

VOORWOORD

Aandoeningen van longen en luchtwegen komen bij kinderen zeer frequent voor en zijn de voornaamste reden voor een bezoek aan de polikliniek kindergeneeskunde of de afdeling Spoedeisende Hulp. De longen zijn bovendien vaak aangedaan bij andere aandoeningen. De tweede druk van het Werkboek Kinderlongziekten verscheen in augustus 2012. Het vakgebied heeft inmiddels op vele fronten vooruitgang geboekt, zoals bij de behandeling van astma en de behandeling en diagnostische mogelijkheden bij cystische fibrose. Alle redenen, derhalve, voor een derde geheel geactualiseerde druk.

Deze derde druk van het Werkboek Kinderlongziekten geeft een zo compleet mogelijk overzicht over de pulmonale symptomen, diagnostiek, ziektebeelden en therapie. Deze versie zal in tegenstelling tot de vorige werkboeken alleen online beschikbaar zijn, voornamelijk als PDF, en komend jaar ook als website. De verwachting is dat actualiseren dan frequenter kan plaatsvinden.

De tekst is zoveel mogelijk aangevuld met praktische informatie samengevat in tabellen en figuren. Waar mogelijk zijn stroomdiagrammen en links toegevoegd. Er zijn ook nieuwe onderwerpen in dit werkboek opgenomen, zoals geprotraheerde bacteriële bronchitis, longembolie, biologics en inhalatietrauma.

Met heel erg veel plezier hebben wij als redactie aan dit werkboek gewerkt. Met veel bewondering hebben we gezien dat dit werkboek weer tot stand is gekomen door inspanning van de gehele sectie kinderlongziekten. Daarbij zagen we een mooie samenwerking met specialisten uit aanpalende vakgebieden binnen en buiten de kindergeneeskunde. Vormgeving van nieuwe figuren werd gedaan door Erik Elferink en de eind lay-out werd verricht door Jelle Speldenbrink, waarvoor veel dank!

Tot slot willen we alle auteurs die nu geen actieve rol meer hebben gehad in de totstandkoming van deze versie bedanken voor hun bijdrage aan de ontwikkeling van de eerdere werkboeken.

Trots zijn we op het mooie resultaat!

Maastricht, Nijmegen, Den Haag en Groningen, Februari 2023
Michiel Bannier, Marianne Brouwer, Iris Groothuis en Elin Kersten

AUTEURS

Anne Akkerman, kinderarts-fellow kinderlongziekten
UMCG, Beatrix Kinderziekenhuis, Groningen

Bert Arets, kinderarts-pulmonoloog
UMCU, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht

Walter Balemans, kinderarts-pulmonoloog
St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein

Michiel Bannier, kinderarts-pulmonoloog
Maastricht UMC+, Maastricht

Rolf Berger, kinderarts-cardioloog
UMCG, Beatrix Kinderziekenhuis, Groningen

Marije van den Beukel-Bakker, kinderarts-pulmonoloog
IJsselland Ziekenhuis, Rotterdam

Annemie Boehmer, kinderarts-pulmonoloog
Spaarne Gasthuis, Haarlem

Caroline Brackel, kinderarts-pulmonoloog
Tergooi Medisch Centrum, Hilversum

Hein Brackel, kinderarts-pulmonoloog
Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

Govert Brinkhorst, kinderarts-pulmonoloog
Medisch Centrum Alkmaar, Alkmaar

Jolijn Brouwer, KNO-arts
HagaZiekenhuis, Juliana Kinderziekenhuis, Den Haag

Marianne Brouwer, kinderarts-pulmonoloog
Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen

Daan Caudri, kinderarts-pulmonoloog/-somnoloog
Erasmus MC, Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam

Linda Corel, kinderarts-CTB en kinderintensivist
Erasmus MC, Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam

Ellen Croonen, kinderarts-pulmonoloog
Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen

Tiny Dauven, verpleegkundig specialist aandachtsgebied kinderlongziekten,
Zuyderland Medisch Centrum, Sittard-Geleen

Rienus Doedens, kinderarts-infectioloog/-immunoloog
Martini Ziekenhuis, Groningen

Albertine Donker, kinderarts-hematoloog
Máxima Medisch Centrum, Eindhoven

Edward Dompeling, kinderarts-pulmonoloog
Maastricht UMC+, Maastricht

Gert-Jan Driessen, kinderarts-infectioloog/-immunoloog
Maastricht UMC+, Maastricht

Liesbeth Duijts, kinderarts-pulmonoloog/-epidemioloog
Erasmus MC, Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam

Linda Eijking, gespecialiseerd verpleegkundige aandachtsgebied kinderlongziekten,
ZorgBrug, Gouda

Kors van der Ent, kinderarts-pulmonoloog
UMCU, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht

Bart van Ewijk, kinderarts-pulmonoloog
Tergooi Medisch Centrum, Hilversum

Rick Gerzon, kinderarts-pulmonoloog
Maasstad Ziekenhuis, Rotterdam

Lianne van der Giessen, kinderfysiotherapeut en studieadviseur
Erasmus MC, Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam

Truus van der Goot-Kamsma, gespecialiseerd verpleegkundige aandachtsgebied
kinderlongziekten, Antonius Ziekenhuis, Sneek

Erik-Jonas van de Griendt, kinderarts-pulmonoloog
De Kinderkliniek, Almere en Merem Medische Revalidatie, Hilversum

Erik de Groot, kinderarts-pulmonoloog
Zuyderland Medisch Centrum, Sittard/Heerlen

Iris Groothuis, kinderarts-pulmonoloog
HagaZiekenhuis, Juliana Kinderziekenhuis, Den Haag

Eric Haarman, kinderarts-pulmonoloog
Amsterdam UMC, Emma Kinderziekenhuis, Amsterdam

Sanne Hammer, kinderarts-pulmonoloog
Amphia Ziekenhuis, Breda

Nico Hartwig, kinderarts-infectioloog/-immunoloog
Franciscus Gasthuis & Vlietland, Rotterdam

Han Hendriks, kinderarts-pulmonoloog
Zuyderland Medisch Centrum, Sittard/Heerlen

Matthijs de Hoog, kinderarts-intensivist
Erasmus MC, Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam

Marieke van Horck, kinderarts-pulmonoloog
Zuyderland Medisch Centrum, Sittard/Heerlen

Cindy Hugen, kinderarts-pulmonoloog
Radboud UMC, RAAcK, Nijmegen

Robert Huis in 't Veld, arts-microbioloog
UMCG, Groningen

Joël Israëls, kinderarts-pulmonoloog
LUMC, Willem-Alexander Kinderziekenhuis, Leiden

Hettie Janssens, kinderarts-pulmonoloog
Erasmus MC, Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam

Rijn Jöbssis, kinderarts-pulmonoloog
Maastricht UMC+, Maastricht

Johan de Jongste, kinderarts-pulmonoloog
Erasmus MC, Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam

Koen Joosten, kinderarts-intensivist
Erasmus MC, Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam

Elin Kersten, kinderarts-pulmonoloog
UMCG, Beatrix Kinderziekenhuis, Groningen

Cora de Kiviet, verpleegkundig specialist aandachtsgebied kinderlongziekten
UMCU, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht

Ismé de Kleer, kinderarts-pulmonoloog
Franciscus Gasthuis & Vlietland, Rotterdam

Sanne Kloosterman, kinderarts-pulmonoloog
Erasmus MC, Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam

Eva Koopmans-Koffeman, kinderarts-allergoloog
Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem

Gerard Koppelman, kinderarts-pulmonoloog
UMCG, Beatrix Kinderziekenhuis, Groningen

Veronica van der Land, kinderarts-fellow kinderlongziekten
Amsterdam UMC, Emma Kinderziekenhuis, Amsterdam

Anneke Landstra, kinderarts-pulmonoloog
Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem

Christel Linssen-Geven, gespecialiseerd verpleegkundige, aandachtsgebied
kinderlongziekten
Catharina ziekenhuis, Eindhoven

Henri Marres, KNO-arts
Radboud UMC, Nijmegen

Peter Merkus, kinderarts-pulmonoloog
Radboud UMC, Amalia Kinderziekenhuis, Nijmegen

Marianne Nuijsink, kinderarts-pulmonoloog
HagaZiekenhuis, Juliana Kinderziekenhuis, Den Haag

Charles Obihara, kinderarts-infectioloog/-immunoloog
Elisabeth-TweeSteden Ziekenhuis, Tilburg

Heleen van Ommen, kinderarts-hematoloog
Erasmus MC, Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam

Mark Ottink, kinderarts-pulmonoloog
Medisch Spectrum Twente, Enschede

Mariëlle Pijnenburg, kinderarts-pulmonoloog
Erasmus MC, Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam

Milanthy Pourier, kinderarts-fellow kinderlongziekten
Radboud UMC, Amalia Kinderziekenhuis, Nijmegen

Sabine Prevaes, kinderarts-pulmonoloog
UMCU, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht

Bas Pullens, KNO-arts
Erasmus MC, Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam

Noor Rijkers-Mutsaerts, kinderarts-pulmonoloog
LUMC, Willem-Alexander Kinderziekenhuis, Leiden

Marc Roofthoof, kinderarts-cardioloog
UMCG, Beatrix Kinderziekenhuis, Groningen

Bart Rottier, kinderarts-pulmonoloog
UMCG, Beatrix Kinderziekenhuis, Groningen

Jolt Roukema, kinderarts-pulmonoloog
Radboud UMC, Amalia Kinderziekenhuis, Nijmegen

Niels Rutjes, kinderarts-pulmonoloog
Amsterdam UMC, Emma Kinderziekenhuis, Amsterdam

Linda van der Sande, kinderarts-pulmonoloog
Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

Marco Schnater, kinder- en longchirurg,
Erasmus MC, Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam

Monique Slaats, kinderarts-fellow kinderlongziekten
Erasmus MC, Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam

Anne Smets, kinderradioloog
Amsterdam UMC, Amsterdam

Aline Sprikkelman, kinderarts-allergoloog
UMCG, Beatrix Kinderziekenhuis, Groningen

Coosje Sintnicolaas, verpleegkundig specialist, aandachtsgebied kinderlongziekten
Radboud UMC, Amalia Kinderziekenhuis, Nijmegen

Suzanne Terheggen-Lagro, kinderarts-pulmonoloog
Amsterdam UMC, Emma Kinderziekenhuis, Amsterdam

Boony Thio, kinderarts-pulmonoloog
Medisch Spectrum Twente, Enschede

Harm Tiddens, kinderarts-pulmonoloog
Erasmus MC, Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam

Monique Trijbels, kinderarts, medisch directeur
Voorheen Merem, Landelijk Expertise Centrum Kindermishandeling (LECK), UMC Utrecht

Anja Vaessen-Verberne, kinderarts-pulmonoloog
Amphia Ziekenhuis, Breda

Vanessa Valk, SEH-arts
HagaZiekenhuis, Den Haag

Aline Verhage, kinderarts-fellow kinderinfectieziekten
UMCG, Beatrix Kinderziekenhuis, Groningen

Leo van Vlimmeren, kinderfysiotherapeut
Radboud UMC, Amalia Kinderziekenhuis, Nijmegen

Ilja de Vreede, kinderarts-pulmonoloog
LUMC, Willem-Alexander Kinderziekenhuis, Leiden

Tjalling de Vries, kinderarts
Medisch Centrum Leeuwarden, Leeuwarden

Elianne Vrijlandt, kinderarts-pulmonoloog
UMCG, Beatrix Kinderziekenhuis, Groningen

Dick van Waardenburg, kinderarts-intensivist
Maastricht UMC+, Maastricht

Willemien de Weerd, kinderarts algemene academische kindergeneeskunde/CTB
UMCG, Beatrix Kinderziekenhuis, Groningen

Lara van den Wijngaart, kinderarts-pulmonoloog
Radboud UMC, Amalia Kinderziekenhuis, Nijmegen

Brigitte Willemse, kinderarts-pulmonoloog
UMCG, Beatrix Kinderziekenhuis, Groningen

Karin de Winter-de Groot, kinderarts-pulmonoloog
UMCU, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht

Annelies Zwitserloot, kinderarts-pulmonoloog
UMCG, Beatrix Kinderziekenhuis, Groningen

INHOUDSOPGAVE

Deel I: Symptomen

Hoofdstuk	1 Anamnese	10
	2 Lichamelijk onderzoek	16
	3 Hoesten	23
	4 Dyspnoe	31
	5 Tachypneu	35
	6 Centrale apneu	39
	7 Rochelen, zagen en vol zitten	46
	8 Piepen	50
	9 Benauwdheid bij inspanning	55
	10 Stridor	59
	11 Pijn op de borst	66
	12 Cyanose	72
	13 Hemoptoë	80
	14 Respiratoire insufficiëntie	

Deel 2: Diagnostiek

Hoofdstuk	15 Longfunctiemeting	86
	16 Allergologisch onderzoek	105
	17 Microbiologisch onderzoek	112
	18 Beeldvorming van de thorax	123
	19 Diagnostiek van Cystic Fibrosis (CF)	138
	20 Immunologisch onderzoek	145
	21 Bronchoscopie	150

Deel 3: Ziektebeelden

Hoofdstuk	22 Astma	156
	23 Status Astmaticus	168
	24 Bovensteluchtweginfecties	176
	25 Infecties van de lagere luchtwegen	182
	26 Bronchiolitis	193
	27 Laryngitis subglottica	202
	28 Pleurale effusie en empyeem	208
	29 Tuberculose	216
	30 Cystic fibrosis	222
	31 Luchtwegmalacie	233
	32 Congenitale longaandoeningen	239
	33 Bronchopulmonale dysplasie	249
	34 Obstructief Slaapapnoesyndroom	261
	35 Interstitiële longaandoeningen	268
	36 Neuromusculaire aandoeningen	278
	37 Primaire ciliaire dyskinesie	283
	38 Ernstige meervoudige beperkingen	289
	39 Corpora aliena	295

	40 Pneumothorax	300
	41 Bronchieëctasieën	307
	42 Geprotraheerde bacteriële bronchitis	312
	43 Atelectase	316
	44 Functionele ademhalingsstoornissen	320
	45 Pulmonale hypertensie	327
	46 Ziektebeelden keel-, neus en oorheelkunde	335
	47 Longafwijkingen bij andere aandoeningen	343
	48 De gevolgen van roken voor kinderen en de rol van de kinderarts	353
	49 Longembolie bij kinderen	358
	50 Inhalatietrauma	365
Deel 4: Therapie		
Hoofdstuk	51 Inhalatietherapie	372
	52 Fysiotherapie	382
	53 Verpleegkundige begeleiding	391
	54 Vaccinaties	396
	55 Ernstig astma: multidisciplinaire aanpak en behandeling	403
	56 Niet invasieve beademing	409
	57 Intramurale en extramurale zuurstoftherapie bij kinderen	418
	58 Longtransplantatie	430
	59 Biologicals	438

Hoofdstuk 1

ANAMNESE

Elin Kersten, Anja Vaessen-Verberne en Bart van Ewijk

Inleiding

Anamnese en lichamelijk onderzoek zijn belangrijke tools om tot een differentiaaldiagnose en bijpassend beleid te komen. De differentiaaldiagnose kan worden gebaseerd op de antwoorden op een aantal vragen, deels van algemene aard (Tabel 1-1), deels gericht op symptomen als hoesten, benauwdheid, ademhalingsfrequentie, sputumproductie en piepen en op de uitkomst van de specifieke anamnese (Tabel 1-2).

Tabel 1-1. Vragen voor de algemene anamnese

<p>Wat is de hoofdklacht en de aanleiding voor het consult?</p> <p>Sinds wanneer bestaan de klachten en hoe zijn deze begonnen?</p> <p>Waren er al eerder vergelijkbare problemen?</p> <p>Hoe zijn patroon en beloop (acuut, chronisch of recidiverend)?</p> <p>Welke factoren hebben een negatieve of positieve invloed?</p> <p>Treden de klachten ook op buiten perioden van verkoudheid of ziek zijn?</p> <p>Hebben andere gezinsleden momenteel eveneens dergelijke klachten?</p> <p>Zijn er bijkomende aanhoudende klachten of symptomen, zoals koorts, buikpijn, diarree, of stinkende ontlasting?</p> <p>Welke medicatie wordt gebruikt, hoe vaak, hoe lang en met welk effect?</p> <p>Zijn er bijzonderheden in de voorgeschiedenis die van belang kunnen zijn, zoals geboorte, roken tijdens de zwangerschap, eerdere infecties?</p> <p>Verlopen groei en ontwikkeling normaal (afwijkingen gelden als alarmsymptoom)?</p> <p>Zijn er psychosociale factoren die een rol kunnen spelen?</p> <p>Wat is de impact van de klacht op de patiënt en familie; is er sprake van schoolverzuim of gedragsproblemen?</p> <p>Is patiënt gevaccineerd en heeft er hielprik onderzoek plaatsgevonden?</p>
--

Tabel 1-2. Respiratoire anamnese

FACTOR	RELEVANTE GEGEVENS	OPMERKING
Aard van de klachten		
Hoofdklacht	Hoesten, benauwdheid, kortademigheid, rochelen/zagen, stridor, piepen, pijn op de borst, cyanose, hemoptoë	Zie betreffende hoofdstukken voor relevante vragen en bevindingen
Patroon van de klachten		
Chronologie	Hoe en wanneer begonnen Acuut, chronisch of recidiverend Klachtenvrije periodes Progressie Seizoensgebonden klachten	Symptomen direct vanaf geboorte past bij aangeboren afwijking of genetische aandoening Ontbreken klachtenvrije periodes en progressie zijn alarmsymptomen
Episoden	Frequentie en duur Klachten tussen episoden	Bij astma vaak ook klachten tussendoor, niet alleen bij verkoudheid
Prodromen	Neusverkoudheid, niezen Prikkelbaar gedrag Algehele malaise	Vaak zeer individueel bepaald Ouders kunnen zo beginnende aanval herkennen
Beloop over de dag	Nachtelijke klachten	Toename klachten tgv plat liggen, postnasal drip
Uitlokkende factoren		
Allergisch	Dieren, (huis)stof, graspollen, boompollen Voedingsmiddelen	Reactie op allergische prikkels is verdacht voor astma
Aspecifiek	Mist, wind, vochtig weer, temperatuurwisselingen Sigarettenrook, bak-, verf-, parfum-'luchtjes' Emoties	Vooral bij jonge kinderen als uitlokkende factor, niet specifiek voor astma
Inspanning	Moment van optreden klachten (tijdens of na inspanning) Begeleidende symptomen Snelheid van herstel	80% van alle astmapatiënten heeft klachten bij inspanning Pijn op de borst, duizeligheid, (neiging tot) collaps en paresthesieën passen bij disfunctioneel ademen
Verkoudheid	Neusobstructie, loopneus, niezen, malaise, koorts	Benauwdheid bij virale BLWI is niet specifiek voor astma, maar bij astma vaak wel heviger
Atopie		

Eczeem	Lokalisatie, roodheid, jeuk, beloop	Aanwezigheid van constitutioneel eczeem maakt allergisch astma waarschijnlijker
Allergische rhino-conjunctivitis	Chronische neusobstructie, loopneus, niezen, jeuk aan neus en ogen, roodheid conjunctivae	Neusobstructie en postnasal drip kunnen benauwdheid en hoesten veroorzaken AR vaak onderschat als bijkomende klacht bij allergisch astma
Voedselallergie	Symptomen in reactie op specifieke voedingsmiddelen, bewezen allergieën	Combinatie van astma met pinda- en notenallergie geeft bij adolescenten een groter anafylaxierisico
Medicatie		
Antibiotica	Eerdere kuren, snelheid van effect	Differentiatie virale / bacteriële infecties
Inhalatie-medicatie	Dosis, toedieningsvorm, behandelduur, respons	Reversibiliteit op bronchusverwijdende medicatie past bij astma
Therapietrouw	Gebruik eerder voorgeschreven medicatie, health beliefs	
Familieanamnese		
Atopie	Eerste- en tweedegraadsfamilieleden Astma, hooikoorts, eczeem	Bij positieve familie-anamnese is kans op allergisch astma verhoogd
Overig	CF, PCD, mannelijke infertiliteit, afweerstoornissen, interstitiële longziekten	Onverklaarde mannelijke infertiliteit kan passen bij PCD of congenitale bilaterale afwezigheid vas deferens bij CF
Consanguiniteit		Verhoogd risico op zeldzame genetische aandoeningen
Omgevingsfactoren		
Woning	Vloerbedekking, gordijnen Slaapkamer: beddengoed, matrashoezen, knuffels	Klachten passend bij huisstofmijt allergie maken allergisch astma of rhinitis waarschijnlijker
Leefmilieu	Verwarming, houtkachel, afzuigkap Vochtigheid, ventilatie, schimmel Huisdieren	Blootstelling aan vervuilde lucht geeft toename respiratoire klachten
Roken	Wie, waar, wanneer Intra-uteriene blootstelling	Roken tijdens de zwangerschap en/of

		rookblootstelling verhogen het risico op astma en geven toename respiratoire klachten
Overig	Kinderdagverblijf, school Hobby's en sport	Bezoek kinderdagverblijf kan gepaard gaan met frequentere BLWI

Symptomen

Hoesten. Hoesten is het meest voorkomend symptoom bij respiratoire aandoeningen. Het kan gepaard gaan met opgeven van sputum, kortademigheid en piepen. Van deze symptomen moeten aard, ernst en frequentie worden nagegaan. Diagnostiek en behandeling van hoesten moeten zijn gericht op de onderliggende aandoening, maar hoesten kan ook voorkomen zonder onderliggend probleem. Hier wordt nader op ingegaan in Hoofdstuk 3.

