to 2012 Week 31 Datum: 08-08-2012	1. exp Tranexamic Acid/or tranexamic acid*.ti,ab. or Cyklokapron.ti,ab. or cyclokapron.ti,ab. or cyclocapron.ti,ab. or anvitoff.ti,ab. or AMCA.ti,ab. or AMCHA.ti,ab. or t-AMCHA.ti,ab. or exacyl.ti,ab. or transamin.ti,ab. or ugurol.ti,ab. or KABI 2161.ti,ab. 2. exp hemorrhagic shock/or hemorrhagic shock*.ti,ab. or haemorrhagic shock*.ti,ab. or excessive blood loss*.ti,ab. or excessive hemorrhage*.ti,ab. or excessive haemorrhage*.ti,ab. or hemoptysis/or lung hemorrhage/or (hemopt* or haemopt*).ti,ab. or (pulmonary bleeding or pulmonary hemorrhage* or pulmonary haemorrhage*).ti,ab. 3. 1 and 2 4. limit 3 to ((dutch or english or german) and yr="1995 -Current") 5. 4 and case report*.mp. 6. 4 and review*.mp. 7. 4 not (5 not 6) 8. limit 7 to (embryo or infant or child or preschool child <1 to 6 years> or school child <7 to 12 years> or adolescent <13 to 17 years>) 9. limit 7 to (adult <18 to 64 years> or aged <65+ years>) 10. 7 not (8 not 9) 11. limit 10 to (article or erratum or letter or report or "review")	<b>78</b>
<b>Totaal aantal referenties na ontdubbeling</b>		<b>93</b>

### Hoofdstuk 8 behandeling haemoptoë door interventieradioloog

Database	Zoekstrategie	Aantal referen-ties
<b>Medline</b> Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present Datum: 13-08-2012	1. *Hemoptysis/ 2. (hemopt* or haemopt*).ti. 3. 1 or 2 4. (pulmonary bleeding or pulmonary hemorrhage* or pulmonary haemorrhage*).ti. 5. 3 or 4 6. Embolization, Therapeutic/ 7. (emboli?ation* or embolotherap*).ti,ab. 8. 6 or 7 9. radiology, interventional/or (radiolog* or interventional* or percutan* or transarterial* or "minimally invasive" or coils or PVA or "polyvinyl alcohol").mp. 10. 5 and 8 and 9 11. limit 10 to (yr="1995 -Current" and (dutch or english or german)) 12. 11 not (case report* not review*).mp.	<b>78</b>
<b>Embase</b> Embase (via Ovid) 1974 to 2012 Week 31 Datum: 13-08-2012	1. (hemopt* or haemopt*).ti. 2. (pulmonary bleeding or pulmonary hemorrhage* or pulmonary haemorrhage*).ti. 3. *hemoptysis/ or *lung hemorrhage/ 4. 1 or 2 or 3 5. artificial embolism/or coil embolization/ 6. (emboli?ation* or embolotherap*).ti,ab. 7. 5 or 6 8. 4 and 7 9. interventional radiology/ 10. (radiolog* or interventional* or percutan* or transarterial* or "minimally invasive" or coils or PVA or "polyvinyl alcohol").mp. 11. 9 or 10 12. 8 and 11 13. limit 12 to ((dutch or english or german) and yr="1995 -Current")	<b>128</b>
<b>Cochrane</b>	1. (Hemoptys* OR haemoptys* OR pulmonary bleeding OR pulmonary hemorrhage* OR pulmonary haemorrhage*).ti,ab,kw. AND (emboli?ation* OR embolotherap* OR radiolog* OR interventional* OR percutan* OR transarterial* OR minimally invasive OR coils OR PVA OR polyvinyl alcohol).ti,ab,kw.	<b>4</b>
<b>Totaal aantal referenties na ontdebelling</b>		<b>141</b>