Dyspneu. Gezien de subjectiviteit van deze klacht moet men proberen de symptomen bij de anamnese nader te specificeren (zie Hoofdstuk 4). Objectivering van de klacht kan met omschrijvingen als 'zichtbaar moeite met de ademhaling' en 'gebruik van hulpademhalingspijpen'. Bij zuigelingen kan kortademigheid vooral opvallen tijdens de voeding en zich dan uiten als traag drinken of snelle uitputting.

Tachypneu. De aanwezigheid van tachypneu kan geobjectiveerd worden door meting van de ademfrequentie in rust. Een snelle ademhaling is meestal een reactie op hypercapnie of hypoxemie, maar kan ook veroorzaakt worden door cardiale aandoeningen, psychogene oorzaken, metabole stoornissen, afwijkingen van de thorax- en diafragmafunctie en vooral bij jonge kinderen belemmerde neuspassage. Normaalwaarden en differentiaaldiagnose worden besproken in Hoofdstuk 5.

Sputum. Ophoesten van sputum wijst doorgaans op toegenomen sputumproductie bij een luchtweginfectie. Bij een BLWI kan slijm uit de nasofarynx worden 'opgehoest'. Vooral bij jonge kinderen gaan BLWI vaak gepaard met rochelen en zagen; dit wordt in Hoofdstuk 7 besproken. Purulent sputum duidt op een infectie, maar het is niet goed mogelijk om aan de hand van het aspect ervan de aard van de infectie vast te stellen. Ook bij niet-bacteriële infecties kan het sputum purulent zijn.

Hoorbare ademhaling. Problemen met inspiratie of expiratie zijn meestal het gevolg van luchtwegobstructie. Inspiratoire stridor ontstaat door obstructie van de extrathoracale luchtweg, expiratoire stridor door obstructie van de intrathoracale luchtwegen. Ook de

combinatie kan voorkomen (zie Hoofdstuk 10). Expiratoir piepen past bij astma, maar kan bij jonge kinderen ook episodisch voorkomen bij virale infecties (zie Hoofdstuk 8). Een rochelende of zagende ademhaling past bij slijm in de luchtwegen (zie Hoofdstuk 7). Bij onduidelijkheid over de aard van het geluid kan gevraagd worden om bij klachten te filmen of te laten beoordelen.

Pijn op de borst. Een van de meest voorkomende oorzaken van pijn op de borst bij kinderen is disfunctionele ademhaling, zoals hyperventilatie. Pathologie van de intrathoracale organen speelt slechts incidenteel een rol. Zie Hoofdstuk 11.

Cyanose. Bij de anamnese maakt men onderscheid tussen centrale cyanose (lippen en tong), perifere cyanose (alleen extremiteiten) en periorale cyanose (alleen rond mond en lippen). Bij centrale cyanose is er meestal sprake van hypoxemie in het bloed of de weefsels; perifere en periorale cyanose zijn meestal een onschuldig fenomeen (zie Hoofdstuk 12).

Hemoptoë. Bij de anamnese probeert men in de eerste plaats te achterhalen of het opgegeven bloed werkelijk afkomstig is uit de longen, of uit de bovenste luchtwegen (epistaxis) of zelfs de proximale tractus digestivus (hematemesis) komt. Zie verder Hoofdstuk 13.

Niet-specifieke verschijnselen. Symptomen als vermoeidheid, verminderde inspanningstolerantie en onrustig of teruggetrokken gedrag kunnen het gevolg zijn van benauwdheid, maar kennen daarnaast natuurlijk veel andere oorzaken. Met name bij jonge kinderen moet men daar speciaal naar vragen, omdat de ouders niet snel verband leggen met de luchtwegen. Onrust en agitatie kunnen ook wijzen op instabiel astma en actief eczeem.

Koorts duidt bij luchtwegaandoeningen doorgaans op een infectieuze oorzaak, maar kan ook optreden zonder infectie; anderzijds hoeven luchtweginfecties niet met koorts gepaard te gaan. Acute pneumonie veroorzaakt meestal hoge koorts; bij CF verlopen bacteriële exacerbaties daarentegen meestal zonder koorts.

Gastro-intestinale klachten. Gastro-oesofageale reflux kan leiden tot aspiratie en tot recidiverende luchtwegklachten. Vaker veroorzaakt reflux prikkelhoest en soms luchtwegobstructie via vagale reflexen. Braken kan ook secundair zijn aan overmatige sputumproductie en heftig hoesten. Slikklachten en passageproblemen kunnen voorkomen bij aortaboogafwijkingen. Buikkoliken en een vet aspect van de ontlasting kunnen duiden op CF.

KNO klachten. BLWI gepaard gaande met neusobstructie, loopneus, oorpijn, keelpijn en heesheid komen frequent voor. Zeer frequente, langdurige of ernstig verlopende BLWI kunnen wijzen op atopie, lokale KNO problematiek, primaire ciliaire dyskinesie, of een immunologisch probleem. Onderbehandelde bovenste luchtwegproblematiek kan klachten van de onderste luchtwegen zoals benauwdheid en hoesten verergeren.

Literatuur

- Athracopoulos MB, Douros K, Priftis KN. History and physical examination. In: Eber E, Midulla F. *ERS Handbook of Paediatric Respiratory Medicine*. 1e druk. European Respiratory Society, 2013: 33-43.
- Boat TF, Green TP. Chronic or recurrent respiratory symptoms. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE (red). *Nelson textbook of pediatrics*. 19^e druk. Philadelphia: Elsevier, 2011: 1445
- Van de Griendt EJ, et al. NVK richtlijn: Astma bij kinderen. Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, 2021.
- Pasterkamp H. The history and physical examination. In: Wilmott RW, Deterding R, Li A, Ratjen F, Sly P, Zar HJ, Bush A (red). *Kendig's disorders of the respiratory tract in children*. 9e druk. Philadelphia: Elsevier, 2019: 2-25.

Hoofdstuk 2

LICHAMELIJK ONDERZOEK

Sabine Prevaes, Marieke van Horck, Eric de Groot

Inleiding

Het lichamelijk onderzoek van kinderen met een mogelijke longaandoening bestaat uit inspectie, palpatie, auscultatie en percussie van de thorax. Daarnaast kijk je naar de ademarbeid, de effectiviteit van de ademhaling als ook naar systemische effecten van de ademhaling. Observatie van hoe een kind ademhaalt en spreekt, geeft meestal al veel informatie over ernst en oorzaak van de klachten.

Inspectie

Bij de inspectie let je op de vorm, houding, asymmetrie van de thorax en eventuele littekens die wijzen op doorgemaakte operaties of traumata (Tabel 2-1). Daarnaast kijk je naar thoraxexcursies, de ademhalingsfrequentie, intrekkingen, neusvleugelen en het gebruik van hulpademhalingspijpen om een indruk te krijgen van de ademarbeid (Tabel 2-2). Als laatste let je op de kleur van huid en slijmvliezen, centrale cyanose is een belangrijk kenmerk van respiratoire insufficiëntie.

Tabel 2-1. Inspectie van de thorax

BEVINDING	ZIEKTEBEELD
Tonvormige thorax	Chronisch persisterende bronchusobstructie (cystische fibrose, ernstige astma)
Smalle, klokvormige thorax	Longhypoplasie, musculaire aandoening
Pectus excavatum, carinatum	Idiopathisch, familiair Zelden: chronische longaandoening in eerste levensjaren
Thoracale kyfose	Idiopathisch
Angulaire kyfose	Wervelafwijkingen
Scoliose	Idiopathisch Spieraandoeningen, zenuwaandoeningen
Thoraxasymmetrie	Longhypoplasie

	Status na pneumonectomie Lang bestaande atelectase Status na thoraxoperatie Pneumothorax
Pseudoharrisonse groeven	Ernstig astma Cystische fibrose Ernstige bronchopulmonale dysplasie Ernstig obstructief slaap apnoe syndroom
Voussure cardiaque	Hypertrofie van (rechter)ventrikel
Littekens	Status na hart- of longoperatie, traumata

Tabel 2-2. Inspectie van de ademhaling

ADEMHALINGS FREQUENTIE	
<1 jaar:	20-40 /min
1-2 jaar:	20-35 /min
2-8 jaar:	20-30 /min
8-12 jaar:	15-25 /min
≥12 jaar:	12-24 /min
THORAXEXCURSIES	MOGELIJKE VERKLARING
Nauwelijks waarneembaar	Onvoldoende <i>air entry</i> (ernstig astma (stille thorax), corpus alienum)
Asymmetrisch	Trauma (spanningspneumothorax, multiple ribfracturen)
Paradoxe ademhaling (intrekken buik en uitzetten thorax doordat diafragma omhoog beweegt)	Geboortetrauma met plexuslaesie Iatrogene laesie nervus phrenicus Diafragmaparalyse
Thoracaal of gemengd ademhalingspatroon	Aanwijzing disfunctionele ademhaling

Palpatie

Palpatie van de thorax geeft zelden relevante informatie en is daarom van beperkte waarde. Een uitzondering hierop vormt subcutaan emfyseem (door hoge druk in de pleuraholte komt er lucht door de pleura in de onderhuidse weefsels), de huid 'knispert' als je op de aangedane plaats druk uitoefent. In eerste instantie treedt het op rond de bovenste

thoraxapertuur, maar het kan zich uitbreiden over de gehele thoraxwand en tot in de hals. Subcutaan emfyseem kan voorkomen bij astma-aanvallen, pneumothorax, beademing en thoraxtraumata.

Afwijkend gelokaliseerde pulsaties kunnen duiden op dextrocardie en situs inversus. Vergrote supraclaviculaire en axillaire lymfklieren passen bij infecties, systeemziekten en maligniteiten. Bij riblaesies is lokale druk zeer pijnlijk. Zwelling van het sternocostale kraakbeen wordt gezien bij rachitis (rachitische rozenkrans) en costochondritis.

Auscultatie

Zonder stethoscoop kun je al veel informatie krijgen door aandacht te hebben voor de manier van spreken, veranderd stemgeluid en een hoorbare ademhaling. De aard van de hoorbare ademhaling geeft informatie over de locatie van de pathologie. Een stridor duidt meestal op een obstructie ter hoogte van de grote luchtwegen, een piepende verlengde uitademing op een obstructie ter hoogte van de kleinere luchtwegen. Een extrathoracale obstructie, zoals een laryngitis subglottica veroorzaakt een inspiratoire stridor, intrathoracale obstructie van de grote luchtwegen, zoals een tracheomalacie een expiratoire stridor. Een stridor tijdens in- en expiratie duidt op een gefixeerde obstructie, zoals een subglottische stenose, stembandparalyse of tumor. Expiratoir piepen kan hoorbaar zijn bij een ernstige bronchomalacie of bronchusstenose. De manier van spreken geeft een indruk over de ernst van de benauwdheid; ernstig benauwde kinderen spreken verkorte, onvolledige zinnen. Heesheid kan wijzen op aantasting van de stembanden. Hoesten komt bij veel luchtwegproblemen voor. Het soort hoest is vaak richting gevend voor de onderliggende pathologie. Een typische nachtelijke droge hoest past bij astma, een productieve slijmhoest bij infectieuze pathologie. Laryngitis subglottica gaat gepaard met een stridor, 'blafhoest' of 'zeehondenhoest', deze hoest is vaak ook te horen bij kinderen met een tracheomalacie. Longgeluiden worden beoordeeld met de stethoscoop, waarbij het kind zo mogelijk diep zucht door de open mond. De patiënt mag hierbij geen stemgeluid maken. Over de vereenvoudigde terminologie zijn internationale afspraken gemaakt. Bij de auscultatie let men niet alleen op kwaliteit van het ademgeruis (1), verhouding inspirium-expirium (2) en drie soorten bijgeluiden (3) maar ook op links-rechtsasymmetrie (Tabel 2-3). Alle longvelden moeten worden beluisterd. Een bijzonder bijgeluid is pleurawrijven, een krakend of bruisend geluid veroorzaakt door het over elkaar heen schuren van de pleura bladen wanneer het pleura oppervlak ontstoken is. In de referentielijst van dit hoofdstuk vind je ook audiovisuele educatie terug betreffende longgeluiden.

Tabel 2-3. Systematische beschrijving van longauscultatie

	KENMERKEN	OORZAAK
1. KWALITEIT VAN ADEMGERUIS		
Normaal		
Verminderd	Gedempt/Verzwakt	Problemen bij de productie (o.a. spierziekte, silent chest) versus de distributie (o.a. hyperinflatie, pneumothorax, veel pleuravocht, obesitas, pneumonie met afgesloten luchtwegen) van longgeluiden.
Bronchiaal	Fysiologisch hoorbaar ter hoogte van de trachea Luider dan normaal ademgeruis	Consolidatie van longweefsel (o.a. infiltraat, bloeding), met open luchtweg. Compressie van longweefsel (o.a. atelectase), met open luchtweg
2. VERHOUDING INSPIRIUM EN EXPIRIUM		
Normaal	Expirium gelijk aan inspirium	
Verlengd	Expirium langer dan inspirium	Intrathoracale luchtwegobstructie (o.a. astma, corpus alienum)
3. BIJGELUIDEN		
Rhonchi/ Slijmgeruisen	Continue karakter Laagfrequent Verandering van geluid na hoesten Duur 0,25 sec	Intrathoracale luchtwegobstructie ten gevolge van mucus 'Voortgeleide rhonchi': Slijm aanwezig in de bovenste grote luchtwegen. Vaak ook hoorbaar zonder stethoscoop en voelbaar op thoraxwand
Piepen	Continue karakter Hoogfrequent Duur 0,25 sec monofoon polyfoon	Luchtwegobstructie intrathoracal (o.a. astma, corpus alienum, bronchomalacie) gefixeerde obstructie als stenose, tumor of corpus alienum wisselende obstructie bijv astma
Crepitaties	Discontinue karakter Staccato, karakteristiek knisperend of knetterend geluid Duur 0,02 sec	

	<p><i>Fijne crepitations:</i> Midden/ einde inspiratie Geen verandering van geluid na hoesten</p> <p><i>Grove crepitations:</i> Begin van de inspiratie Verandering van geluid na hoesten</p>	<p><i>Fijne crepitations</i>, tgv probleem thv longparenchym (o.a. longfibrose, pneumonie, longoedeem), geen relatie met mucusproductie</p> <p><i>Grove crepitations</i>, tgv abrupt openen van gecollabeerde kleinere luchtwegen tgv mucus (o.a. chronische bronchitis)</p>
--	---	--

Interpretatie

De term *vesiculair ademgeruis* is onjuist, omdat de luchtstroom in de alveoli te gering is om geluid te genereren. Normaal ademgeruis ontstaat in de luchtwegen ten gevolge van turbulentie.

In de gebruikelijke terminologie voor longauscultatie is doorgaans geen plaats voor de veel voorkomende 'voortgeleide (slijm)geruisen' of 'voortgeleide rhonchi'. Hiermee worden luide bijgeluiden bedoeld, het gevolg van mucusretentie in de grote luchtwegen, waarbij de longen als een klankkast werken. Meestal zijn deze geluiden ook hoorbaar zonder stethoscoop ('rochelen', 'vol zitten') en voelbaar bij palpatie van de thorax. Hoewel de ouders er vaak zeer van onder de indruk zijn, wijzen ze niet op pathologie.

Termen als 'vochtige rhonchi', 'fijnblazige rhonchi' 'brommende rhonchi' 'piepende rhonchi' en dergelijke zijn obsoleet; ze worden verschillend gebruikt en geïnterpreteerd en moeten dan ook worden vermeden.

Percussie

Percussie van de thorax is onnauwkeurig en bij jonge kinderen vaak lastig uit te voeren maar kan in combinatie met de auscultatie wel extra informatie geven. Door middel van percussie kunnen longgrenzen en hartgrootte worden bepaald. Daarnaast geeft het informatie over het onderliggende longweefsel, normale longen geven een 'sonore' percussietooneel, gedempte percussie duidt op minder of niet lucht houdend longweefsel en een hypersonore percussietooneel past bij lucht (Tabel 2-4).

Tabel 2-4. Interpretatie van percussie in samenhang met auscultatie

PERCUSSIE	ADEMGERUIS	INTERPRETATIE
Sonoor	Normaal	Geen pathologie
	Verzwakt of opgeheven	(Lokale) hyperinflatie
Hypersonoor	Verzwakt of opgeheven.	Pneumothorax
Gedempt	Verzwakt of opgeheven	Pleuravocht, infiltraat met afgesloten bronchus
	Versterkt of bronchiaal	Infiltraat met open bronchus

Extrathoracale bevindingen

Naast centrale cyanose zijn ook een tachycardie en verminderd bewustzijn tekenen van respiratoire insufficiëntie waar direct op gehandeld moet worden.

Buiten een acute situatie is het goed om ook aandacht te hebben voor het KNO onderzoek aangezien veel kinderen met astma ook een allergische rhinitis en/of conjunctivitis hebben. Andere bevindingen zijn donkere of blauwe verkleuring van de onderste oogleden ('*allergic shiner*'), een dwarse witte lijn op de neusbrug ('*allergic crease*') en het omhoog wrijven over de neus met de hand ('*allergic salute*'). Ook eczeem komt vaker voor bij kinderen met astma.

Bij chronische longaandoeningen met ontsteking of hypoxemie kunnen trommelstokvingers en horlogeglasnagels (verbreding van de distale falangen van handen en voeten, met abnormale bolling van de nagels) ontstaan. Vasculitis en erythema nodosum kunnen voorkomen bij auto-immuunprocessen en systeemaandoeningen, zoals granulomatose met polyangiitis (GPA) en sarcoïdose.

Literatuur

Shanmugam S, Nathan AM, et al. Parents are poor at labelling wheeze in children: a cross-sectional study. *BMC Pediatr.* 2016 ;16:80. doi: 10.1186/s12887-016-0616-8.

Ashna D. Mohangoo et al. A Comparison of Parent-Reported Wheezing or Shortness of Breath Among Infants as Assessed by Questionnaire and Physician-Interview: The Generation R Study. *Pediatric Pulmonology* 2010; 45:500–507.

Stevens MW, Gorelick MH, Schultz T. Interrater agreement in the clinical evaluation of acute pediatric asthma. *J Asthma* 2003;40:311-5.

Bohadana A. et al. Fundamentals of Lung Auscultation *N Engl J Med* 2014; 370:744-751

Pasterkamp H. et al. Towards the standardization of lung sound nomenclature. *Eur Respir J* 2016; 47:724-732.

Massachusetts Medical Society (2014) Chest Auscultation - Clinical Examination (videobestand) geraadpleegd op (5 juli 2020) van <https://youtu.be/qUPPedD7NvA>

NCLEX Study Guide (17 maart 2017) Lung Sounds | NCLEX Review (videobestand) geraadpleegd op (5 juli 2020) van <https://youtu.be/0fEy-EDHP5Q>

Reference Database of Respiratory Sounds (2016) European respiratory society (E-learning) geraadpleegd op (5 juli 2020) van <https://www.ers-education.org/e-learning/reference-database-of-respiratory-sounds.aspx> -

Hoofdstuk 3

HOESTEN

Caroline Kosterink-Brackel, Hein Brackel

Inleiding

Hoest is een belangrijk fysiologisch beschermingsmechanisme van het respiratoire systeem. De hoestreflex is noodzakelijk om de luchtweg vrij te houden van geaspireerde of geïnhaleerde agens en van slijm in de luchtwegen door versterking van de mucociliaire klaring. Dit is essentieel voor het gezond houden van de long: daarom: “Hoesten moet!”. Mechanische of chemische stimuli, ontsteking en/of rek van de luchtweg leiden tot prikkeling van hoestreceptoren, resulterend in activatie via de nervus vagus van het hoestcentrum en de hoestreflex. De hoestreceptoren bevinden zich in het gehele bronchiale systeem, het longparenchym, maar ook in de gehoorgangen, nasofarynx, oesophagus, pleurabladen en het diafragma. Dit is belangrijk voor differentiaal diagnostische overwegingen bij hoesten als klacht.

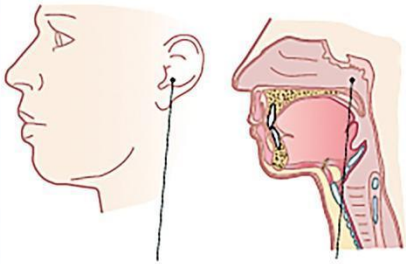

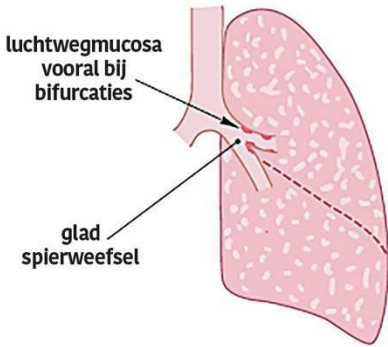
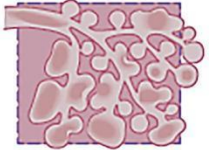
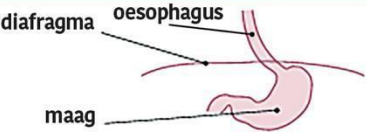
Een hoest is een krachtige contractie van uitademingspijpen bij gesloten glottis na voorafgaande inspiratie, resulterend in een hoge intra thoracale druk, gevolgd door een snelle, explosieve expiratie. De hoestreflex kan excessief worden met een negatief effect op de kwaliteit van leven van het kind én zijn/haar omgeving. De uitdaging voor de kinderarts is hoest als een fysiologische, essentiële reactie op luchtwegprikkeling te onderscheiden van pathologische hoest indicatief voor een onderliggende aandoening.

(Figuur 3-1)

Epidemiologie

Hoesten komt hoogfrequent voor bij kinderen en vormt een van de meest voorkomende redenen voor consultatie van de huisarts voor een kind, meestal uit vooral bezorgdheid bij ouders over oorzaak en gevolgen van het hoesten. 5% van de kinderen bezoekt tenminste eenmaal per jaar de huisarts in verband met hoestklachten, 60% is jonger dan 5 jaar. Gezonde kinderen hoesten gemiddeld 11 maal per dag (1-34) en hoesten zelden 's nachts.

Figuur 3-1.

hoestreceptoren	prikkels
 <p>externe gehoorgang nasofarynx</p>	
 <p>larynx</p>	<ul style="list-style-type: none"> - stofdeeltjes - post-nasal drip - rook - koude - virus - kinkhoest
 <p>luchtwegmucosa vooral bij bifurcaties</p> <p>glad spierweefsel</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ontsteking - vreemd lichaam - secreten - gassen
 <p>terminale bronchiolie en alveoli (zeer beperkt aantal)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - ontsteking - gassen
 <p>diafragma oesophagus</p> <p>maag</p>	

Acute hoest

Acuut hoesten wordt vrijwel altijd veroorzaakt door een virale infectie en gaat meestal spontaan over. Jonge kinderen (< 6 jaar) maken ongeveer 8 tot 12 luchtweginfecties per jaar door, welke geconcentreerd zijn in het najaar en winterseizoen. Daardoor kan dit vooral in najaar en winter de klinische indruk geven van het bestaan van een chronische hoest. Na een bovenste luchtweginfectie hoesten kinderen gemiddeld 10 dagen. 90% van deze

kinderen is hoestvrij na 25 dagen. Bij kinderen met een acute hoest is geruststelling van ouders het belangrijkste doel. Anamnese en lichamelijk onderzoek zijn gericht op het herkennen van onderliggende ziekten en soms kenmerkend. Bijvoorbeeld: Bij aspiratie van een corpus alienum wordt een tevoren symptomvrij kind per acuut benauwd en gaat hevig hoesten. Bij hoesten ten gevolge van cardiale decompensatie is frequent sprake van afwijkingen bij cardiale auscultatie, decompensatio cordis en hepatomegalie of oedemen. Bij jonge zuigelingen met een staccato hoest moet een chlamydia trachomatis infectie worden overwogen en bij kinderen met hevige hoestbuien moet aan een bordetella (para)pertussis worden gedacht.

Chronische hoest

Aanhoudend hoesten langer dan 4 weken, wordt over het algemeen als een chronische hoest beschouwd. Deze termijn is arbitrair en varieert sterk in de literatuur. Bij deze groep varieert de oorzaak van onschuldige recidiverende virale infecties tot soms chronische en zelden acuut bedreigende long- en luchtwegaandoeningen.

Differentiaal diagnose

Een gerichte anamnese en het lichamelijk onderzoek leiden meestal tot de diagnose en de indicatie voor eventuele gerichte aanvullende diagnostiek en de behandeling. Uit diagnostisch oogpunt wordt onderscheid gemaakt tussen een natte (productieve) hoest en een droge hoest en daarnaast tussen een specifieke of aspecifieke hoest. Indien bij anamnese en lichamelijk en/of aanvullend onderzoek aanwijzingen zijn voor een onderliggende oorzaak (zie Tabel 3-1), is sprake van een specifieke hoest. Indien deze kenmerken afwezig zijn wordt het hoesten aspecifiek genoemd. Aspecifieke hoest is meestal droog van karakter en de oorzaak is onduidelijk. Deze hoest verbetert uiteindelijk vaak spontaan en rechtvaardigt een afwachtend beleid en geruststelling van kind en ouders.

Tabel 3-1.

Hints in de anamnese	Oorzakelijke of bijpassende diagnoses.
Heesheid	Verslikking bij afwijkende larynx (evt. N. recurrens pathologie), laryngeale cleft, GERD.
Acuut ontstaan	corpus alienum, longembolie.
Na inspanning	astma, bronchiale hyperreactiviteit (bv na luchtweginfectie).
Voedingsgerelateerd	aspiratie, GERD, TE-fistel.
Nachtelijk hoesten	sinusitis, astma, PND.
Natte of productieve hoest	Geprotaheerde bronchitis, CF, PCD, GERD, afweerproblematiek, bronchiectasiën.
Bij afweerstoornis	bacteriële pneumonie, cave PJP, M. tuberculosis, M. avium, CMV.
Seizoensgebonden	Allergische rhinitis, astma.
Dyspnoe, hypoxie of hypercapnie	Passend bij alle longziekten, afhankelijk van ernst.
Na chronische expositie aan dieren	Allergie, astma, maar ook: Q koorts, extrinsieke allergische alveolitis.
Met failure to thrive	Chronische infectie, CF, PCD, afweerproblematiek, interstitieel longbeeld.
Met malabsorptie, steatorrhoe, meconiumileus,	CF
Met thoracale pijn	Pleurale prikkeling, pericarditis, hartfalen; ribfractuur, pijn intercostaalspier (door hoesten)
Hemoptoë	Purulente longaandoeningen, pulmonale vasculaire problematiek, carcinoid.
Recidiverende pneumonie	Afweerstoornis, atypische infectie, purulente longziekte, congenitale longafwijkingen, TE-fistel, corpus alienum.
Medicatiegebruik	o.a. NSAID's, ACE-remmers.
Hints in de voorgeschiedenis	Oorzakelijke of bijpassende diagnoses.
Cardiale afwijkingen	Geassocieerde luchtwegafwijkingen zoals pulmonale overvulling, malacie ten gevolge van een vascular sling of pulmonale hypertensie
Neuromusculaire afwijking	Scoliose met secundaire luchtweganomalie, verminderde sputumklaring of aspiratie

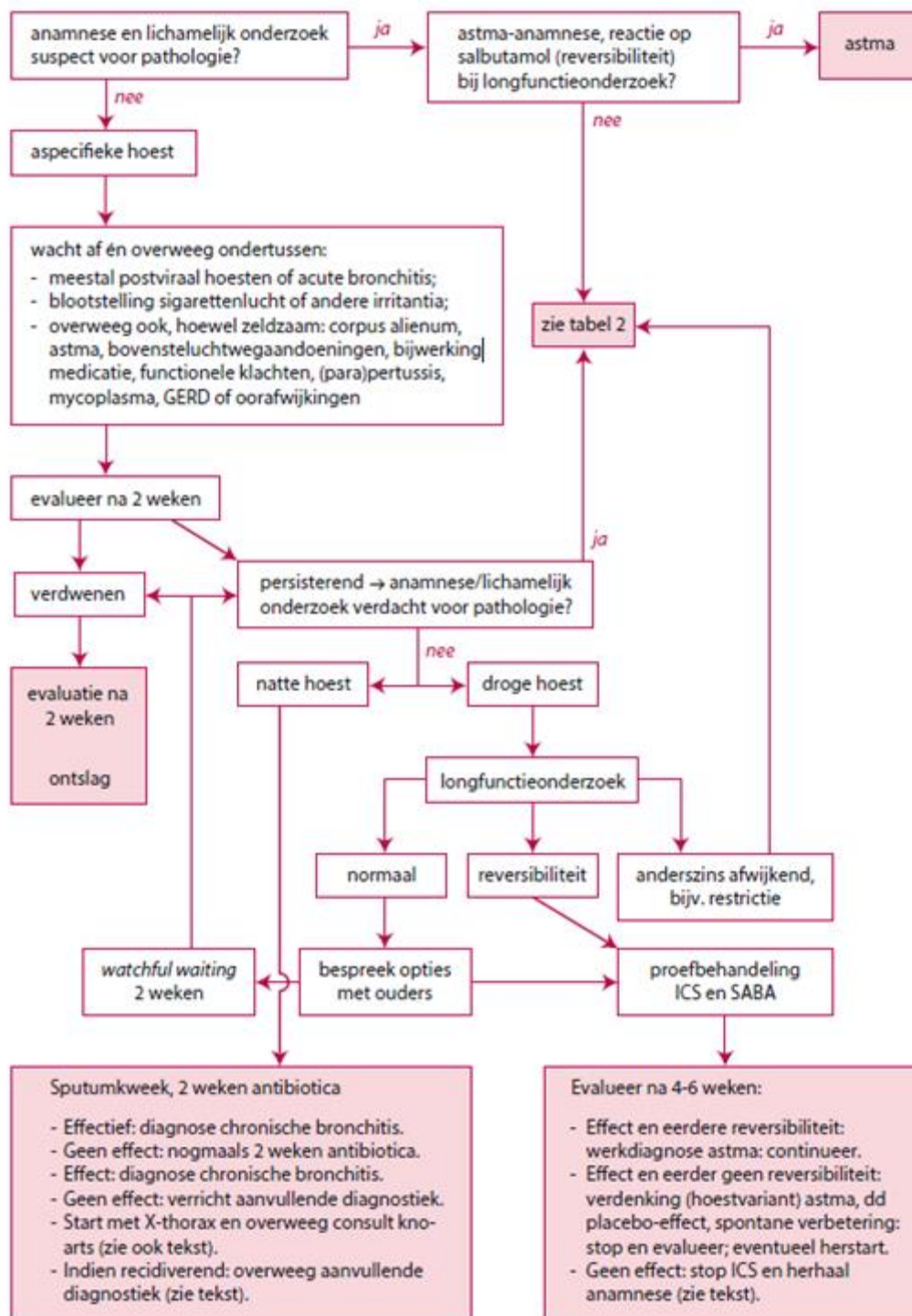
Immuunstoornis (primair/secundair)	Atypische verwekkers
Pre- en dysmaturiteit	Bronchopulmonale dysplasie
Hints bij lichamelijk onderzoek	Oorzakelijke of bijpassende diagnoses
Expiratoir piepen	Astma, luchtwegmalacie
Voortgeleide slijmgeruizen	Infectieuze problematiek, psychomotore retardatie, neuromusculaire ziekten
Inspiratoire crepitaties	Infiltratieve longafwijkingen, zeldzaam longparenchymafwijking bij systeemziekten.
Asymmetrische auscultatie of percussie, afwijkende thoraxvorm	Eenzijdige problematiek: bijvoorbeeld atelectase, congenitale longaandoening
Chronische dyspnoe e/o hypoxie	Cave ernstige onderliggende long- of cardiale pathologie
Failure to thrive	Systeemaandoening, bijvoorbeeld CF
Trommelstokvingers	Langdurige hypoxie
Afwijkend KNO-onderzoek	Post nasal drip, farynx- larynxpathologie
Bron: praktische pediatrie 2017. GERD: gastro-oesofageale refluxziekte; TE-fistel: tracheo-oesofageale fistel; CF: cystic fibrosis; PCD: primaire ciliaire dyskinesie; PND: post-nasal drip; PJP: pneumocystis jiroveci pneumonie.	

Aanvullende diagnostiek

Bij patiënten met een chronische hoest wordt op basis van een systematische aanpak een keuze gemaakt in aanvullende diagnostiek en eventuele behandeling. Bij specifieke hoestklachten kan gerichte diagnostiek ingezet worden om de diagnose te bevestigen.

(Figuur 3-2 en 3-3)

Figuur 3-2.



Figuur 3-3.

Conclusie uit anamnese en lichamelijk onderzoek	Verdenking op	Bijbehorende diagnostiek
recidiverende pneumonie	afweerproblematiek, bronchiëctasieën, restschade na pneumonie, congenitale longafwijking, corpus alienum, CF, PCD, TE-fistel	afweardiagnostiek, CT, tracheobronchoscopie, zweetest, trilhaarbipt, slikonderzoek
aspiratie	anatomische afwijking (laryngeaal of TE-fistel), GERD, neuromusculaire problematiek	slikonderzoek, scopie met BAL, pH-metrie
atypische infectie	tuberculose, atypische mycobacterie, parasiet, schimmel, bacterieel, viraal	sputumkweek, bronchoscopie met BAL, serologisch naar <i>B. (para)pertussis</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumophilia</i> of <i>psittaci</i> (vogels), <i>C. burnetii</i> (Q-koorts, vee) of tuberculose (mantouxtest of IGRA-test)
luchtweganomalie	tracheobronchomalacie, intraluminale laesies (bijv. tumor of corpus alienum), extrinsieke compressie	CT-thorax, bronchoscopie met BAL
interstitiële longziekte	reumatologisch, toxisch, bestraling, medicatie	auto-immuundiagnostiek, CT-thorax, eventueel longbiopsie
functionele hoest	gedragsmatige hoest	consult psychologie, fysiotherapie, psychiatrie

BAL = bronchoalveolaire lavage; CF = cystische fibrose; GERD = gastro-oesofageale refluxziekte; TE-fistel = tracheo-oesofageale fistel

Beleid

Bij kinderen met persisterend droge hoest zonder piepen is meestal sprake van een aspecifieke postvirale hoest en maar zelden sprake van astma. Hierbij volstaat uitleg, geruststelling en verminderen van de blootstelling aan prikkels zoals sigarettenlucht. Investeer hierbij in motivational interviewing tijdens het consult.

Bij kinderen met langer dan 2 maanden klachten en zeker als het nachtelijke hoest betreft en/of hoest bij/na inspanning wordt (indien mogelijk) longfunctie onderzoek inclusief reversibiliteitmeting geadviseerd en moet een proefbehandeling met inhalatiecorticosteroiden gedurende 4-6 weken worden overwogen. Indien de proefbehandeling effectief is én klachten terugkomen na staken hiervan of in geval van reversibiliteit mag de diagnose astma als oorzaak van de chronische hoest worden gesteld.

Bij kinderen met een chronische productieve hoest zonder specifieke kenmerken wordt een X-thorax en sputumkweek verricht ter uitsluiting van gelokaliseerde pulmonale pathologie en/of atypische of resistente verwekkers. Aangezien sprake kan zijn van geprotaheerde bronchitis wordt geadviseerd een antibioticakuur van tenminste 2 weken te starten (amoxicilline 50 mg/kg/d). Op basis van recente literatuur blijkt dat bij een (te lang volgehouden) expectatief beleid een hogere kans bestaat op het ontstaan van bronchiectasiën. Bij een kortere behandelduur kunnen de klachten snel terugkomen. Bij veruit de meeste patiënten verdwijnen hierna alle symptomen en kan de diagnose geprotaheerde bacteriële bronchitis worden gesteld. Indien niet effectief wordt geadviseerd

deze kuur te herhalen, switch, op geleide van een respiratoire kweek (aanhoestwat, keelwat, of –indien haalbaar- een sputumkweek), eventueel naar een macrolide. Blijven de klachten hierna aanhouden dient uitgebreidere diagnostiek ingezet te worden naar een meer uitgebreide DD zoals: luchtwegmalacie, persisterende aspiratie of corpus alienum (tracheobronchoscopie), atypische verwekkers (kweek, PCR en eventuele een BAL), immuundeficiënties, CF (zweettest), of PCD (trilhaarbiopt) en/of bronchiectasiën, congenitale of andere pulmonale afwijkingen, interstitiële aandoeningen of eventueel vaat anomalie (beeldvorming (CT)). Hierna kan een gerichte behandeling op geleide van de onderliggende aandoening worden ingezet (zie de specifieke hoofdstukken).

Bij de meeste specifieke hoestklachten is het hoesten een belangrijk beschermingsmechanisme van de long en is hoestdempende medicatie niet zinvol en zelden tot nooit effectief. Bijwerkingen van hoestdempers komen wel voor. Vooral jonge kinderen zijn gevoelig voor de sederende eigenschappen van enkele centraal aangrijpende middelen. Het gebruik van honing is effectief bij hoestende kinderen en heeft een kortdurend verzachtend effect. De meest effectieve aanpak is het behandelen van de onderliggende oorzaak, het verminderen van blootstelling aan prikkels zoals sigarettenrook, en het bieden van uitleg en geruststelling.

Literatuur

Brackel C, Brackel H, Hoesten moet, hoesten doet je (bijna altijd) goed. *Praktische Pediatrie* 2017;4:227-232

Chang AB, Oppenheimer JJ, Weinberger M et al, on behalf of the CHEST Expert Cough panel. Management of children with chronic wet cough and protracted bacterial bronchitis: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2017;151(4): 884-90.

Chang AB, Oppenheimer JJ, Weinberger M, Rubin BK, Irwin RS. Children with chronic wet or productive cough – treatment and investigations. A systematic review. *Chest*. 2016; 149(1): 120-42.

Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;11:CD001831

Hoofdstuk 4

DYSPNEU

Marije van den Beukel, Sanne Hammer, Anneke Landstra

Inleiding

Dyspneu is een van de belangrijkste symptomen van aandoeningen van luchtwegen en longen (Tabel 4-1). Dyspneu wordt gedefinieerd als het subjectieve gevoel van gestoorde of bemoeilijkte ademhaling. De klacht wordt vaak beschreven als 'benauwdheid', 'kortademigheid', 'ademnood', 'niet door kunnen ademen', 'dichtgeknepen keel', of 'geen lucht kunnen krijgen'. Dyspneu moet worden onderscheiden van tachypneu. (zie Hoofdstuk 5)

De normale ademhaling wordt centraal aangestuurd door het in de medulla oblongata gelegen ademhalingscentrum. Perifeer geschiedt de aansturing door chemoreceptoren gelegen langs de arteriae carotidae en mechanische receptoren gelegen in diafragma en skeletspieren. Een verstoorde balans tussen centrale en perifere regulatie wordt waargenomen als dyspneu. Deze disbalans ontstaat bij verstoring van het gastransport. Die verstoring kan betrekking hebben op de in- en uitstroom van lucht van en naar de longen, de gasuitwisseling op alveolair niveau (CO₂-diffusie en binding van O₂ aan hemoglobine (Hb)), de onderlinge afstemming van ventilatie en perfusie, de aan- en afvoer van bloed van en naar de longen, de aanvoer van O₂ naar de weefsels en de afvoer van CO₂ uit de weefsels.

Dyspneu is een subjectieve bevinding en daarom moeilijk meetbaar, zodat de klachten moeten worden gespecificeerd. De klacht moet zo goed mogelijk worden omschreven. Bijkomende symptomen zoals hoest, sputum productie, neusobstructie, pijn op de borst, oedemen, gewrichtsklachten en spierzwakte kunnen richting geven aan de differentiaal diagnose. De mate van dyspneu kan worden bepaald aan de hand van een vragenlijst of benaderd met een visueel-analoge schaal.

Bij het lichamenlijk onderzoek dient te worden gelet op tachypneu, neusvleugelen, intrekkingen en het gebruik van hulpademhalingspijpen. Ook kan men het aantal woorden (getallen) tellen dat het kind tussen twee ademdeugen door kan uitspreken. Kreunen en 'head bobbing' zijn tekenen van dyspnoe die met name bij zuigelingen en peuters worden gezien. Het ademhalingspatroon kan passen bij een bepaalde onderliggende oorzaak. Bijvoorbeeld: patiënten met een ernstig verminderde compliantie van de longen of van de thoraxwand hebben vaak een snel en oppervlakkig ademhalingspatroon, wat de arbeid voor

thoraxexpansies vermindert. Bij kinderen met spierzwakte kunnen intrekkingen of gebruik van hulpademhalingspiers minder duidelijk te zien zijn.

Een ademhalingsfrequentie die opvallend langzaam is voor de leeftijd en klinische toestand van de patiënt kan een teken zijn van dreigende respiratoire insufficiëntie.

De correlatie tussen de uitkomst van vragenlijsten enerzijds en objectieve bevindingen, zoals afwijkingen bij lichamelijk onderzoek, longfunctieparameters, en radiologische bevindingen anderzijds is zeer gering. Hetzelfde geldt voor de correlatie met de ernst van de onderliggende aandoening.

Differentiaaldiagnose

Dyspneu kan een symptoom zijn van respiratoire, cardiovasculaire (linkerhartfalen), neuromusculaire en systemische aandoeningen (anemie, verminderde conditie, hyperthyreoïdie), waarbij de zuurstoftransportcapaciteit van hart en longen onder druk staat (Tabel 4-1). Dyspneu kan ook een uiting zijn van disfunctionele ademhaling, vaak voorkomend zonder onderliggende somatische pathologie. Meestal wordt de basis gevormd door een respiratoire aandoening. De bevindingen beschreven in Tabel 4-2 kunnen behulpzaam zijn bij de differentiaaldiagnose.