## Bijlage 3 Tabel exclusie na het lezen van het volledige artikel

5

### Hoofdstuk 3 Etiologie haemoptoë en risicofactoren haemoptoë Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Reden van exclusie
Alifano, Ann Thorac Surg, 2006	CF Israel
Bhatia, abstract	Geen artikel
Boyars, J respir Dis, 1996	Geen systematische search
Colice, Postgraduate Medicine, 1996	Geen systematische search
Daniels, J Bronchol, 2005	Case report proteus syndroom
Dhaliwal, European Journal of Cardio-thoracic Surgery, 2001	Behandeling lung exclusion
Flume, Chest, 2005	CF
Gropelmann, Respiration, 2011	Case series lung sequestration
Hiyama, Chest, 2011	Letter
Johnson, Postgraduate Medicine, 2002	Geen systematische search
KarmyJones, Therapeutic Bronchoscopy, 2001	Geen systematische search
Lee, Ann Thorac Cardiovasc Surg, 2000	Hong Kong
Lenner, Comp Ther, 2001	Geen systematische search
Lordan, 2003	Geen onderzoek naar etiologie
Nakashima, Surgery Today, 2011	Case report
Ong, Intensive Care Med, 2003	Singapore
Reisz, Missouri Medicine, 1997	Kinderen, geen systematische search
Roig, Clin Pulm Med, 2003	Geen onderzoek, geen systematische search
Sheares, Office and Emergency Pediatrics, 2000	Geen systematische search
Wong, Chest, 2002	Percutaneous embolotherapy
Wong, Respiriology, 2003	Malaysia
Yoon, Radiology, 2003	Diagnostic accuracy CT haemoptoë
Zacher, The journal of Respiratory Diseases, 2003	Geen systematische search

### Hoofdstuk 4 en 5 Diagnostiek van milde en matig-ernstige haemoptoë Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Reden van exclusie
Allewelt, Deutsche med woch, 2005	Geen systematische search
Collard, Clin Chest Med, 2004	Geen systematische search
Gupta, Clin Pulm Med, 2006	Geen systematische search en casus
Gupta, Geriatrics and aging, 2005	Geen systematische search
Harro, Rev Clin Esp, 2001	Etiologie
Kwon, J Bronchol, 2007	Andere patiëntengroep dan de richtlijn, namelijk volwassenen 18-40 jaar werkzaam in het leger
Lara, Chest, 2010	Geen systematische search
Lee, Resp Med, 2012	Artikel uit Korea
Mursadraee, J Bronchol, 2007	Artikel uit Iran
Schreiber, Pneumologie, 2006	Geen systematische search
Unsal, Tuberkuloz ve Toraks,	Geen diagn accuratesse onderzoek, gaat over oorzaken

2006	haemoptoë op basis waarvan auteurs suggestie doen voor diagnostisch traject.
Warburton, Brit, Med J, 2004	Casus
Yildiz, Diagn Interv Rad, 2011	Geen systematische search