Tabel 4-1. Respiratoire aandoeningen die gepaard gaan met dyspneu

AANDOENING	KENMERKEN
Laryngitis subglottica	Rinitis gevolgd door heesheid en blafhoest Subfebriele temperatuur, inspiratoire stridor Leeftijd meestal tussen 6 maanden en 5 jaar
Epiglottitis	Verwekker <i>Haemophilus influenzae</i> type b Piekleeftijd (ongevaccineerd) 2-4 jaar Snel progressief, toenemende dyspneu, inspiratoire stridor Hoge koorts, ziek
Tracheïtis, tracheobronchitis	Bij bacteriële infectie Blafhoest en stridor, hoge koorts en algehele malaise
Aspiratie corpus alienum	Meestal (sub)acut ontstane klachten Inspiratoire (hoog) of expiratoire (laag) bijgeluiden
Astma	Vooraf expiratoire dyspneu, piepen en hoesten Verlengd expirium, ademgeruis kan verminderd zijn
Pneumothorax	Vaak peracut begin; spontaan vooral bij adolescenten Verzwakt ademgeruis, geen bijgeruisen, sonore percussie
Longparenchymverlies	Dyspneu afhankelijk van ernst Verminderde gaswisseling op alveolair niveau

(RS) bronchiolitis	Productieve hoest, "vol kinken", dyspneu en tachypneu Vaak veel rhonchi en crepitaties
Onderste luchtweginfectie	Dyspneu, tachypneu en neusvleugelen Koorts, pijn bij zuchten, buikpijn
Longembolie	Zelden bij kinderen Acute dyspneu met hemoptoë en pleurapijn of droge hoest en geleidelijk toenemende dyspneu
Ruimte-innemend proces	Afhankelijk van lokalisatie en uitgebreidheid
Dysfunctionele ademhaling	Dyspneu, duizeligheid, paresthesieën, pijn op de borst Geen afwijkingen bij auscultatie

Tabel 4-2. Bevindingen bij dyspneu

BEVINDING	KENMERKEN
Tachypneu	Ademhalingsfrequentie hoger dan normaal voor de leeftijd
Hyperpneu	Diepe ademhaling met toegenomen ademminuutvolume en normale frequentie Onder meer bij metabole aandoeningen
Hyperventilatie	Toegenomen ademminuutvolume Bloedgasanalyse toont normale zuurstofspanning en hypocapnie
Dyspneu bij inspanning	Vooraf anamnestic gegeven
Orthopneu	Dyspneu in liggende positie; vaak bij cardiale oorzaken
Paroxismale nachtelijke dyspneu	Plotseling optredende nachtelijke benauwdheid Vaak gerelateerd aan linkerhartfalen

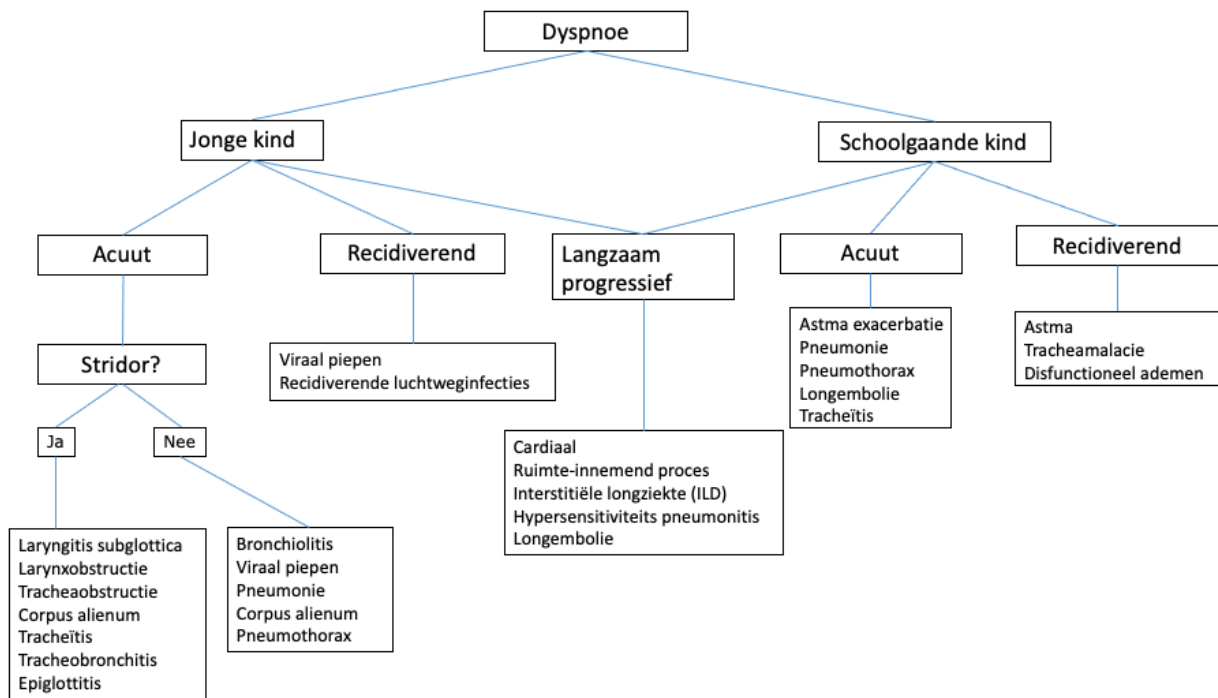
Diagnostiek en behandeling

Figuur 4-1 geeft een overzicht van de oorzaken van dyspneu. Acute dyspneu heeft andere oorzaken dan recidiverende dyspneu. Longfunctie onderzoek en op indicatie laboratoriumonderzoek en/of beeldvorming kunnen behulpzaam zijn bij het differentiëren van de oorzaken van dyspnoe.

Oorzaken anders dan respiratoire aandoeningen moeten worden uitgesloten; leeftijd en epidemiologie bepalen mede aan welke ziektebeelden moet worden gedacht. De diagnose bepaalt in grote lijnen het verdere beleid; hiervoor wordt naar de betreffende hoofdstukken verwezen. Wanneer de meest voorkomende oorzaken zijn uitgesloten en de

dyspneu onverklaard blijft, wordt het verdere beleid bepaald in overleg met een kinderarts-pulmonoloog.

Figuur 4-1. Overzicht van de oorzaken van dyspneu



Literatuur

- Braithwaite S, Perina D. Dyspnea. In: Walls R, Hockberger R, Gausche-Hill M. Rosen's Emergency medicine – Concepts and clinical practice. 9e druk. Philadelphia: Elsevier, 2017: 195-203
- Pasterkamp H. The history and physical examination. In: Wilmott R, Bush A, Deterding R and Ratjen F. Kendig's Disorders of the respiratory tract in children. 9e druk. Philadelphia: Elsevier, 2018: 2-25.
- Weinberger M, Abu-Hasan M. Perceptions and pathophysiology of dyspnea and exercise intolerance. *Pediatr Clin North Am* 2009;56:33-48.
- Mark B Parshall, Denis E O'Donnell, American Thoracic Society Committee on Dyspnea. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med* . 2012 Feb 15;185(4):435-52.
- Lands LC. Dyspnea in Children: What is driving it and how to approach it. *Paediatr Respir Rev* 2017 Sep;24:29-31.

Hoofdstuk 5

TACHYPNEU

Anne Akkerman-Nijland, Erik-Jonas van de Griendt

Inleiding

Tachypneu betekent ‘versnelde ademhaling’, waarmee een hogere ademfrequentie dan normaal voor de leeftijd wordt bedoeld. Tachypneu betreft een fysiologische aanpassing van de ademhaling aan hypoxemie of aan veranderde of verhoogde metabole activiteit. De toename van de ademfrequentie (en teugvolume) leidt tot een groter ademminuutvolume. De ademfrequentie in rust of tijdens slaap is een gevoelige klinische parameter voor de pulmonale en algemene klinische conditie van het kind.

De normale ademfrequentie in rust verschilt per leeftijdsfase, waarbij de ademfrequentie afneemt met de leeftijd; de spreiding qua ademfrequentie bij pasgeborenen en zuigelingen is groot. Er zijn verschillende referentiewaarden in omloop, voor acuut zieke kinderen worden in Nederland de waarden volgens de Advanced Paediatric Life Support (APLS) gebruikt (Tabel 5-1).

Beoordeling van de ademfrequentie gebeurt bij voorkeur in rust of tijdens slaap, aangezien het activiteitsniveau van het kind van invloed is op de frequentie. Daarbij is de ademfrequentie tijdens slaap ook minder variabel dan in wakkere toestand. Bij zuigelingen jonger dan twee maanden ziet men regelmatig een periodieke ademhaling met korte (minder dan 10 sec) perioden van bradypneu of zelfs apneu, afgewisseld met tot 15 seconden durende perioden van tachypneu. Dit periodieke patroon kan bij zieke zuigelingen versterkt zijn. Gezien deze variabelen wordt geadviseerd de ademfrequentie gedurende tenminste 1 minuut te tellen, waarbij deze meting idealiter enkele malen herhaald wordt om een gemiddelde waarde te kunnen berekenen. De trend van meerdere observaties van de ademfrequentie is bruikbaar als indicatie van verbeterende of verslechterende kliniek. Tachypneu in rust is een uiting van toegenomen ademarbeid. Andere symptomen daarvan zijn inter- en subcostale intrekkingen of intrekkingen in jugulo, gebruik van hulpademhalingspijpen, neusvleugelen, kreunen en de aanwezigheid van inspiratoire en expiratoire bijgeluiden. Een trage ademhaling duidt hierbij op uitputting of verminderd bewustzijn en kan een preterminaal teken zijn. Naast de frequentie van de ademhaling kan ook de rest van het ademhalingspatroon, met diepte en ritme van de ademhaling, aanwijzingen geven voor de onderliggende oorzaak.

Tabel 5-1. Ademfrequentie: referentiewaarden (in rust)

LEEFTIJD (JAAR)	FREQUENTIE (PER MINUUT)
0-1	30-40
1-2	25-35
2-5	25-30
5-12	20-25
>12	15-20

Differentiaaldiagnose

Tachypneu moet niet worden verward met hyperventilatie, hyperpneu of dyspneu. Hyperventilatie is een vorm van disfunctionele ademhaling, die gepaard gaat met benauwdheid, duizeligheid, paresthesieën of pijn op de borst zonder afwijkingen bij auscultatie. Hyperpneu betreft een diepe ademhaling met toegenomen ademminuutvolume bij een normale ademfrequentie. Dyspneu wordt behandeld in Hoofdstuk 4 en wordt gedefinieerd als het subjectieve gevoel van gestoorde of bemoeilijkte ademhaling. Tachypneu en dyspneu kunnen los van elkaar optreden.

Tachypneu kan worden veroorzaakt door verschillende pulmonale aandoeningen, die het longparenchym en/of het interstitium betreffen. Zo leiden onderste luchtweginfecties of atelectase tot afgenomen ventilatie in het aangedane longparenchym. Daardoor vermindert de lokale ventilatie-perfusieratio of treedt zelfs shunting op, met hypoxemie als gevolg. Als reactie neemt de ademfrequentie toe, waarbij hypocapnie ontstaat. Bij luchtwegobstructie, zoals zich voordoet bij astma, wordt de ademhaling eerst trager en dieper, waarbij de hartfrequentie al compensatoir kan stijgen. In tweede instantie kan het lichaam de ademarbeid reduceren door over te gaan op een snelle en oppervlakkige ademhaling, wat een ongunstig teken is. Tachypnoe kan een eerste en enig symptoom zijn van een interstitiële longziekte.

Transient tachypnea of the newborn (TTN) of wet lung komt voor bij 0,5 tot 1% van de pasgeborenen, vooral bij (bijna) à terme zuigelingen. De ademhalingsproblemen ontstaan door vertraagde resorptie van longvocht. De belangrijkste risicofactor is sectio caesarea. Kort na de geboorte ontstaat tachypneu, soms met dyspneu en extra zuurstofbehoefte. Het beeld neemt meestal snel af in ernst in de eerste 6 uur postnataal en verdwijnt binnen 24 tot 72 uur. Andere oorzaken moeten worden uitgesloten zoals pneumonie door groep B-streptokokken (GBS), meconiumaspiratiesyndroom, idiopathisch respiratoir distress-

syndroom (IRDS), pneumothorax en congenitale hartafwijkingen. In tegenstelling tot TTN zijn deze aandoeningen in de eerste 24 uur meestal sterk progressief.

Differentiaal diagnostisch kan bij tachypneu naast bovenstaande pulmonale aandoeningen worden gedacht aan cardiale oorzaken of andere oorzaken van hypoxemie of verhoogde metabole activiteit, zoals koorts, sepsis, shock, hyperthyreoïdie en metabole acidose. Bij een metabole acidose, bijvoorbeeld een diabetische ketoacidose, kan een Kussmaul-ademhaling optreden, gekenmerkt door een diepe en regelmatige ademhaling van verschillende snelheid. Meningitis, encefalitis en andere aandoeningen van het centraal zenuwstelsel die het ademhalingscentrum beïnvloeden, gaan vaak gepaard met een onregelmatig ademhalingspatroon, bestaande uit afwisselende perioden van tachypneu en apneu. Cheyne-stokes ademhaling, een zich elke 30-60 seconden herhalend patroon van geleidelijk toenemende en afnemende ademhalingsfrequentie, is in het algemeen geassocieerd met coma. Andere differentiaal diagnostische overwegingen zijn anemie, intoxicatie (met name salicylaten) en angst.

Tabel 5-2. Differentiaaldiagnose van tachypneu

DIAGNOSEGROEP	DIAGNOSE
Pulmonaal	Astma Atelectase Bovenste luchtweginfectie, bijv laryngitis subglottica Bronchopulmonale dysplasie Corpus alienum Infecties van de lagere luchtwegen, bijv bronchiolitis, pneumonie Interstitiële longaandoeningen Intrapulmonale massa Longembolie Pleuravocht en pleura-empyeem Pneumothorax Pulmonaal oedeem Transient tachypnea of the newborn
Cardiaal	Circulatoir falen, bijv sepsis Congenitale hartaandoeningen Hartritme stoornissen Myocarditis
Overig	Anemie Angst Disfunctionele ademhaling Hyperthyreoïdie Intoxicaties

	Koorts Metabole stoornissen, bijv diabetische ketoacidose Neurologische stoornissen, bijv meningitis/encefalitis Pijn
--	--

Diagnostiek en behandeling

De verdere kliniek naast de tachypneu, eventueel andere klachten, leeftijd en epidemiologie, bepalen mede aan welke ziektebeelden moet worden gedacht. De onderliggende oorzaak bepaalt in grote lijnen het verdere beleid. Hiervoor wordt naar de betreffende hoofdstukken verwezen.

Literatuur

Levy ML, Fleming L. Asthma reviews in children: what have we learned? *Thorax* 75(2), 2020

Griese M. Chronic interstitial lung disease in children. *European Respiratory Review* 27, 2018

Pramanik AK, Rangaswamy N, Gates T. Neonatal respiratory distress: a practical approach to its diagnosis and management. *Pediatric Clinics of North America* 62, 2015

Turner NM, Leroy PL. *Advanced paediatric life support, de Nederlandse editie*. 5e druk
Amsterdam: Elsevier, 2017

Wilmott RW, Deterding R, Li A, et al. *Kendig's Disorders of the respiratory tract in children*. 9e druk. Elsevier, 2019

Hoofdstuk 6

CENTRALE APNEU

Koen Joosten, Daan Caudri

Inleiding

Indien er over apneu wordt gesproken dan dient een onderscheid gemaakt te worden in verschillende soorten apneu; centrale, obstructieve, en gemengde apneu. Bovendien kan apneu optreden in wakkere toestand of in slaap. Bij centrale apneu zijn er geen ademhalingsbewegingen van het middenrif en de thorax, omdat er geen aansturing is vanuit het verlengde merg of omdat efferente perifere zenuwen of ademhalingsspieren niet op door het ademcentrum afgegeven prikkels reageren.

Registratie van apneu vindt in de praktijk meestal plaats tijdens slaap. Volgens de internationale criteria (AASM) wordt een centrale slaap apneu (CA) gescoord als een afname van de piekluchtstroom met ten minste 90% in vergelijking met de basislijn gedurende ten minste twee ademhalingscycli, en wanneer deze geassocieerd is met een verstoring van de slaap (arousal) of met $\geq 3\%$ zuurstofdesaturatie. Als alternatief worden centrale-apneus gescoord als er gedurende 20 seconden geen ademhalingscycli zijn zonder dat daarbij een arousal of desaturatie aanwezig hoeft te zijn. Bij zuigelingen kan de centrale apneu ook worden gescoord als de minimale duur van afwezigheid van luchtstroom twee ademhalingscycli is en dit gepaard gaat met een afname van de hartslag tot minder dan 50 slagen per minuut gedurende ten minste 5 seconden of minder dan 60 slagen per minuut gedurende 15 seconden. Naast deze definitie voor apneu kan in slaap ook sprake zijn van een (obstructieve of centrale) hypopneu, waarbij de piekluchtstroom met 30-90% afneemt ten opzichte van de basislijn. Centrale slaap apneu is een symptoom en geen diagnose.

Centrale apneu kan zich presenteren met een diversiteit aan symptomen (Tabel 6-1). Echter, veel kinderen met centrale slaap apneus hebben geen enkele klinische symptomen. Apneus die optreden wanneer een kind wakker is kunnen over het algemeen niet zo exact gemonitord en gedefinieerd worden als apneus in slaap. Doorgaans worden dergelijke apneus dus alleen bemerkt als ze leiden tot duidelijke klinische symptomen, zoals desaturatie, cyanose, of verminderd bewustzijn (Tabel 6-1). Daarmee worden ditsoortepisodes in principe per definitie als pathologisch beschouwd. De differentiële diagnose voor apneus zowel in slaap als in wakkere toestand is breed.

Tabel 6-1. symptomen van centrale apneu

Respiratoire symptomen bij wakker zijn	Respiratoire symptomen tijdens slaap	Andere symptomen
Hypercapnie	Geobserveerde apneu	Rusteloze slaap
Plotselinge saturatiedaling	Dyspneu	Frequente arousals of wakker worden 's nachts
Oppervlakkige ademhaling	Snurken/hoorbare ademhaling	Overmatig zweten
Incidenten met cyanose	Naar adem happen	Ochtend hoofdpijn
Progressief respiratoir falen	BRUE	Moe of niet goed uitgerust opstaan
Blauwe spells	Diepe zuchten	Verandering in gedrag of cognitie
BRUE	Intrekkingen borstkas	Slapeloosheid
Geobserveerde apneu	Oppervlakkig ademen	Slaperigheid overdag
	Neusvleugelen	Abnormaal gedrag tijdens slaap
		Nachtmerries
		Bradycardie
		Focale epileptische aanvallen
		Voorbijgaande lethargie en spierhypotonie
		Bedplassen
		Groei achterstand
		Matige school prestaties

Oorzaken centrale apneu

Primaire apneu van de pasgeborene. De meest voorkomende vorm van centrale slaap apneu is primaire slaapapneu van de pasgeborene. Er is sprake van periodiek ademen in slaap (3 of meer respiratoire pauzes van 3 seconden of langer met daartussen een periode van ten hoogste 20 sec van normale ademteugen), waarbij periodes van centrale apneus en hypopneus worden afgewisseld met gewone ademhaling. Vaak gaat dit gepaard met milde saturatiedalingen en variatie van de hartslag. Deze periodes nemen toe ten tijde van de REM-slaap. Deze centrale apneus worden in de eerste levensmaanden tijdens het

rijpingsproces van de ademhaling doorgaans als fysiologisch beschouwd, maar er is sprake van excessief periodiekademen als dat meer dan 10% van de slaaptijd bedraagt.

Primaire apneu van de pasgeborene wordt insterk toegenomen mate gezien bij kinderen geboren bij een amenorroeduur van minder dan 34 weken, en kan daarbij zowel in slaap als in wakkere toestand optreden. Bij het bereiken van de à terme leeftijd is het ademhalingspatroon bij de meeste zuigelingen genormaliseerd. Wanneer de apneus niet verminderen of juist toenemen moet differentiaaldiagnostisch worden gedacht aan metabole oorzaken, intoxicaties, convulsies, infectie of een congenitaal centraal hypoventilatiesyndroom (zie onder). Wanneer apneu-aanvallen persisteren tot na de postconceptionele leeftijd van 44 weken moet nadere diagnostiek in de vorm van een polysomnografie overwogen worden. Vanaf de leeftijd van 1 jaar wordt een bovengrens van normaal gedefinieerd bij een frequentie van 5 centrale apneus per uur slaap. Wanneer de frequentie daarbovenligt, of bij diepe desaturaties of bradycardie, spreekt men van pathologische centrale slaap apneu.

Afhankelijk van frequentie en ernst kan behandeling overwogen worden met tactiele stimulatie, respiratoire ondersteuning of medicatie. Tactiele stimulatie is bij neonaten vaak voldoende om een centrale apneu te beëindigen en kan worden toegepast bij incidentele apneus. Bij excessief periodiekademen met frequente apneus en desaturaties kan men een neusbril geven met een luchtstroom van 1 l/min. Het werkingsmechanisme is niet precies bekend; waarschijnlijk betreft het een combinatie van openen van de luchtwegen en prikkelen van de ademhalingsreceptoren door deluchtstroom.

Coffeïne is bewezen effectief bij centrale apneus bij prematuriteit, zowel in slaap als daarbuiten. Na een oplaaddosis van 10 mg/kg wordt als onderhoudsdosering 5 mg/kg eenmaal per dag gegeven. Het is niet nodig om de serumspiegels te controleren; overdosering leidt tot onrust en tachycardie. Voor a term geboren kinderen en bij premature kinderen die de gecorrigeerde a terme leeftijd hebben bereikt is geen evidence voor het gebruik van coffeïne bij centrale (slaap) apneu maar kan het toch een effect hebben op het ademhalingspatroon.

Behandeling met continue positieve luchtwegdruk (CPAP) via een nasofaryngeale tube of een neusstukje, met een druk van 5 à 8 cm H₂O, is geïndiceerd bij persisterende centrale apneus ondanks bovenstaande behandelingen.

Brief Resolved Unexplained Events (BRUE). Bij zuigelingen die zich presenteren met een Brief Resolved Unexplained Events (BRUE) kan primaire apneu als oorzaak gevonden worden. Een BRUE is een onverklaarde gebeurtenis < 1 minuut durend bij een zuigeling met leeftijd < 1 jaar waarbij de verzorgende ≥ 1 van de volgende symptomen heeft waargenomen: 1) cyanose of bleekheid; 2) afwezige, verminderde of irregulaire ademhaling; 3) duidelijke verandering in spiertonus (hyper- of hypotonie); 4) veranderd niveau van reageren/bewustzijn. Aan de hand van deze definitie vallen patiënten in laag-risico categorie dan wel hoog-risico categorie, wat consequenties heeft voor het te voeren beleid. Een patiënt uit de laag-risico categorie loopt namelijk minder risico op het herhaald optreden van een BRUE of op het hebben van een ernstige onderliggende aandoening. Bij een patiënt die classificeert in de hoog-risicocategorie moet verdere evaluatie plaatsvinden op geleide van de aanknopingspunten in anamnese en lichamelijk onderzoek. Opname voor klinische evaluatie en monitoring moet overwogen worden.

Indien bij hoog-risico kinderen de BRUE inslaap optrad en er aanwijzingen zijn voor centrale of obstructieve apneus, verdenking op hypoventilatiesyndroom, recidiverende geïsoleerde bradycardieën, of verdenking op apneus bij convulsies (mogelijk zeldzame vormen van epilepsie) moet een polysomnografie worden overwogen.

Tabel 6-2. Criteria laag risico BRUE

LAAG-RISICO CRITERIA	HOOG-RISICO CRITERIA
Leeftijd >60 dagen	Voldoet niet aan laag risico criteria
geboorteleeftijd ≥ 32 weken	
postconceptioneel ≥ 45 weken	
Eerste BRUE	
Geen reanimatie door professional	
Geen afwijkende familie anamnese	

Congenitaal centraal hypoventilatiesyndroom (CCHS). Het congenitaal centraal (alveolair) hypoventilatiesyndroom (CCHS), vroeger ook wel 'Ondine's curse' genoemd, is een zeldzaam syndroom. Bij CCHS is de autonome regulatie van de ademhaling gestoord, zodat er nauwelijks een reactie optreedt op hypoxemie of hypercapnie tijdens de slaap. Er is een verminderd teugvolume en een verlaagde ademhalingsfrequentie in de slaap. Deze

kinderen kennen geen gevoel van dyspneu. In geval van verhoogde ventilatiebehoefte, zoals bij respiratoire infecties, kunnen zij hier niet aan voldoen. In wakkere toestand hebben de meeste van deze patiënten wel een adequate ademhalingsdrive, hoewel de ernstiger aangedane patiënten ook overdag hypoventileren.

De typische presentatie van CCHS is cyanose, apneus en/of hypercapnie vanaf de geboorte, zondertekenen van respiratoire distress zoals daarbij verwacht zou worden. Meestal is kunstmatige beademing noodzakelijk. Er zijn echter ook patiënten beschreven die op latere leeftijd zijngediagnosticeerd. De eerste maanden treedt hypoventilatie zowel in slaap als in wakkere toestand op. Na deze eerste periode ademen de meeste kinderen bij wakker zijn adequaat.

De oorzaak van CCHS is een mutatie in het PHOX2B-gen. Dat gen speelt een rol in de migratie van de cellen van de neurale lijst. Veel patiënten hebben naast respiratoire symptomen ook andere symptomen van autonome disfunctie, zoals temperatuurstabiliteit, excessief zweten en cardiale aritmieën. Er is een verhoogd risico op de ziekte van Hirschsprung en op tumoren uitgaande van de neurale lijst, zoals neuroblastoom en ganglioneuroom.

Behandeling bestaat uit chronische ondersteuning van de ademhaling in slaap met behulp van positieve druk beademing, doorgaans via tracheostoma. Bij veel kinderen is ook enige vorm van ondersteuning nodig wanneer ze wakker zijn. Hierbij wordt gestreefd naar Pco₂-waarden van 30 à 35 mm Hg (4 à 4,7 kPa). Diafragma-stimulatie als alternatief voor positieve druk beademing kan in sommige gevallen worden toegepast.

Rapid Onset Obesity with Hypothalamic Dysfunction, Hypoventilation and Autonomic Dysregulation (ROHHAD). ROHHAD vertoont veel gelijkenis met CCHS. Deze aandoening treedt meestal op bij kinderen die tot de leeftijd van 2 tot 4 jaar een normale ontwikkeling hebben. Daarna ontstaat een snel en sterkverhoogde voedselintake (hyperfagie) met gewichtstoename, abnormaal gedrag (zoals ontremmingsverschijnselen, lethargie en verminderd concentratievermogen) en vervolgens autonome disfunctie (abnormale pupilreacties, temperatuurstabiliteit en verminderde darmmotiliteit) en centrale hypoventilatie. Ook bij dit ziektebeeld is er een verhoogd risico op tumoren uitgaande van de neurale lijst. Er is vooralsnog geen genetische oorzaak aangetoond.

Hersenstamaandoeningen. Bij aandoeningen van de hersenstam, zoals meningomyelocèle met Chiari type II-malformatie, achondroplasia met druk op de hersenstam door een

disproportie van de schedel en bij het syndroom van Joubert, waarbij er een dysgenese van de cerebellaire vermis bestaat, kunnen centrale apneusoptreden. Naast ademhalingsstoornissen kunnen er wegens de lokalisatie in de hersenstam ook andere problemen gezien worden, zoals stridor, slikklachten en een dubbelzijdige facialisparesis.

Syndromale oorzaken. Bij diverse craniofaciale syndromen, stapelingsziekten en chromosomale afwijkingen is er een verhoogd op voorkomen van centrale slaap apneu.

Chromosomale afwijkingen

- Downsyndroom en Prader-Willi syndroom zijn de meest voorkomende syndromen met een zeer sterk verhoogde kans op zowel obstructieve als centrale slaap apneu. Bij kinderen onder 2 jaar met Prader-Willi syndroom zijn prevalenties van centrale slaap apneu (>5 events/uur) beschreven tot meer dan 40%. Patiënten met Prader-Willi syndroom hebben een abnormale respons op hypercapnie en hypoxemie, waardoor hypoventilatie en apneus kunnen ontstaan.

Syndromale encefalopathieën

- Het syndroom van Rett bij jongens al voor de geboorte letaal en komt derhalve alleen bij meisjes voor; het syndroom wordt gekenmerkt door ernstige mentale en lichamelijke invaliditeit en kent verschillende karakteristieke ademhalingspatronen, waarbij hyperventilatie, hypoventilatie en apneus gezien kunnen worden;
- Het syndroom van Leigh, een mitochondriële stoornis, gaat gepaard met een geestelijke achterstand, een afwijkende motoriek en een afwijkend ademhalingspatroon, en kent specifieke MRI-afwijkingen van de hersenen en hersenstam.

Verworven centrale hypoventilatie. Verworven centrale hypoventilatie kan het gevolg zijn van afwijkingen in de hersenen zoals hersentumoren, infectie van het centraal zenuwstelsel, trauma, vasculaire malformaties, neurochirurgische procedures en bestraling.

Literatuur

Ophoff D, Slaats MA, Boudewyns A, Glazemakers I, Van Hoorenbeeck K, Verhulst SL. *Sleepdisorders during childhood: a practical review.* Eur J Pediatr. 2018 177:641-648

Berry RB, Brooks R, Gamaldo C, Harding SM, Lloyd RM, Quan SF, Troester MT, Vaughn BV.

AASM Scoring Manual Updates for 2017 (Version 2.4). J Clin Sleep Med. 2017
May 15;13(5):665-666

Joosten K, de Goederen R, Pijpers A, Allegaert K. Sleep related breathing disorders and indications for polysomnography in preterm infants. Early Hum Dev. 2017
Oct;113:114-119

Tieder JS, Bonkowsky JL, Etzel RA, et al. Brief Resolved Unexplained Events (Formerly Apparent Life-Threatening Events) and Evaluation of Lower-Risk Infants. Pediatrics. 2016;137(5):e20160590

Bishari J. The genetics of Congenital Central Hypoventilation Syndrome; clinical implications. Appl Clin Genet. 2018;11:134-144

Reppucci D. ROHHAD Syndrome and evolution of sleep disordered breathing. Orphanet J Rare Dis 2016, 11:106

Richtlijn 'Brief Resolved Unexplained Event' NVK.nl

Hoofdstuk 7

ROCHELEN, ZAGEN EN VOL ZITTEN

Linda van der Sande en Cindy Hugen

Inleiding

Wanneer in de luchtwegen veel slijm wordt gevormd, kan dat door de passerende luchtstroom in beweging worden gebracht. Ook onder normale omstandigheden wordt er slijm in de luchtwegen gevormd. De mucussecretie kan toenemen door zowel mechanische als chemische (cytokine) prikkeling als gevolg van bijvoorbeeld virale infecties, (chronische) inflammatie, allergische prikkeling of sigarettenrook. In de normale slijmafvoer spelen cilia en hoesten een belangrijke rol.

Als er meer slijm in de luchtwegen zit, dan kan er door de klankkastwerking van de thorax een geluid ontstaan dat zonder stethoscoop goed hoorbaar is. Dit geluid wordt door patiënten en ouders vaak omschreven als 'rochelen', 'zagen', 'pruttelen' of 'vol zitten'. Op de borstwand kunnen ook vibraties worden gevoeld. Met de stethoscoop kunnen over de longvelden diffuus brommende rhonchi gehoord worden, waarbij het aspect kan veranderen na hoesten.

Differentiaaldiagnose

De differentiaaldiagnose van rochelen omvat ziekteprocessen waarbij er sprake is van mucushypersecretie of gestoorde mucociliaire klaring, zie Tabel 7-1.

Tabel 7-1. Differentiaaldiagnose van rochelen

ZIEKTEBEELD	BELANGRIJKE BEVINDINGEN
Frequent	
Bovenste luchtweginfecties Roken (ook passief)	Neusverkouden, nachtelijke klachten Anamnese, geur in de spreekkamer
Minder frequent	
Astma Acute lagere luchtweginfecties (bronchiolitis, pneumonie; veelal viraal) Protracted bacterial bronchitis	Piepen, reversibele bronchusobstructie Tachypneu, dyspneu, crepitaties, koorts Natte hoest > 4 weken

Zeldzaam	
Anatomische afwijkingen (o.a. tracheo- en bronchomalacie) Aspiratie Bronchiëctasieën Bronchiolitis obliterans. Corpus alienum Cystische fibrose Immuundeficiëntie Primaire ciliaire dyskinesie Ernstige meervoudige beperking	Hoorbare ademhaling, meer luchtweginfecties Klachten tijdens voeding, verslikken Persisterende afwijkingen op beeldvorming Na lagere luchtweginfectie Acuut begin, eenzijdige afwijkingen Failure to thrive Andere infecties, afhankelijkheid van antibiotica Klachten vanaf geboorte, sinusitis, situs inversus Slikstoornis, aspiratie, spierzwakte, verminderde hoestkracht

Frequente oorzaken. Virale bovenste luchtweginfecties (neus-keelholte, larynx en trachea) en (passief) roken behoren tot de meest voorkomende oorzaken van rochelen. Vooral bij jonge kinderen gaan bovenste luchtweginfecties vaak gepaard met rochelen, piepen en hoesten, als gevolg van slijm in luchtwegen met een kleine diameter. Kinderen die prematuur en/of dysmatuur geboren zijn of waarbij tijdens de zwangerschap gerookt is, hebben hier een verhoogd risico op. Ook na de geboorte kan rookblootstelling klachten veroorzaken, die verdwijnen als de blootstelling wordt gestopt. Stoppen met roken moet derhalve bij kinderen met respiratoire problematiek nog meer gestimuleerd worden.

Minder frequente oorzaken. Episoden van rochelen, piepen en hoesten die vooral voorkomen tijdens een bovenste luchtweginfectie, kunnen bij jonge kinderen de eerste uiting zijn van astma. Er is aanzienlijke overlap met viraal piepen zonder rochelen (Hoofdstuk 8), wat de diagnostiek op jonge leeftijd soms bemoeilijkt. Bij oudere kinderen met astma staat rochelen minder op de voorgrond (zie Hoofdstuk 22). Men spreekt van protracted bacterial bronchitis als er sprake is van een natte, productieve hoest die meer dan 4 weken bestaat in afwezigheid van symptomen passend bij een andere diagnose en als de klachten verdwijnen na een antibioticakuur van 2-4 weken. Infecties van de lagere luchtwegen als (virale) pneumonie of bronchiolitis kunnen ook hoesten en rochelen veroorzaken. Deze gaan vaak gepaard met symptomen als tachypneu, intrekkingen, neusvleugelen, steunende ademhaling, koorts, lokaal verminderd ademgeruis of lokale crepitaties (Hoofdstuk 25-26).

Zeldzame oorzaken. Vernauwing van de grote intrathoracale luchtwegen door anatomische afwijkingen als tracheomalacie, bronchomalacie, vaatring en larynx- of tracheaspleet leidt vaak tot rochelen, piepen en benauwdheid. Het rochelen ontstaat als gevolg van gestoorde

mucocilaire klaring in combinatie met de continue prikkeling van de delen van de luchtwegwand die met elkaar in contact komen. Ook een tracheo-oesofageale fistel kan rochelen veroorzaken; andere verschijnselen hierbij zijn meteorisme door aerofagie, verslikken en hoesten tijdens de voeding en recidiverende pneumonie. Aan een corpus alienum moet men denken bij een subacuut begin, bij een voorgaand verslikincident en bij eenzijdige auscultatoire afwijkingen.

Hoewel veel kinderen met CF last hebben van rochelen, is het zelden het eerste symptoom. Sinds 2011 is de hieprikscreening ingevoerd voor CF waardoor de diagnose vroeg en vaak nog in een klachtenvrije periode wordt gesteld. Primaire ciliaire dyskinesie (PCD), een aangeboren afwijking van de trilhaarcellen, uit zich met chronisch rochelen en recidiverende infecties van de lagere luchtwegen en het kno-gebied, meestal vanaf de geboorte. De combinatie van PCD, situs inversus, chronische sinusitis en bronchiëctasieën wordt het syndroom van Kartagener genoemd (zie Hoofdstuk 37). Bij kinderen met psychomotorische retardatie, spasticiteit of spierzwakte ontstaan problemen met ophoesten van slijm door een verminderde hoestfunctie, thoraxdeformiteit en aspiratie door een gestoorde slikactie en gastro-oesofageale reflux (zie Hoofdstuk 36 en 38).

Diagnostiek

Veel ouders maken zich zorgen over het rochelen, vooral ook vanwege de voelbare vibraties. Toch is het meestal een onschuldig, intermitterend verschijnsel bij bovenste luchtweginfectie of (virale) lagere luchtweginfectie. De belangrijkste diagnostische stappen zijn het uitsluiten van zeldzamere, soms ernstigere oorzaken van rochelen. Daarvoor zijn anamnese en lichamelijk onderzoek meestal voldoende (Tabel 7-1, Hoofdstuk 1 en 2). Aanvullend onderzoek is zelden nodig. Soms is het nuttig om beeldvormend onderzoek, longfunctieonderzoek of ander gericht onderzoek te verrichten.

Anamnese en lichamelijk onderzoek. De reversibele bronchusobstructie van astma wordt door de ouders vaak aangeduid als piepen, is bij auscultatie waarneembaar als piepend verlengd expirium en is reversibel na toediening van een bèta 2-sympathicomimeticum. Het ontbreken van piepen en van reversibiliteit tijdens een periode met klachten pleit tegen astma. Bij rochelen vanaf de geboorte moet worden gedacht aan primaire ciliaire dyskinesie en aan anatomische afwijkingen. Zeldzame, ernstige oorzaken van rochelen gaan vaak gepaard met recidiverende infecties van de lagere luchtwegen en slechte groei. Er zijn dan meestal weinig klachtenvrije episodes. Chronische klachten kunnen enerzijds de uiting zijn van relatief gemakkelijk behandelbare aandoeningen als blootstelling aan rook of protracted

bacterial bronchitis. Anderzijds kunnen zij ook de uiting zijn van restschade na eerdere infecties, zoals bronchiëctasieën en bronchiolitis obliterans. Bij persisterende klachten en bij meer dan 3 à 4 keer per jaar optredende klachtenepisoden zonder duidelijk uitlokkend moment is aanvullend onderzoek geïndiceerd.

Behandeling

Er zijn geen geneesmiddelen waarvan werkzaamheid tegen rochelen is aangetoond. Bij virale bovenste luchtweginfecties zijn mucolytica en anticholinergica niet werkzaam. Bèta 2-sympathomimetica en inhalatiecorticosteroiden zijn meestal ook niet effectief. Stoppen van blootstelling aan sigarettenrook is een belangrijk advies. Bij persisterende klachten en/of anatomische veranderingen kunnen oefeningen ter bevordering van de slijmevacuatie nuttig zijn (zie Hoofdstuk 50). Bij restschade of een immuunstoornis kan de vicieuze cirkel soms worden doorbroken door onderhoudsbehandeling met antibiotica.

Literatuur

- Kantar A, Chang AB, Shields MD, et al. *ERS statement on protracted bacterial bronchitis in children*. European Respiratory Journal 2017 50: 1602139
- Wallis C, Alexopoulou E, Antón-Pacheco JL, et al. *ERS statement on tracheomalacia and bronchomalacia in children*. European Respiratory Journal 2019 54: 1900382
- Alviani C, Ruiz G, Gupta A. *Fifteen-minute consultation: A structured approach to the management of chronic cough in a child*. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2018;103:65–70.
- Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, et al. *ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children*. Eur Respir J. 2020 Jan 2;55(1):1901136
- Rogers DF. *Physiology of Airway Mucus Secretion and Pathophysiology of Hypersecretion*. Respiratory Care September 2007, 52 (9) 1134-1149;

Hoofdstuk 8 PIEPEN

Sabine Prevaes en Anja Vaessen

Inleiding

Met piepen wordt het geluid aangeduid dat ontstaat als de wand van vernauwde luchtwegen gaat oscilleren door turbulentie van de erdoor stromende lucht. Uit epidemiologisch onderzoek blijkt dat 30 à 50% van de kinderen jonger dan 6 jaar een of meer perioden doormaakt met piepen; van hen heeft 60% op de leeftijd tussen 6 en 10 jaar geen klachten meer.

De term 'astma' wordt tot de leeftijd van 4 à 6 jaar bij voorkeur niet gebruikt, omdat de pathofysiologie van de symptomen (nog) onvoldoende duidelijk is en het uitvoeren van een flowvolume curve nog niet mogelijk. In 2008 werd door een *task force* van de 'European Respiratory Society' piepen bij jonge kinderen ingedeeld in twee fenotypes namelijk 'episodisch (viraal) piepen' (EVP) en 'piepen door multipele prikkels' (PMP).

Bij EVP worden de klachten uitgelokt door virale luchtweginfecties en zijn er klachtenvrije episoden aanwezig. Ernst en frequentie hiervan kunnen sterk variëren. Bij piepen door multipele prikkels kunnen de klachten ook worden uitgelokt door virale luchtweginfecties, maar daarnaast ook door triggers als inhalatieallergenen, mist, rook, temperatuurwisseling, emotie en inspanning. De klachten zijn ook buiten de virale infecties om aanwezig. In de huidige klinische praktijk wordt nog veel gebruik gemaakt van deze indeling op basis van klinisch fenotype. De laatste jaren heeft men echter gezien in prospectieve studies dat deze fenotypes veranderen in de loop van de tijd, EVP wordt PMP en vice versa. Tevens wordt de ernst van de klachten niet meegenomen in deze indeling, terwijl met name de ernst het starten van onderhoudstherapie bepaald. Aanvankelijk werd met name geadviseerd om bij PMP inhalatiesteroïden (ICS) voor te schrijven, ICS blijken echter effectief in beide fenotypes. 'Preschool wheeze' is een term waarin beide fenotypes gevat worden.

Differentiaaldiagnose

Astma is veruit de meest voorkomende oorzaak van recidiverend piepen bij kinderen ouder dan 4 jaar. Bij atypische klachten moet een andere diagnose worden overwogen (Tabel 8-1). Als de symptomen al vanaf de geboorte aanwezig zijn, is dat suggestief voor een congenitale afwijking van luchtwegen of longen, zoals congenitaal lobair emfyseem (betere term: congenitaal lobair hyperinflatie syndroom), tracheo(broncho)malacie, bronchusstenose,

een congenitaal hartgebrek met een links-rechts shunt en bronchopulmonale dysplasie bij een exprematuur. Recidiverende infecties van de lagere luchtwegen, failure to thrive, afwijkend beloop van de klachten, afwezigheid van klachtenvrije perioden en onvoldoende effect van adequate inhalatietherapie kunnen redenen zijn om aan andere aandoeningen te denken. Persisterende productieve hoest en recidiverende infecties van de lagere luchtwegen passen bij immuunstoornissen, CF en PCD. Bij zuigelingen kan GOR, al of niet door microaspiraties, piepen veroorzaken. Aanvullend onderzoek kan de differentiatie vergemakkelijken.

Tabel 8-1. Rode vlaggen bij kinderen met atypisch piepen

BEVINDINGEN	AANDOENINGEN
Symptomen vanaf geboorte of ontbreken klachtenvrije intervallen	Cystische fibrose, primaire ciliaire dyskinesie, Congenitaal lobair hyperinflatiesyndroom, Tracheo(broncho)malacie en bronchusstenose, Congenitale hartaandoening, Bronchopulmonale dysplasie
Recidiverende luchtweginfecties	Afweerstoornis Primaire ciliaire dyskinesie
Groeiachterstand	Cystische fibrose, Afweerstoornis Gastro-oesophageale refluxziekte
Stridor a) inspiratoir b) expiratoir	a. Extrathoracale obstructie (larynxweb, laryngomalacie, post-detubatie letsel, gefixeerde tracheastenose) b. Intrathoracale obstructie (tracheomalacie primair of secundair door vaatring, gefixeerde tracheastenose)
Per acuut piepen	Aspiratie corpus alienum
Voedingsproblemen, braken	Gastro-oesofageale refluxziekte, larynxcleft, Tracheo-oesofageale fistel

Diagnostiek

Anamnese en lichamelijk onderzoek. Er is slechts matige overeenkomst tussen wat ouders en artsen 'piepen' noemen. Voor de ouders vallen daar vaak ook andere varianten van een hoorbare ademhaling onder, zoals reutelen, zagen, snurken of stridor. Voor een juiste beoordeling moet de arts de piepende ademhaling zelf objectiveren, een door de ouders vervaardigde video-opname kan daar behulpzaam bij zijn. Patroon en ernst van het

piepen, het effect van inhalatie van een bèta 2-sympathomimeticum en de uitlokkende en risicofactoren voor astma, inclusief blootstelling aan rook worden in kaart gebracht.