### Hoofdstuk 6 Niet-radiologische behandeling matig-ernstige haemoptoë

#### Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Reden van exclusie
Andrejak, The annals of thoracic surgery, 2009	niet-vergelijkend observationeel onderzoek over lungresection
Barben, Radiology, 2002	Retrospectieve evaluatie van embolisatie bij jongeren met cystic fibrose
Chun, Eur Radiol, 2010	niet-vergelijkend observationeel onderzoek naar embolisatie
Chun, Cardiovasc intervent radiol, 2010	niet-syst review over diagnose en behandeling middels embolisatie
Corr, South African medical journal, 1985	retrospectieve evaluatie van embolisatie voor pt met HIV en bepaling kosten
Dalari, 2011	Niet-vergelijkend
Dave, 2011	niet-vergelijkend observationeel onderzoek naar embolisatie
De Gracia, Respiratory Medicine, 2003	niet-vergelijkend observationeel onderzoek naar fibrinogen-thrombin in gevallen waar embolisatie niet werkt.
Erdogan, Ann Thorac Surg, 2005	niet-vergelijkend observationeel onderzoek naar chirurgische behandeling
Kato, Cardiovasc Intervent Radiol, 2000	niet-vergelijkend observationeel onderzoek naar embolisatie
Khalil, AJR, 2010	Betreft niet uitsluitend patiënten met haemoptoë
Marquez-Martin, J Bronchol Intervent Pulmonol, 2010	Betreft behandeling met tranexaminezuur, lijkt beter te passen bij de behandeling van massale haemoptoë
Menchini, Eur Respir J, 2009	retrospective review of embolisation
Morice, Chest, 2001	niet-vergelijkend observationeel onderzoek naar endobronchial argon plasma coagulation (APC)
Osaki, Respiration, 2000	evaluatie van embolisatie
Poyanlu, The British Journal of Radiology, 2007	retrospectieve evaluatie van embolisatie
Shin, Int J Tuberc Dis, 2011	niet-vergelijkend observationeel onderzoek naar embolisatie voor pt met tb
Swanson, Chest, 2002	evaluatie van embolisatie
Wang, J Vasc Interv Radiol, 2009	retrospective review of embolisation
Witt, European Journal of Cancer, 2000	Betreft behandeling dmv coils, hoort thuis bij hoofdstuk embolisatie behandeling
Yu-Tang Go, Cardiovasc Intervent Radiol, 2002	retrospectieve evaluatie van embolisatie

### Hoofdstuk 7 Diagnostiek en behandeling van massale haemoptoë

#### Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Reden van exclusie
Bruzzi, RadioGraphics, 2006	Geen onderzoek
Cahill, Clinics in Chest Medicine, 1994	Geen systematische search
Chun, Cardiovasc Intervent Radiol, 2010	Geen systematische search
Dweik, Clinics in Chest Medicine, 1999	Geen onderzoek
Fartoukh, Current Opinion in Pulmonary Medicine, 2008	Geen systematische search
Fartoukh, Respiration, 2012	Beschrijft determinanten mortaliteit, geeft geen antwoord op uitgangsvraag

Haponik, Chest, 2000	Survey onder artsen
Hsiao, AJR, 2001	Irrelevante vraagstelling
Jones, Therapeutic Bronchoscopy, 2001	Geen systematische search
Johnson, Postgraduate Medicine, 2002	Geen onderzoek
Khalil, AJR, 2010	Betreft niet uitsluitend patiënten met haemoptoë
Khalil, Vascular and Interventional Radiology, 2010	Niet geschikt Ct van 20 jaar oud vergeleken met CT 15 jaar oud
Marshall, Eur Radiol, 1997	Geen systematische search
Mori, Respiration, 2010	Geen onderzoek diagnostische accuratesse
Noe, Clinical Radiology, 2011	Geen systematische search
Patel, British Journal of Hospital Medicine, 1994	Geen systematische search
Tsoumakidou, Respiration, 2006	niet geschikt, de meeste patiënten hebben matig ernstige haemoptoë
Roebuck, Paediatric Respiratory Reviews, 2008	Doelgroep kinderen
Roig, Clin Pulm Med, 2003	Geen onderzoek
Tuncozgur, Acta Chir Belg, 2007	Over etiologie massive hemoptysis, niet over diagnose
Yildaz, Diagn Interv Radiol, 2011	Geen systematische search, geen onderzoek
Yoon, Radiology, 2003	Geen onderzoek diagnostische accuratesse oorzaak haemoptoë