Risicofactoren voor het aanhouden van astma op de schoolleeftijd zijn o.a. positieve familieanamnese voor astma (met name maternaal), regelmatig terugkerende episoden, piepen bij afwezigheid van een neusverkoudheid, piepen bij inspanning, ernstige episode, eczeem, allergische rhinitis, sensibilisatie voor inhalatieallergenen (kans groter bij polysensibilisatie en bij hogere waarden), eerste klachten na eerste levensjaar en mannelijk geslacht. De API (asthma predictive index) is vooral waardevol als de test negatief is: dan is de kans klein dat een kind astma krijgt. De positief voorspellende waarde is veel lager.

Aanvullend onderzoek. Bij kinderen met recidiverende episodes van preschool wheeze overweeg aanvullende diagnostiek naar allergische sensibilisatie (inhalatiescreening). Een positieve uitslag duidt bij kinderen op de leeftijd van 1 - 4 jaar op een 2 tot 3 maal verhoogde kans op astma op de leeftijd van 6 jaar. De kans op verdwijnen of persisteren van de klachten is voor een individueel kind echter niet goed te voorspellen.

Bij een kind met een atypisch piepen en dus verdenking op andere aandoeningen en bij de aanwezigheid van alarmsymptomen kan een indicatie bestaan voor in eerste instantie een reguliere thoraxfoto, bloedbeeld inclusief leukocyten differentiatie, immunoglobulinespiegels inclusief IgG-subklassebepaling, ecg, zweettest of slikvideo.

Behandeling

Acute klachten. Voor de behandeling van intermitterende klachten met (geobjectiveerd) piepen is inhalatie van een kortwerkend bèta 2-sympathomimeticum via een voorzetkamer op 'zo nodig'-basis de eerste keuze. Bij voorkeur wordt het effect ervan eerst geobjectiveerd door meting van de ademhalingsfrequentie, auscultatie en bij zuigelingen ook saturatiemeting. Tijdens een acute exacerbatie bij matig coöperatieve en ernstig benauwde kinderen kan ook verneveling van salbutamol, ten minste de eerste 2 keer samen met ipratropiumbromide, worden toegepast. De rol van orale steroïden blijft controversieel op basis van de huidige literatuur. De Nederlandse praktijk is dat bij een milde exacerbatie geen prednison geïndiceerd is, maar bij kinderen met een ernstige exacerbatie met zuurstofbehoefte of niet opknappen na 24 uur prednison 3(-5) dagen wordt gegeven in een dosering van 1-2 mg/kg/dag. Meer effect is te verwachten in de groep kinderen met atopische kenmerken (o.a. sensibilisatie voor aerogene allergenen).

Onderhoudsmedicatie. Voor jonge kinderen met terugkerende klachten van 'preschool wheeze' bestaat er een indicatie om dagelijks een lage dosis ICS te geven in de vorm van

een trial. Dit zijn met name de jonge atopische kinderen met > 3 episoden van piepen per jaar, SEH bezoek, ziekenhuisopname ivm ernstige klachten en na gebruik van een orale prednison kuur.

Een goede reactie op ICS is vooral te verwachten in de groep kinderen met de eerdergenoemde risicofactoren, zoals een positieve atopische gezinsanamnese en sensibilisatie voor aerogene allergenen. Er is geen voorkeur voor een bepaald type ICS. Ze kunnen veilig worden gegeven, best in zo laag mogelijke dosering, waarbij aandacht voor lengtegroei wordt aanbevolen. Als startdosering kiest men voor beclomethason dosis-aerosol met een voorzetkamer in een dosering van 400 µg/dag of een equivalent product, zoals fluticason 200-250 µg/dag, er is geen voorkeur voor ultrafijne partikels. Tussen 6 en 12 weken na aanvang (met bij voorkeur in deze periode een bovenste luchtweginfectie) evalueert men het effect van deze behandeling. Als de klachten hiermee verbeteren, wordt de dosering telkens na 6 tot 12 weken verlaagd, op geleide van de klachten. Bij onvoldoende effect kan de dosis ICS worden verdubbeld of een leukotriëen receptor antagonist (LTRA) aan de behandeling toegevoegd. Hoge dosis ICS bij kinderen met een ernstige variant van preschool wheeze is te verantwoorden aangezien dit zorgt voor minder orale prednison kuren. Uiteraard moet bij onvoldoende effect van de ingezette therapie eerst aandacht zijn voor persisterende uitlokkende factoren (o.a. blootstelling aan rook), inhalatietechniek, therapietrouw en co-morbiditeit. Denk bij 'atypisch piepen' ook aan een andere diagnose.

Als je kijkt naar alternatieve onderhoudsmedicatie dan heeft LTRA monotherapie vrijwel geen rol meer in de standaard behandeling van preschool wheeze. Een andere optie welke overwogen kan worden in de groep kinderen met het EVP fenotype, is ICS in een zeer hoge dosering, enkel ten tijde van een exacerbatie.

Literatuur

Abrams E.M. Use of oral corticosteroids in the wheezy toddler. *The Journal of Pediatrics* 2018; 201:16-20.

Asthma Clinical Practice Guidelines (GINA, 2019)

Brand PLP, Baraldi E, Bisgaard H, et al. ERS Task Force. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Resp J* 2008; 32:1096-110.

Castro-Rodriguez J.A. Treatment of asthma in young children: evidence-based recommendations. *Asthma Res and Pract* 2016; 2:1-11.

- Fainardi et al. Preschool Wheezing: Trajectories and Long-Term Treatment. *Front. Pediatr.* 2020; 8:240.
- Martinez F.D. What have we learned from the Tucson Children's Respiratory Study? *Paediatric Respiratory Reviews* 2002; 3:193-197.
- Raaymakers MJA. Episodic viral wheeze and multiple-trigger wheeze in preschool children are neither distinct nor constant patterns. A prospective multicenter cohort study in secondary care. *Pediatr Pulmonol.* 2019; 54(9):1439-1446.
- Rodríguez-Martínez C.E. Factors predicting persistence of early wheezing through childhood and adolescence: a systematic review of the literature. *Journal of Asthma and Allergy* 2017; 10: 883-98.

Hoofdstuk 9

BENAUWDHEID BIJ INSPANNING

Lara van den Wijngaart en Boony Thio

Inleiding

Men spreekt van benauwdheid bij inspanning als het kind bij lichamelijke inspanning het gevoel heeft dat de ademhaling gestoord of bemoeilijkt is. Dit fenomeen komt frequent voor, zowel kinderen als ouders kunnen erover klagen. Het is een subjectief fenomeen; de mate van benauwdheid gemeten met een vragenlijst correleert slecht met objectieve bevindingen als longfunctiewaarden.

Differentiaaldiagnose

De differentiaaldiagnose van benauwdheid bij inspanning is lang (Tabel 9-1). Naast inspanningsastma zijn conditieachterstand en disfunctioneel ademen veel voorkomende oorzaken. Deze kunnen elkaar beïnvloeden of gecombineerd voorkomen. Als benauwdheid bij inspanning de presenterende klacht is, wordt vaak de diagnose inspanningsastma overwogen. Alleen forse inspanning van langer dan 4 tot 6 minuten kan bronchusobstructie induceren. Inspanningsastma kan de klassieke astmasymptomen veroorzaken, zoals piepen, hoesten en dyspneu, alhoewel een minderheid van de kinderen met inspanningsastma piept (14%) en hoesten ook veroorzaakt kan worden door allergie van de bovenste luchtwegen. Soms klagen kinderen ook over pijn op de borst. Vrijwel alle kinderen met astma hebben last van inspanningsastma bij forse inspanning in koude, droge lucht. Vrijwel alle kinderen met inspanningsastma hebben bovendien last van benauwdheid en piepen bij andere prikkels. Kinderen die alleen benauwd worden bij inspanning en verder nooit astmaklachten hebben, hebben meestal geen (inspannings)astma. Soms wordt het bereiken van de fysiologische limiet geïnterpreteerd als pathologische dyspneu.

Inspanning zelf heeft een gunstig effect op wijdte en stabiliteit van de luchtwegen en het zwaartepunt van de klachten van inspanningsastma treedt dan ook meestal pas op na de lichamelijke inspanning. Het is echter goed te beseffen dat een aanzienlijk deel van jongere kinderen met astma juist ook tijdens inspanning bronchoconstrictie kunnen krijgen. Deze 'breakthrough exercise-induced bronchoconstriction' is een voorspeller voor ernstig inspanningsastma. De sterkste prikkels zijn sporten met een hoge cardiopulmonale belasting (duursporten zoals hardlopen of fietsen).

Kenmerkend voor inspanningsastma is het snelle opkomen en geleidelijk verdwijnen van de klachten in 15-30 minuten. Bij kinderen met een verminderde conditie ontstaat de benauwdheid meestal eerder tijdens inspanning en verdwijnt de benauwdheid snel na stoppen van de inspanning. Bovendien zijn er naast benauwdheid (door verzuring) vaak geen andere respiratoire klachten.

Disfunctionele ademhaling is de verzamelnaam voor afwijkende ademhalingspatronen, zoals hyperventilatie en stembanddisfunctie (Hoofdstuk 44). Bij tieners komt disfunctionele ademhaling vooral voor bij inspanning en kan worden geïnterpreteerd als benauwdheid. Bij deze kinderen ontbreken symptomen als piepen en benauwdheidsklachten bij andere prikkels, terwijl ze juist wel kunnen klagen over pijn op de borst, duizeligheid en (neiging tot) collaps.

Tabel 9-1. Oorzaken van benauwdheid bij inspanning

DIAGNOSEGROEP	DIAGNOSE
Respiratoir	Obstructie intra-thoracale luchtwegen (astma, inspanningsastma, tracheo- of bronchomalacie, luchtwegcompressie door vaatring) Obstructie extrathoracale luchtwegen (inspanningsgebonden laryngeal obstructie, o.a. stemband disfunctie) Restrictieve longziekte Consolidatie of verdringing van longweefsel
Cardiovasculair	Congenitale hartafwijking Decompensatio cordis Longembolie
Psychogeen	Hyperventilatie, paniekaanvallen Disfunctionele ademhaling
Algemeen	Anemie Hyperthyreoïdie Neuromusculaire aandoeningen Metabole stoornissen Conditieachterstand (incl. obesitas)

Diagnostiek

Anamnese en lichamelijk onderzoek. De anamnese richt zich op de aard van de klachten, de intensiteit en de duur van de inspanning, de omstandigheden waaronder de klachten

ontstaan, de snelheid van herstel en de voorgeschiedenis. Echter is de waarde van de anamnese en het lichamelijk onderzoek bij inspanningsgebonden klachten betrekkelijk. Het blijft in de praktijk lastig om op basis van de verkregen informatie uit de anamnese en lichamelijk onderzoek, dat vaak in rust niet afwijkend is, al onderscheid te maken tussen inspanningsastma, conditieachterstand of disfunctionele ademhaling. Dit vergroot de noodzaak tot testen. Bij inspanningsgebonden klachten en het ontbreken van atopische en/of astmatische stigmata is het zinvol eerst onderzoek naar een eventuele disfunctionele ademhaling te laten verrichten door een kinderfysiotherapeut.

Aanvullend onderzoek. Inspanningsastma kan worden bevestigd met een inspanningsprovocatietest. Een daling van het geforceerde 1 seconde-uitademingsvolume (FEV1) van meer dan 10% is diagnostisch. Wanneer er geen sprake is van inspanningsastma kan een cardiopulmonale inspanningstest (o.a. meting van de maximale zuurstofopname ($VO_2\text{max}$)) verricht worden om meer informatie te geven over andere oorzaken van benauwdheid bij inspanning.

Behandeling

Door hun actieve leefpatroon kan juist bij kinderen inspanningsastma sterk invaliderend zijn en de fysieke en psychosociale ontwikkeling belemmeren doordat deze kinderen veelal niet deelnemen aan sport- en spelactiviteiten. Lichamelijke inactiviteit kan leiden tot overgewicht en conditieachterstand ten opzichte van leeftijdgenoten, met verergering van de benauwdheid bij inspanning. Vaak wordt de impact van inspanningsastma op het dagelijks leven voor het kind onderschat doordat kinderen zich aanpassen aan hun handicap. Behandeling is gericht op de oorzaak, en vaak meervoudig: naast optimalisering astmabehandeling ook verbetering van de ademhalingsstechniek of de conditie met behulp van fysiotherapie. Het gebruik van een bronchusverwijder (100 à 200 μg) voor de inspanning is erg effectief tegen inspanningsastma. Op langere termijn is optimalisering van de behandeling met ICS het meest effectief. Ook verbetering van de doorgankelijkheid van de neus is zinvol. Bij toenemende inspanningsintensiteit kan dan langer door de neus worden geademd, waardoor de lucht die de lagere luchtwegen bereikt, beter verwarmd en bevochtigd is.

Leukotrieenreceptorantagonisten (LTRA) beschermen al na een enkele dosis tegen inspanningsastma als deze minimaal 4 uur van tevoren is gegeven. Het effect is kleiner dan dat van bronchusverwijders (50 à 60% reductie van de longfunctiedaling tegen 80% bij bronchusverwijders). Ze geven wel versneld herstel van de inspanning gerelateerde bronchusobstructie.

Er zijn ook niet-medicamenteuze maatregelen mogelijk. Door middel van training kan de cardiovasculaire conditie verhoogd worden, waardoor de inspanningstolerantie hoger wordt en de ademinspanning bij een bepaalde belasting daalt. Ook kunnen een warming-up en een cooling-down bijdragen aan een optimale behandeling omdat dit respectievelijk zorgt voor een minder snelle afkoeling en uitdroging van de luchtwegen tijdens inspanning en minder snelle opwarming na inspanning.

Literatuur

- Abu Hassan M, Tannous B, Weinberger M, Exercise-induced dyspnea in children and adolescents: if not asthma then what? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:366-71.
- Madhuban AA, Driessen JM, Brusse-Keizer MG, et al. Association of the asthma control questionnaire with exercise-induced bronchoconstriction. *J Asthma* 2011;48:275-8.
- Brand PLP. Benauwdheid bij inspanning: meestal geen astma. *Praktische Pediatrie* 2010;4:260-3.
- Takken T. Het meten van het inspanningsvermogen van kinderen. In: Hulzebos E, Takken T, Brussel M van, Hulzebos HJ (red). *Inspanningfysiologie bij kinderen*. Houten : Bohn Stafleu van Loghem, 2008:10-20.
- Van Leeuwen JC, Driessen, JMM, De Jongh FHC, Anderson SD and Thio BJ. Measuring breakthrough exercise-induced bronchoconstriction in young asthmatic children using a jumping castle. *Journal of allergy and clinical immunology*, 2013; 131(5), 1427-1429.e5

Hoofdstuk 10 STRIDOR

Annemie Boehmer en Marianne Brouwer

Inleiding

Stridor ontstaat door turbulentie van de luchtstroom in een deels geobstrueerde centrale luchtweg en is zonder stethoscoop goed hoorbaar. Het is geen diagnose, maar een symptoom. Inspiratoire stridor vindt zijn oorzaak in het extrathoracale deel van de luchtwegen – in de glottis, supra- of subglottisch of in het extrathoracale deel van de trachea –; expiratoire stridor wordt veroorzaakt door intrathoracale obstructie – in de trachea of de hoofdbronchi. Een expiratoire component bij een inspiratoire stridor wijst op een lang aangedaan traject, dat ook de intrathoracale luchtwegen betreft. Een bifasische, zowel inspiratoire als expiratoire stridor, wordt ook gehoord bij ernstige luchtwegobstructie.

Differentiaaldiagnose

Aan de hand van aard, luidheid en duur van het geluid en de symptomen waarmee het gepaard gaat, kan de lokalisatie van de obstructie worden vastgesteld (Tabel 10-3). De plaats van de obstructie bepaalt de differentiaaldiagnose. Stridor kan congenitaal zijn of verworven, acuut ontstaan (Tabel 10-1) of chronisch aanwezig zijn (Tabel 10-2). De obstructie kan veroorzaakt zijn door externe compressie of door een intrinsieke luchtwegaandoening met obstructie van het lumen of collaps van de luchtwegwand (Tabel 10-4). Zeker bij jonge kinderen, bij wie de luchtwegdiameter nog klein is, kan centrale luchtwegobstructie leiden tot respiratoire insufficiëntie.

Tabel 10-1. Klinische kenmerken en lokalisatie van de oorzaken van stridor

KENMERK	SUPRAGLOTTISCH	HOOG ¹	LAAG ²
Stridor	Inspiratoir, gedempt, hoogfrequent	Inspiratoir of bifasisch, luid, middelfrequent	Expiratoir, monofoon
Stem	Omfloerst	Hees	Normaal
Dysfagie	+	-	-
Houdingsafhankelijk	+	-	-
Blafhoest	-	+ (pseudokroep)	+

Trismus	Peritonsillair abces	-	-
Inspanningsbeperking	+	++	±

¹: Boven de thoraxapertuur (glottis, subglottisch of extrathoracale deel van de trachea).

²: Intrathoracaal (trachea of hoofdbronchi).

Tabel 10-2. Oorzaken van acute inspiratoire stridor

<p>Laryngitis subglottica Corpus alienum (gelokaliseerd onder de thoraxapertuur) Bacteriële laryngotracheïtis Postintubatiereactie of -letsel Retrofaryngeaal abces Tonsillitis of peritonsillair abces Angio-oedeem, anafylaxie Epiglottitis</p>
--

Tabel 10-3. Oorzaken van niet-acute inspiratoire stridor

Congenitale afwijkingen	<p>Stembandparese of -paralyse Laryngo- of tracheomalacie¹ Niet-onderbroken trachearingen¹ Congenitale stenose van cricoïd of trachea¹ Hemangiomen, papillomen Larynxweb, tracheaweb Vaatring¹ Slokdarmafwijkingen</p>
Verworven afwijkingen	<p>Stembandparese of -paralyse Postintubatieletsel (granulatieweefsel, stenose)¹ Trauma Aspiratie (chronisch)¹ Lymfomen en andere tumoren¹</p>

¹: Deze aandoeningen kunnen ook expiratoire stridor (piepen) veroorzaken.

Tabel 10-4. Oorzaken van stridor

Supraglottisch	Laryngomalacie Acute epiglottitis Anafylaxie Peritonsillair of retrofaryngeaal abces
Glottis	Stembandparese of -paralyse Larynxweb, cyste Larynxfissuur Larynxatresie
Subglottisch	Pseudokroep, virale laryngotracheïtis Bacteriële tracheïtis Subglottisch hemangioom Subglottische stenose (congenitaal, traumatisch) Laryngotracheale fissuur Corpus alienum
Intrathoracale trachea en grote bronchi	Tracheomalacie, bronchomalacie Tracheo-oesofageale fistel Bacteriële tracheïtis Compressiesyndroom (vaatring, cyste, tumor, lymfoom) Congenitale stenose (complete kraakbeenringen, trachea-afwijking) Endotracheale of bronchiale tumor Corpus alienum

Acute stridor

Infectieuze oorzaken. *Laryngitis subglottica* (pseudokroep, virale laryngotracheobronchitis; Hoofdstuk 27) is veruit de meest voorkomende oorzaak van acute inspiratoire stridor bij kinderen tussen 6 maanden en 3 jaar. Kenmerkend zijn de hoest, die aan een blaffende zeehond doet denken, en het optreden of toenemen van de klachten in de avond en nacht.

Bacteriële tracheïtis wordt meestal door *Staphylococcus aureus* veroorzaakt, secundair aan een virale infectie (influenza). Als complicatie kan bij kinderen jonger dan 6 jaar een *retrofaryngeaal abces* ontstaan, gekenmerkt door acute koorts, moeite met slikken, anorexie, keelpijn, hyperextensie van de nek en moeite met ademen.

Het *peritonsillaire abces* is een infectie in de ruimte tussen de musculus pharyngis superior en de tonsillen bij schoolkinderen en adolescenten. Symptomen zijn forse keelpijn, moeite met slikken en spreken en trismus.

Hoge koorts, septisch ziek zijn, kwijlen en niet willen drinken zijn kenmerkende verschijnselen van *epiglottitis*, een ziektebeeld bij kinderen tussen 2 en 7 jaar oud dat sinds de invoering van de Hib-vaccinatie in 1992 zelden meer wordt gezien. Het is dus belangrijk om te vragen of een kind gevaccineerd is of niet.

Niet-infectieuze oorzaken. *Aspiratie van een corpus alienum* komt vooral voor bij kinderen tussen 1 en 2 jaar; een duidelijke anamnese kan bij hen ontbreken. *Allergische reacties* (anafylaxie) treden meestal op binnen een uur na expositie aan een allergeen. De heesheid en inspiratoire stridor kunnen gepaard gaan met allergische verschijnselen van huid, luchtwegen, circulatie en maag-darmstelsel. De primaire behandeling bestaat uit intramusculaire adrenaline-toediening, zuurstoftoediening en eventueel vaatvulling. Na *intubatie* kunnen zwelling en oedeem van larynx en trachea optreden.

Chronische stridor

Inspiratoire stridor. Bij zuigelingen is *laryngomalacie* de meest voorkomende oorzaak van chronische inspiratoire stridor. Deze wordt veroorzaakt door collaps van arytenoïden of epiglottis tijdens inspiratie. Kenmerkend zijn houdingsafhankelijkheid en vermindering in buikligging en tijdens slaap. Soms bestaat er een larynxfissuur, waarbij de stridor gepaard gaat met stikbuien en verslikken. Een *larynxweb*, veroorzaakt door incomplete kanalisatie van de larynx, geeft zacht huilen met bifasische stridor. Deze aandoening zit meestal in de glottisregio. Een *subglottische stenose* kan zowel inspiratoire als bifasische stridor veroorzaken. Deze kan congenitaal zijn, ook bij pas later optredende klachten, en verworven, bijvoorbeeld als gevolg van langdurige beademing.

Ook *unilaterale stembandparalyse* kan congenitaal zijn, maar deze ontstaat vaker door beschadiging van de n. recurrens (bijvoorbeeld door geboortetrauma of tijdens ligatie van een persisterende ductus arteriosus). Symptomen van unilaterale stembandparalyse zijn zacht stemgeluid en bifasische stridor. *Bilaterale* stembandparalyse geeft meestal ernstige benauwdheid en soms respiratoire insufficiëntie met hoge bifasische stridor en afonie. Deze aandoening is vaak geassocieerd met neurologische afwijkingen, zoals verhoogde intracraniale druk en arnold-chiarimalformatie.

Bij *stembanddisfunctie* treedt paradoxale sluiting van de stembanden op bij inademen. Dit veroorzaakt een inspiratoire stridor bij inspanning. De aandoening komt vooral voor bij adolescenten (Hoofdstuk 44).

Laryncysten, larynxpapillomen en larynxhemangiomen zijn zeldzame oorzaken van stridor. Ze veroorzaken stridor, heesheid of afonie; grote laesies kunnen zelfs met obstructie van het lumen gepaard gaan. Papillomen ontstaan door verticale transmissie van humaan papillomavirus uit laesies in het geboortekanaal. De helft van de patiënten met hemangiomen heeft ook hemangiomen elders in het hoofd-halsgebied. Behandeling met oraal propranolol is effectief.

Expiratoire stridor. *Tracheomalacie* is de meest voorkomende oorzaak van expiratoire en bifasische stridor (Hoofdstuk 31). Een dergelijke stridor kan ook veroorzaakt worden door tracheastenose als gevolg van complete kraakbeenringen of een vaatring.

Diagnostiek

Anamnese. Anamnese en observatie van de patiënt zijn belangrijk voor het vinden van de oorzaak van stridor. De anamnese wordt vaak bemoeilijkt doordat de ouders het geluid niet goed kunnen omschrijven. Als de stridor niet constant aanwezig is, kan het helpen als de ouders er een video-opname van maken. De anamnese omvat vragen naar de leeftijd waarop de klachten zijn begonnen, duur, ernst en progressie van de stridor en de mogelijkheid van aspiratie van een corpus alienum. Men vraagt naar uitlokkende factoren, zoals huilen en drinken, naar houdingsafhankelijkheid, aard en volume van het huilen, afonie, paroxismaal hoesten, moeite met drinken, verslikken, kwijlen en verandering van het geluid tijdens de slaap. Andere relevante aspecten zijn congenitale afwijkingen, psychomotorische ontwikkeling, endotracheale intubatie in de voorgeschiedenis en (zeer zeldzaam) de aanwezigheid van perianale condylomata bij de moeder. Voedingsanamnese en groeicurve zijn van belang omdat ernstige luchtwegobstructie leidt tot verminderde voedselopname. Spugen als uiting van GOR kan oedeem en irritatie van de mucosa van de larynx geven, met stridor als gevolg.

Lichamelijk onderzoek. Men stelt vast of de stridor inspiratoir, expiratoir of bifasisch is en beoordeelt de ernst van de luchtwegobstructie. Belangrijke parameters voor de ernst zijn de mate van dyspneu (suprasternale, intercostale of subcostale intrekkingen), ademhaling, onrust en tachycardie. De mate van dyspneu correleert beter met de ernst van de luchtwegobstructie dan de luidheid van de stridor. Cyanose en saturatiedaling treden pas laat op en zijn samen met bewustzijnsdaling alarmsymptomen van respiratoire insufficiëntie.

Omdat luchtwegobstructie snel kan ontstaan, moet de klinische beoordeling bij herhaling plaatsvinden. Omdat de luchtstroom evenredig is met de straal van de luchtweg tot de vierde

macht, leidt 0,5 mm oedeem bij een luchtwegstraal van 3,5 mm tot 46% afname van de luchtwegcapaciteit. Het subglottische deel is het nauwste deel van de luchtwegen. Bij infectie, anafylaxie, etsing of mechanische beschadiging daarvan kan zwelling van de losmazige submucosa snel leiden tot stridor.

Bij een bovensteluchtwegobstructie is de zuurstofsaturatiemeting niet betrouwbaar als substituuat voor klinische beoordeling. Houdingsafhankelijke stridor (afnemend als het kind rechtop tegen de schouder gehouden wordt) past bij laryngomalacie, maar ook wel bij hypofarynxobstructie door micrognatie of macroglossie. Men let ook op de voorkeurshouding, het karakter van hoesten, huilen en de stem. Een normaal stemgeluid pleit echter niet tegen een laryngeale oorzaak. Kwijlen suggereert obstructie van epiglottis of slokdarm. Ten slotte let men op dysmorphe kenmerken en bij zuigelingen speciaal op de craniofaciale morfologie, de doorgankelijkheid van de neus en de aanwezigheid van hemangiomen van de huid.

Aanvullende diagnostiek. De oorzaak van milde stridor wordt vaak duidelijk aan de hand van anamnese en lichamelijk onderzoek. Voor een definitieve diagnose is soms laryngoscopie of bronchoscopie nodig. Flexibele endoscopie is bij zuigelingen mogelijk zonder sedatie, met lokale verdoving van de neus. Hiermee kan het bovenste deel van de larynx beoordeeld worden, inclusief de stembanden, epiglottis en arythenoïden; het gebied voorbij de stembanden is zijn slechts gedeeltelijk zichtbaar. Bij verdenking van epiglottitis moet inspectie door de kno-arts onder narcose plaatsvinden; onrust, houdingsverandering en manipulatie van de luchtwegen kunnen namelijk acute totale luchtwegobstructie veroorzaken.

Bij dynamische afwijkingen draagt beeldvormend onderzoek weinig bij. Bij extrinsieke luchtwegobstructie kunnen computertomografie, (CT) en kernspinresonantie (MRI), zonodig met contrast (CTA of MRA) wel een diagnostische bijdrage leveren.

Behandeling

Allereerst moeten de ernst van de luchtwegvernauwing en de noodzaak van onmiddellijke interventie worden beoordeeld. Vervolgens wordt op basis van anamnese en lichamelijk onderzoek een (waarschijnlijkheids)diagnose gesteld en wordt zo nodig aanvullende diagnostiek verricht. Het verdere beleid is afhankelijk van de uiteindelijke diagnose.

Literatuur

- Boudewyns A, Claes J, Van de Heyning P. An approach to stridor in infants and children. *Eur J Pediatr* 2010;169:135-41.
- Pfleger A, Eber E. Assessment and causes of stridor. *Paediatr Respir Rev.* 2016 Mar;18:64-72
- Cotton RT, Reilly JS. Stridor and airway obstruction. In: Bluestone C, Stool S, Kenna M (red). *Pediatric otolaryngology*. 3e druk. Philadelphia: Saunders, 1995:1275-86.
- Mancuso RF. Stridor in neonates. *Pediatr Clin North Am* 1996;43:1339-56.

Hoofdstuk 11

PIJN OP DE BORST

Joël Israëls en Marianne Brouwer

Inleiding

Pijn op de borst is een veel voorkomend symptoom bij zowel jonge als oudere kinderen. Volgens Amerikaanse getallen is het de reden van presentatie in 0,3 - 0,6% van alle SEH-bezoeken. Zowel ouders als kind zijn vaak bang voor een cardiale oorzaak, wat in de praktijk uiterst zeldzaam is. Slechts in 0,6-1% van de presentaties wordt een cardiale oorzaak gevonden, terwijl >50% van de ouders en patiënten bij de start van het consult een hartprobleem het meest waarschijnlijk vindt. Dit heeft tot gevolg dat patiënten hun activiteiten beperken (69%), er schoolverzuim optreedt (40%) en een hoge mate van angst en spanning ervaren wordt. Bij het merendeel van de patiënten wordt geen, of een musculoskeletale, oorzaak van de pijn gevonden. Doordat het een veelvoorkomende klacht is, met een lage kans op ernstige pathologie, liggen zowel over- als onderdiagnostiek op de loer. Gelukkig blijkt relevante pathologie goed te diagnosticeren met een volledige anamnese en lichamelijk onderzoek. Aanvullend onderzoek is zelden nodig, behalve wanneer er alarmsymptomen zijn. In de grootste retrospectieve cohortstudie (+/- 3700 patiënten) waren geen casus vindbaar van overlijden ten gevolge van een gemiste diagnose.

Differentiaaldiagnose

Pijn op de borst kan uitgaan van de thoraxwand of de thoraxorganen. Een uitgebreide differentiaaldiagnose wordt gegeven in Tabel 11-1.

Tabel 11-1. Oorzaken van pijn op de borst

Frequentie	Origine	Diagnoses	Kenmerken
Frequent	Onbekend	Idiopathisch	Meest gestelde diagnose
	Musculoskeetaal	Costochondritis	Scherpe pijn, kan bilateraal zijn. Toename bij inspanning of diepe ademhaling. Op te wekken door palpatie.
		Syndroom van Tietze	Sternale pijn met drukpijnlijke en palpabele zwelling op de costo-sternale overgang. Kan weken tot maanden duren.

		Trauma, contusie, ribfractuur	Relatie met trauma, gelokaliseerd. Pijn bij palpatie, beweging thorax en extremiteiten.
	Psychosomatisch	Disfunctionele ademhaling	Abnormaal ademhalingspatroon. Normale longfunctie.
		Angst- en paniekstoornis	Getriggerd door spanning. Tevens klachten van duizeligheid, hartkloppingen en tintelingen.
	Respiratoir	Chronisch hoesten	Onderliggende ziekte (bv kinkhoest, astma, cystische fibrose)
		Pneumonie met pleuraprikkeling	Koorts, dys- en tachypneu. Afwijkende auscultatie. Antalgische houding.
Zeldzaam	Onbekend	Precordial catch syndrome	Acute, korte, links gelokaliseerde pijn. Duurt 30 sec tot 3 min. Vaak na diep zuchten of voorover buigen. Ontstaat vaak tussen 6 ^e en 12 ^e jaar.
	Respiratoir	Pneumothorax	Acuut begin. Met tachy- en dyspnoe. Unilateraal verminderd ademgeruis
		Pneumomediastinum	Verminderd ademgeruis, subcutaan emfyseem. Frequenter bij onderliggende ziekte (astma, marfan, subpeurale bullae).
	Gastro-intestinaal	Gastro-oesofageale reflux, oesofagitis	Brandende pijn, vaak retrosternaal. Neemt toe bij liggen en bepaalde voedingsmiddelen. Voedselimpactie.
		Corpus alienum in oesofagus	Passende anamnese, acuut ontstaan, moeite met slikken.
	Cardiaal	Pericarditis	Scherpe pijn die toeneemt bij platliggen en diep inademen en afneemt bij zitten en vooroverbuigen. Koorts en pericardwrijven
	Overig	Gordelroos (Herpes Zoster)	Ernstige pijn ter plaatse van dermatoom(en). Tijdsrelatie met

			rash en vesikels op de huid.
		Pleurodynie (coxsackievirus)	Paroxysmale scherpe pijn in thorax of abdomen. Pijn bij ademhaling. Voorovergebogen houding.
		Sikkelcelcrisis	Heftige pijn bij vaso-occlusieve crisis of acute chest syndroom
		Ruimte innemend proces	Symptomen afhankelijk van lokalisatie, zelden pijnlijk
Zeer zeldzaam	Cardiaal	Myocarditis	Begin enkele dagen na ziekteperiode. Vaak milde pijn. Zachte harttonen, galopritme, orthostatische hypotensie. Cardiomegalie, afwijkend ECG.
		Aandoeningen aa. coronaria	Pijn bij inspanning. Geassocieerd met syncope.
		Hartaritmie	Pijn bij inspanning, hartkloppingen en syncope.
		Hypertrofische obstructieve cardiomyopatie	Pijn bij inspanning, cyanose. Positieve familieanamnese. Hartgeruis, toenemend bij valsalvamanoeuvre
		Aortastenose, coarctatio aorta, pulmonalisstenose	Ischemische pijn (zelden), cyanose, hartgeruis
		Longembolie	Dyspneu en hoesten. Risicofactoren (orale anticonceptie, immobilisatie, maligniteit, trombofilie, centrale lijn, hartafwijking of collageenziekte). Positieve familieanamnese.

Diagnostiek

Anamnese. De belangrijkste anamnestiche gegevens betreffen ontstaan, ernst, duur en (recidiverend) karakter van de pijn, de factoren die de pijn doen toenemen (oa. inspanning en houding) en de aanwezigheid van begeleidende klachten zoals duizeligheid en syncope. In Tabel 11-2 staan enkele alarmsymptomen voor een ernstige somatische oorzaak van de

pijn. Ook medische voorgeschiedenis en familieanamnese zijn van belang, vooral cardiale pathologie, het syndroom van Marfan, de ziekte van Kawasaki en sikkelcelziekte. Tevens dient gevraagd te worden naar het psychisch functioneren en recente life-events.

Tabel 11-2. Alarmsymptomen bij pijn op de borst

SYMPTOOM	DIFFERENTIAALDIAGNOSE
Anamnese	
Acuut begin van de pijn	Pneumothorax, longembolie, pericarditis
Pijn tijdens inspanning	Cardiale origine (oa. aandoeningen aa. coronaria, ritmestoornis, obstructieve cardiomyopathie)
Toename bij diep inademen en plat liggen, afname bij zitten of vooroverbuigen	Pericarditis, pneumomediastinum
Syncope of duizeligheid rondom de pijn	Cardiale origine (oa. ritmestoornis, obstructieve cardiomyopathie)
Hartkloppingen	Ritmestoornis
Orale anticonceptie, trombofilie, immobilisatie en maligniteit	Longembolie
Positieve familieanamnese voor acute hartdood op jonge leeftijd	Cardiale origine (oa. ritmestoornis, obstructieve cardiomyopathie)
Druggebruik (oa cocaïne, amfetamine)	Coronair pathologie, pneumothorax, longbloeding
Lichamelijk onderzoek	
Koorts	Pneumonie, pleurale-effusie, pericarditis
(acute) dys- of tachypnoe	Pneumothorax, longembolie, cardiale origine (oa pericarditis, hartfalen)
Crepitaties/piepen synchroon met hartslag (teken van Hamman)	Pneumomediastinum
Unilateraal minder ademgeruis, hypersonore percussie	Pneumothorax
Afwijkende cardiale auscultatie (oa. geruis of galopritme)	Cardiale origine (oa. pericarditis, obstructieve cardiomyopathie)
Irregulaire hartactie, tachycardie	Ritmestoornis

Lichamelijk onderzoek. Men let op tekenen van trauma, asymmetrie van de thorax en een abnormaal ademhalingspatroon, inclusief dyspneu. De vitale gegevens moeten worden gemeten (hartactie, ademhalingsfrequentie, saturatie, temperatuur en bloeddruk). Verder wordt de thorax gepalpeerd (specifiek op de locatie waar de pijn wordt ervaren) en wordt auscultatie van hart en longen uitgevoerd.

Aanvullend onderzoek. Op basis van de differentiaaldiagnose kan eventueel verder onderzoek worden ingezet. Bij een acuut begin van de pijn, een recent thoracaal trauma of afwijkend onderzoek van hart en longen kan een thoraxfoto zinvol zijn voor analyse van een mogelijke pneumothorax, pleurale effusie, cardiomegalie of ribfracturen. Bij verdenking van cardiale pathologie wordt een ecg verricht, eventueel aangevuld met echocardiografie.

Behandeling

Bij alarmsignalen voor acute pulmonale of cardiale pathologie wordt de ABCDE methodiek gevolgd, conform de richtlijnen van de APLS. Hierbij hoort ook monitoring van de vitale functies (ademhaling, zuurstofsaturatie en hartritme). Afgezien van enige analgesie bij een evidente musculoskeletale oorzaak van de pijn is behandeling zelden nodig. Wat betreft analgesie wordt een gunstig effect beschreven van NSAID's waarbij de voor- en nadelen goed afgewogen dienen te worden en langdurig gebruik moet worden vermeden. Overige behandeling is gericht op de onderliggende oorzaak van de pijn. In het geval van (verdenking op) psychische problematiek kan worden verwezen naar een psycholoog. Helaas blijkt ongeveer een kwart van de patiënten langdurig klachten te houden (variërend van maanden tot jaren). Bij deze groep blijkt nooit een ernstige onderliggende aandoening te worden gevonden.

Literatuur

- Collins SA, Griksaitis MJ, Legg JP. 15-minute consultation: A structured approach to the assessment of chest pain in a child. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2014;99:122-6
- Drossner DM et al. Cardiac disease in pediatric patients presenting to a pediatric ED with chest pain. *Am J Emerg Med* 2011;29(6):632-8
- Eslick GD. Epidemiology and risk factors of pediatric chest pain: a systematic review. *Pediatr Clin North Am* 2010;57:1211-9.
- Friedman KG and Alexander ME. Chest pain and syncope in children: A practical approach to the diagnosis of cardiac disease. *J Pediatr* 2013;163(3):896-901

Lipsitz JD et al. Psychopathology and disability in children with unexplained chest pain presenting to the pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care* 2010;26(11):830-6

Selbst SM. Approach to the child with chest pain. *Pediatr Clin North Am* 2010;57:1221-34.

Son MB, Sundel RP. Musculoskeletal causes of pediatric chest pain. *Pediatr Clin North Am* 2010;57:1385-95.

Hoofdstuk 12

CYANOSE

Marieke van Horck en Ilja de Vreede

Inleiding

Onder cyanose verstaat men de blauwpaarse verkleuring van huid en slijmvliezen veroorzaakt door hoge concentraties niet geoxygeneerd hemoglobine in het capillaire vaatbed en de subcapillaire veneuze plexus. Niet geoxygeneerd hemoglobine heeft een paarsblauwe kleur, in tegenstelling tot het helderrode geoxygeneerde hemoglobine.

Men onderscheidt centrale cyanose en perifere cyanose.

Bij perifere cyanose of acrocyanose verkleuren de lichaamsuiteinden (distale falangen, neuspunt) en het periorale gebied. Een hogere concentratie gereduceerd Hb ontstaat door toegenomen zuurstofafgifte op capillair niveau. Oorzaken hiervoor zijn perifere vasoconstrictie bij een lage omgevingstemperatuur, veneuze obstructie, een onrijp vaatbed (bij neonaten) of een lage cardiale output. Perifere cyanose is een onschuldig verschijnsel en behoeft geen verder onderzoek of behandeling, tenzij er sprake is van perifere vasoconstrictie als gevolg van een (dreigende) circulatoire insufficiëntie.

Bij centrale cyanose bevindt de overmaat aan gereduceerd hemoglobine zich in het arteriële bloed. Dit veroorzaakt een blauwe verkleuring van het mondslijmvlies en de tong. Er is dan meestal sprake van hypoxemie en het is zaak dit te objectiveren. Centrale cyanose is nooit onschuldig en vereist altijd nadere evaluatie. De zuurstofsaturatie (SO_2) wordt bepaald door het aantal aan hemoglobine gekoppelde zuurstofmoleculen. De zuurstofspanning (PO_2) wordt bepaald door de (veel kleinere) hoeveelheid zuurstof die is opgelost in het bloedplasma. De relatie tussen SO_2 en PO_2 , de zuurstofdissociatiecurve, is S-vormig. Bij een hoge PO_2 leidt een kleine daling niet tot verandering van de SO_2 , maar een geringe afname van een al (te) lage PO_2 kan tot ernstige zuurstof desaturatie leiden.

In het algemeen is cyanose met het blote oog zichtbaar als de SO_2 minder dan 80% is. In geval van anemie zal dit echter pas bij een lagere SO_2 zichtbaar zijn en bij polycythemie al bij een hogere SO_2 . Tevens kan pigmentatie van de huid de beoordeling moeilijker maken.

Differentiaaldiagnose

De voornaamste oorzaken van centrale cyanose staan vermeld in Tabel 12-1. Bij longaandoeningen daalt zowel de arteriële zuurstofconcentratie als de zuurstofspanning. De

cyanose bij hartafwijkingen met een rechts-linksshunt, zoals tetralogie van Fallot en transpositie van de grote vaten, ontstaat doordat zuurstofarm bloed uit de lichaamscirculatie wordt gemengd met zuurstofrijk bloed uit de longcirculatie.

Bij methemoglobinemie (MetHb) kan hemoglobine minder zuurstof binden dan normaal. Ondanks dat de patiënt zichtbaar cyanotisch is, wordt dan een normale SO_2 gevonden. Koolmonoxide-intoxicatie veroorzaakt juist wel hypoxemie, maar geen cyanose, omdat aan koolmonoxide gebonden Hb (CO-Hb) huid en slijmvliezen hoogrood kleurt. Bij koolmonoxidevergiftiging kan het bewustzijn dusdanig verlaagd zijn dat de patiënt niet dyspnoeïsch is.