## Hoofdstuk7 Diagnostiek en behandeling massale haemoptoë

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Reden van exclusie
Anjaria, Informa Healthcare, 2008	Expert opinion
Bahk, J Trauma-injury infect crit care, 2000	Korea
Baptiste, Crit Care Med, 2000	Geen systematische search
Bhatia, Irish Med J, 2004	Geen onderzoek
Cherkas, Emergency Medical Practice, 2011	Critical Appraisal Of The Literature, niet duidelijk hoeveel artikelen geïncludeerd, selectiecriteria onduidelijk, geen systematische search
Cocchi, Emerg Med Clin N Am, 2007	Geen systematische search
Corder, Em Med Clin North America, 2003	Geen systematische search
Daves, Curr Opinion Crit Care, 2009	Geen systematische search
De Gregorio, Techniques in Vascular and interventional radiology, 2007	Geen onderzoek
Enting, NTVG, 2004	NTVG artikel, erg algemeen
Fartoukh, Respiration, 2011	Onderzoek naar determinanten mortaliteit
Haponik, Chest, 2000	enquête onder artsen over hun aanpak
Jansen, BMJ, 2009	Geen systematische search
Jeudy, Crit Care Med, 2010	Geen systematische search
Kapur, Surg Clin North Am, 2010	Geen systematische search
Kenji, Arch Surg, 2011	Letter to the editor; kritiek op een studie
Lee, JAPI, 2004	Irrelevante vraagstelling
Levi, Semin Thromb Hemost, 2012	Geen systematische search

Lordan, Thorax, 2003	Geen systematische search
Maren, Intern Praxis, 2011	Geen systematische search
Mitterlechner, Resuscitation, 2009	Onderzoek werking suction laryngoscope, geeft geen antwoord op de uitgangsvraag
Mitterlechner, Resuscitation, 2011	Onderzoek naar intubatie, geeft geen antwoord op de uitgangsvraag
Pea, Am J Trsp Crit Care Med, 2003	Case report
Reisz, Chest, 2005	Letter to the editor
Sakr, Respiration, 2010	Geen systematische search
Santana-Cabrera, J of Em Trauma Shock, 2010	Letter to the editor
Schaal, Minerva Anesthesiologica, 2011	Letter to the editor
Schwizer, Therap Umschau, 2006	Case report
Shigemura, Ann Thorac Surg, 2009	Irrelevante vraagstelling
Solomonov, Resp Med, 2009	Slechts zes patiënten
Tscheikuna, J Med Assoc Thai, 2002	Thailand
Tuller, Respiration, 2004	Irrelevante vraagstelling

### Hoofdstuk 8 Radiologische behandeling van haemoptoë

#### Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Reden van exclusie
Anuradha, Diagn Interv Radiol, 2012	India
Baltacioglu, European journal of radiology, 2010	Geen controlegroep,
Bommart, Cardiovasc Intervent Radiol, 2012	Slechts 15 patiënten
Cheng, J HK Coll Radiol, 2005	Hong Kong
Chun, American Journal of Roentgenology, 2003	Korea
Corr, Cardiovasc Intervent Radiol, 2006	Zuid Afrika
FengYong, Chin Med J, 2009	China
Goh, Cardiovasc Intervent Radiol, 2002	Singapore
Hahn, Korean J Radiol, 2010	Korea
Kato, Cardiovasc Intervent Radiol, 2002	Japan
Khoja, Journal of Bronchology, 2003	India
Keeling, Ir J Med Sci, 2010	patiënten hebben niet allen haemoptoë
Lee, Int J Tuberc Lung Dis, 2007	Korea
Lee, Semin Respir Crit Care Med, 2008	Geen onderzoek
Lim, Asian Cardiovasc Thorac Ann, 2003	Singapore
Nistri, Radiol Med, 2008	Slechts tien patiënten
Park, Cardiovasc Intervent Radiol, 2007	Korea
Schmidt, Dtsch Med Wochenschr, 2004	Geen controlegroep
Shigemura, The Annals of Thoracic Surgery, 2009	Korea



Tamashiro, Cardiovasc Intervent Radiol, 2008	Argentinië
Ustunsoz, Diagn Interv Radiol, 2006	Turkije
Vidjak, Radiol Oncol, 2009	Kroatië
Witt, European Journal of Cancer, 2000	Slechte kwaliteit, 30 patiënten vergeleken met 15 historische controles
Yoon, Expert Opin Pharmacother, 2004	Geen systematische search, Korea

- Inclusie N $\geq$ 20, publicatie na 2000, Europa, VS, Turkije, Israel