Tabel 12-1. Differentiaaldiagnose van centrale cyanose

oorzaak	Aandoeningen
Arteriële zuurstofconcentratie en zuurstofspanning verlaagd	
Pulmonaal	Ventilatie-Perfusie mismatch Luchtwegobstructie Diffusiestoornis
Cardiaal	Hartafwijking met recht-links shunt
Neurologisch	Hypoventilatie
Overig	Lage zuurstofspanning in omgevingslucht (hooggebergte, vliegtuig) in combinatie met pre-existent longlijden
Arteriële zuurstofconcentratie verlaagd, zuurstofspanning normaal	
Congenitale methemoglobinemie	Cytochroom b5-reductasedeficiëntie
Verworven methemoglobinemie	Antibiotica (o.a trimetoprim, sulfonamides) Middelen voor lokale verdoving (o.a. lidocaïne) Geneesmiddelen die nitraten bevatten Overige geneesmiddelen (o.a chloroquine, kinine, metoclopramide)

Diagnostiek

Anamnese en lichamelijk onderzoek. De klachten en bevindingen bij lichamelijk onderzoek maken vaak al duidelijk of aan een cardiale of juist pulmonale oorzaak moet worden gedacht. Bij cardiale cyanose kan men *dyspnoe d'effort*, een hartgeruis, afwijkende harttonen,

hepatomegalie en/of oedeem vinden. Bij pulmonale cyanose staan tachypnoe, tekenen van dyspnoe en/of een verlengd of piepend expirium op de voorgrond.

Evalueer cyanose idealiter bij daglicht, bij een patiënt in rust in een warme omgeving en houdt rekening met de perifere doorbloeding.

Aanvullend onderzoek. Om te kunnen differentiëren tussen pulmonale en cardiale oorzaken wordt gekeken naar het effect van het toedienen van 100% O₂ (hyperoxietest). Bij longaandoeningen verbeteren de waarden, bij cardiale aandoeningen met een rechts-linksshunt wordt geen verandering gezien.

Bij cyanose met een normale SO₂ bepaalt men MetHb; bij een patiënt met een hoogrode kleur die kortademig is of een lage SO₂ heeft, wordt CO-Hb bepaald.

Behandeling

Het verdere beleid is afhankelijk van de onderliggende oorzaak. Hiervoor wordt verwezen naar de ziektespecifieke literatuur.

Literatuur

Anthracopoulos MB, Douros K en Priftis KN. History and physical examination. In: Eber E, Midulla F (red). *ERS handbook Paediatric Respiratory Medicine*. 1st edition. 2013:39-43.

Pasterkamp H. The history and physical examination. In: Wilmott RW, Deterding R, Li A, Ratjen F, Sly P, Zar HJ, Bush A (red). *Kendig's disorders of the respiratory tract in children*. 9e druk. Philadelphia: Elsevier, 2019: 17-18.

Hoofdstuk 13

HEMOPTOË

Rick Gerzon en Karin M. de Winter - de Groot

Inleiding

Hemoptoë wordt gedefinieerd als het ophoesten van bloed dat afkomstig is uit de luchtwegen beneden de glottis. Het kan puur bloed betreffen, maar ook sputum gemengd met bloed. Longbloedingen kunnen diffuus zijn of een lokale oorzaak hebben. Diffuse bloedingen vinden hun oorsprong meestal in de alveoli en hebben vaak een immunologische oorzaak; het bloed is afkomstig uit de pulmonale circulatie, waar de bloeddruk laag is. Lokale bloedingen ontstaan meestal in de luchtwegen en hangen vaak samen met infecties of bronchiectasiën; het bloed is afkomstig uit de bronchiale circulatie, waarvan de druk gelijk is aan de systemische bloeddruk. De meeste longbloedingen bij kinderen zijn lokaal en komen uit de bronchiale circulatie.

Differentiaaldiagnose

Hemoptoë moet worden onderscheiden van hematemesis (Tabel 13-1) en bloedingen uit de bovenste luchtwegen (o.a. epistaxis). Infecties vormen bij kinderen de belangrijkste oorzaak van hemoptoë. Vooral bij CF komen veel door infecties uitgelokte longbloedingen voor. Alle andere oorzaken zijn zeldzaam (Tabel 13-2). Auto-immuunprocessen die gepaard gaan met vasculitis van het longparenchym, kunnen diffuse longbloedingen veroorzaken. Bij idiopathische pulmonale hemosiderose treden bloedingen in het algemeen episodisch op. In het acute stadium zijn daarbij op de thoraxfoto perihilaire infiltraten zichtbaar en in de rustige fase een reticulonodulair beeld.

Tabel 13-1. Onderscheid tussen hemoptoë en hematemesis

ASPECT	HEMOPTOË	HEMATEMESIS
Samenstelling	Gemengd met sputum	Vaak met voedselresten
Uiterlijk	(Deels) schuimend	Nooit schuimend
Kleur	Meestal helderrood	Meestal donkerrood
pH	Alkalisch	Zuur
Prodromen	Gorgelend geluid, hoestreflex	Misselijkheid, braken

Tabel 13-2. Oorzaken van hemoptoë

CATEGORIE	AANDOENING
Infecties	Tracheobronchitis Pneumonie (bacterieel, viraal, schimmel) Tuberculose Longabces
Bronchiëctasieën	bij Cystische Fibrose of Primaire Ciliaire Dyskinesie
Congenitale malformatie	Bronchogene cyste Congenitale pulmonale luchtwegmalformatie Sekwester
Accidenten	Aspiratie corpus alienum Trauma (accidenteel) Trauma bij tracheostoma
Vasculaire afwijkingen	Pulmonale arterioveneuze malformatie Longembolie/trombose Hemangioom
Overige oorzaken	Idiopathische pulmonale hemosiderose Stollingsstoornis Tumor Auto-immuunaandoeningen Pulmonale arteriële of veneuze hypertensie Medicamenteus Iatrogeen

Diagnostiek

Anamnese en lichamelijk onderzoek. De eerste evaluatie van een patiënt met hemoptoë bestaat uit een nauwkeurige anamnese met objectivering en mate van de hemoptoë (Tabel 13-3) en lichamelijk onderzoek. Daarbij let men op links-rechtsverschillen bij percussie en auscultatie en wordt ook de saturatie bepaald.

Tabel 13-3. Mate van hemoptoë

Zeer mild	< 5 ml/24u
Mild – matig	6 – 240* ml/24u
Ernstig	>240 ml*/24u óf >100 ml/24u gedurende >3 dagen
Massaal/levensbedreigend	> 8 ml/kg/24u (bij alle leeftijden)
<i>*: bij jonge kinderen (<30 kg) is al bij kleinere volumes dan 240 ml/24u sprake van ernstige/massale hemoptoë</i>	

Aanvullende diagnostiek. Verder onderzoek bestaat uit bepaling van het Hb (om anemie uit te sluiten) en het verrichten van een thoraxfoto. Met de thoraxfoto kan pneumonie, uitgesproken bronchiëctasieën of holtevorming worden aangetoond, maar lokalisering van de bloeding is vaak niet mogelijk. Bij een groot gedeelte van kinderen met hemoptoë worden geen afwijkingen op X-thorax gevonden, een CT-thorax (met contrast) kan dan van aanvullende waarde zijn.

Afhankelijk van de differentiaal diagnose kan aanvullend onderzoek worden uitgebreid met een compleet bloedbeeld, stollingsonderzoek, inflammatieparameters (CRP en bezinking), auto-immuundiagnostiek, Na, K, ureum, kreatinine en onderzoek van urine. Tevens dient indien mogelijk een sputumkweek of aanhoestwat verricht te worden aangezien infectie de meest voorkomende oorzaak van hemoptoë bij kinderen is. Hemoptoë in combinatie met proteïnurie of hematurie kan wijzen op een pulmonaal-renaal syndroom en verdient verder aanvullend onderzoek.

Diagnostische bronchoscopie in een kinderpulmonologisch centrum heeft slechts beperkte waarde. Het kan overwogen worden indien de hemoptoë persisteert en er nog geen verklarende diagnose is gevonden o.b.v. aanvullend onderzoek inclusief CT-scan of wanneer CT-scan afwijkingen laat zien die geëvalueerd dienen te worden middels bronchoscopie.

Overweeg een ventilatie-perfusiescan indien op grond van bovenstaande onderzoeken de diagnose nog niet is verkregen.

Behandeling

Hemoptoë bij kinderen eindigt meestal spontaan zonder verdere behandeling en is zelden levensbedreigend. Massale longbloedingen zijn door de erdoor veroorzaakte hypoxie echter potentieel levensbedreigend. Met zuurstoftoediening en zo nodig beademing worden dan luchtwegdoorgankelijkheid en oxygenatie gewaarborgd. Als bekend is in welke long de bloeding is opgetreden, wordt de patiënt op de betreffende zijde gelegd, zodat wordt voorkomen dat bloed overloopt naar de gezonde zijde.

Overweeg bij massale hemoptoë behandeling met tranexaminezuur oraal 25-50 mg/kg/dag in 3-4 doses bij kinderen <40 kg, 3-4 gram/dag in 3-4 doses bij kinderen >40 kg of intraveneus 25 mg/kg/dag in 3-4 doses.

Een gestoorde stolling dient gecorrigeerd te worden. Bij CF-patiënten duidt hemoptoë vaak op infectieuze exacerbatie en wordt dan ook intraveneuze behandeling met antibiotica gestart. Aanvullende diagnostiek is in deze gevallen vaak niet nodig. Per inhalatie toegediende medicatie zoals vernevelde antibiotica en verneveld rhDNAse en medicatie middels dosis aerosol kunnen irritatie en daardoor hoesten en bronchospasmen veroorzaken en worden daarom tijdelijk gestaakt, tenzij er sprake is van slechts zeer milde hemoptoë. Sputumklaring kan bij (zeer) milde hemoptoë voorzichtig worden gecontinueerd, maar dient gestaakt te worden bij ernstigere hemoptoë.

In zeldzame gevallen is er indicatie voor embolisatie van het verantwoordelijke bloedvat. Embolisatie van longarteriën moet in een tertiair centrum plaatsvinden. Indicaties voor embolisatie zijn massale acute levensbedreigende bloedingen (meer dan 8 ml/kg/24 uur), recidiverende hemoptoë van >100 ml per dag gedurende minstens één week en recidiverende hemoptoë die interfereert met het dagelijks leven van de patiënt of met de gebruikelijke CF-behandeling.

Als voor de hemoptoë geen oorzaak wordt gevonden, wat bij ongeveer 10-20% van de patiënten het geval is, is het advies om de kinderen minimaal een jaar poliklinisch te vervolgen om het beloop te evalueren aan de hand van anamnese, lichamelijk onderzoek en eventueel thoraxfoto. Als het onderliggend lijden bekend is, start men met specifieke behandeling.

Literatuur

- Roebuck DJ, Barnacle AM. Haemoptysis and bronchial artery embolization in children. *Paediatr Respir Rev* 2008;9:95-104.
- Flume PA, Mogayzel PJ Jr, Robinson KA, Rosenblatt RL, Quittell L, Marshall BC; Clinical Practice Guidelines for Pulmonary Therapies Committee; Cystic Fibrosis Foundation Pulmonary Therapies Committee. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: pulmonary complications: hemoptysis and pneumothorax. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Aug 1;182(3):298-306.
- Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT). Richtlijn Diagnostiek en Behandeling van Haemoptoë. 2013.
- Simon DR, Aronoff SC, Del Vecchio MT. Etiologies of hemoptysis in children: A systematic review of 171 patients. *Pediatr Pulmonol*. 2017 Feb;52(2):255-259.
- Shnayder R, Needleman JP. Hemoptysis. *Pediatr Rev*. 2018 Jun;39(6):319-321
- Vece JV, Morales de Guzman M, Langston C, Fan LL. Diffuse alveolar hemorrhage in children. In: Wilmott RW, Deterding R, Li A, Ratjen F, Sly P, Zar HJ, Bush A (red). *Kendig's Disorders of the respiratory tract in children*. 9e druk. Philadelphia, Elsevier, 2019:893-902

Hoofdstuk 14

RESPIRATOIRE INSUFFICIËNTIE

Milanthy Pourier en Bart van Ewijk

Inleiding

Bij respiratoire insufficiëntie is het ademhalingssysteem niet meer in staat om te voldoen aan de eisen die het lichaam stelt aan de gaswisseling. De oorzaak ligt in een van de schakels van de respiratoire keten. Deze keten bestaat uit het centrale en perifere zenuwstelsel, de ademhalingspijpen, thorax en pleura, luchtwegen, longparenchym en interstitium en de pulmonale circulatie. Men onderscheidt twee vormen van respiratoire insufficiëntie: de niet-ventilatoire vorm, waarbij alleen hypoxemie optreedt, en de ventilatoire vorm (adempompinsufficiëntie of globaal falen), waarbij naast hypoxemie ook hypercapnie aanwezig is. Deze kunnen echter ook gemengd voorkomen en in elkaar overgaan. Respiratoire insufficiëntie kan acuut ontstaan (minuten tot uren) en chronisch (in maanden tot jaren).

Differentiaaldiagnose

Hypoxemie kan worden veroorzaakt door hypoventilatie, intra- of extrapulmonale rechts-linksshunt, ventilatie-perfusiestoornis en afgenomen diffusie. Vaak betreft het een mengbeeld. Tabel 14-1 geeft een overzicht van de oorzaken van respiratoire insufficiëntie. Het onderscheid berust in eerste instantie op klinische verschijnselen, $S_{t}O_2$ -meting en zo nodig bloedgasanalyse.

Tabel 14-1. Differentiaaldiagnose van respiratoire insufficiëntie

MECHANISME	AANDOENINGEN
HYPOXEMIE ZONDER HYPERCAPNIE	
Ventilatie-perfusiestoornis	Pneumonie Pneumothorax Atelectase Bronchiolitis Astma Cystische fibrose Bijna-verdrinking

	Acuut respiratoir <i>distress</i> -syndroom Longcontusie Inhalatie toxisch gas
Diffusiestoornis	Longoedeem Interstitiële longaandoening
Pulmonale vaatafwijkingen	Primaire pulmonale hypertensie Arterioveneuze malformatie Longembolie
HYPOXEMIE MET HYPERCAPNIE	
Obstructie hoge luchtwegen	Choane atresie Ernstige adenoïdhypertrofie Laryngomalacie Ernstige laryngitis subglottica Stembandproblematiek Tracheobronchomalacie Vaatring Corpus alienum
Obstructie lagere luchtwegen	Bronchiolitis Astma Aspiratie Cystische fibrose Bronchomalacie
Dysfunctie van thorax (wand)	Ernstige (kyfo)scoliose 'Fladderthorax'
Dysfunctie van buikwand	Prune belly syndrome
Dysfunctie van middenrif	Congenitale hernia diafragmatica Eventratie van het diafragma
Pleura-afwijkingen	Pleura-effusie, pleura-empyeem Pneumothorax Hematothorax
Neurologische aandoeningen	Infectie van het centrale zenuwstelsel Verhoogde intracraniële druk Convulsies Medicatie Intoxicatie Syndroom van Guillain-Barré (Geboorte)trauma Centrale apneus Postoperatieve zenuwschade

	(partiele) diafragmarelaxatie (letsel n. phrenicus)
Spierzwakte	Uitputting Neuromusculaire aandoeningen
Metabole aandoeningen	Sepsis Elektrolytstoornissen met spierdisfunctie

Diagnostiek

Anamnese en lichamelijk onderzoek. Kenmerken van acuut bemoeilijkte ademhaling zijn tachypneu, kreunen, neusvleugelen, intrekkingen, angst en onrust (Tabel 14-2). Bij chronische respiratoire insufficiëntie kunnen, afhankelijk van de onderliggende oorzaak, ook andere symptomen worden gevonden (Tabel 14-3). De beoordeling van de respiratoire toestand moet systematisch gebeuren (Tabel 14-4). Referentiewaarden voor de ademhalingsfrequentie zijn leeftijdsafhankelijk (Hoofdstuk 5 Tabel 5-1). Het lichamelijk onderzoek kan bij respiratoire insufficiëntie echter misleidend zijn in geval van uitputting, neuromusculaire aandoeningen, intoxicaties en neurologische problematiek.

Tabel 14-2. Symptomen van (dreigende) acute respiratoire insufficiëntie

CATEGORIE	SYMPTOMEN
Respiratoir	Tachypneu, steunende ademhaling Veranderd ademhalingspatroon Dyspneu: intrekkingen, neusvleugelen, kreunen Cyanose Verminderd ademgeruis, verlengd expirium
Cardiaal	Tachycardie, bradycardie Hypertensie hypotensi Hartritmestoornis, hartstilstand
Neurologisch	Rusteloosheid, geïrriteerdheid Hoofdpijn Verwardheid, convulsies, coma
Algemeen	Moeheid Zweten

Tabel 14-3. Symptomen bij chronische respiratoire insufficiëntie

oorzaak	Symptomen
Hypercapnie	Verhoogde ademarbeid, dyspneu Tachycardie (Ochtend)hoofdpijn Verlaagd bewustzijn Verminderde concentratie (Nacht)zweeten Nachtelijke onrust, nachtmerries Verminderde eetlust, gewichtsverlies
Hypoxemie	Pulmonale hypertensie (bij langdurige hypoxemie) Cyanose (bij ernstige hypoxie) Tachycardie, bradycardie Agitatie, onrust, verwardheid (Nacht)zweeten

Tabel 14-4. Snelle beoordeling van de respiratoire toestand (APLS: 3 E's)

Ademarbeid (Effort)	Tachypneu Dyspneu (intrekkingen, neusvleugelen, gebruik van hulpademhalingspijlen) Moeite met spreken (korte zinnen) of met drinken
Effectiviteit ademhaling	Thoraxexcursies (mate van, symmetrie, paradoxaal) Verlengd expirium, piepen (luidheid is geen maat van ernst), <i>silent chest</i> Zuurstofsaturatie
Effect op andere organen	Tachycardie Huid (bleekheid, grauw en/of cyanose) Onrust, angst Bewustzijnsniveau (<i>Glasgow Coma Scale</i>)

Aanvullend onderzoek. Bloedgasanalyse kan worden gebruikt in de context van de klinische beoordeling en het beloop. De ernst van de respiratoire insufficiëntie hangt vooral af van de diagnose; kwantificering ervan is moeilijk. Bij chronische hypercapnie bij een prematuur geboren zuigeling met chronisch longlijden vindt men bijvoorbeeld vaak een metabool gecorrigeerde respiratoire acidose, een stabiele situatie waarbij maatregelen vaak niet nodig zijn. Eenzelfde P_aCO_2 met niet-gecompenseerde acidose bij een adolescent met status asthmaticus impliceert echter een potentieel levensbedreigend situatie. De

beoordeling van de bloedgasanalyse kan bemoeilijkt worden door de aanwezigheid van koolstofmonoxide in het bloed (CO-Hb) en methemoglobinemie. CO-Hb-waarden tussen 0,5 en 1,5%, en bij pasgeborenen tot 5%, zijn normaal. Het MetHb mag maximaal 1,5% van het totale hemoglobinegehalte bedragen.

$S_{tc}O_2$ -meting is betrouwbaarder dan capillaire bloedgasanalyse wat betreft de oxygenatie van het bloed. Overigens kan de zuurstofvoorziening in de weefsels soms al bij licht verlaagde saturatie (90 à 95%) tekortschieten, bijvoorbeeld bij sepsis met ernstige anemie, hyperdynamische shock en bepaalde cellulaire intoxicaties, zoals door koolstofmonoxide en cyanide.

Pitfalls in de $S_{tc}O_2$ -meting zijn slechte perfusie, nagellak, vals verlaagd bij andere vorm Hb moleculen (bv sikkelcelanemie). Pas bij ernstige anemie (<3.1 mmol/l) worden vals verlaagde waarden in $S_{tc}O_2$ -meting gevonden.

Beleid

Hoeksteen van de behandeling is om de oorzaak van de respiratoire insufficiëntie te behandelen. Compensatiemechanismen als tachypneu, kreunen, tachycardie, hyperventilatie en neusvleugelen kunnen voorkomen dat de respiratoire insufficiëntie progressief verloopt. Bij de behandeling van hypoxemie kan het geven van extra zuurstof dan voldoende zijn; Tabel 14-5 geeft aan wat het percentage zuurstof in het ingeademde gasmengsel (F_iO_2) is met de verschillende toedieningsmethoden.

In de afgelopen 5 tot 10 jaar wordt steeds meer gebruikt gemaakt van HighFlow Nasule Canula (HFNC) bij kinderen voor specifieke indicaties zoals bronchiolitis. Hierbij is het belangrijk het effect hiervan in het eerste uur goed te evalueren om zo nodig tijdig te verwijzen naar een intensive care voor intensievere ademhalingsondersteuning (kunstmatige ventilatie). Hiervoor kan de SpO_2/F_iO_2 ratio gebruikt worden (streefwaarde >200).

Oplopende hypercapnie verbetert alleen als het ademminuutvolume (verder) wordt verhoogd, waarvoor meestal kunstmatige beademing nodig is. De beademingsindicatie wordt gesteld op basis van klinisch beeld, diagnose en beloop. Soms moet lichte hypoxemie of hypercapnie worden geaccepteerd omdat beademing meer problemen zou kunnen geven, zoals het geval kan zijn bij status asthmaticus (zie ook Hoofdstuk 23). In Tabel 14-5 worden criteria gegeven voor intubatie en mechanische beademing. Overigens worden bij sommige indicaties met toenemend succes ook niet-invasieve vormen van beademing op een intensive care toegepast.

Tabel 14-5. Zuurstoftoediening: methode en effect

METHODE	MAXIMALE TOEDIENING	EFFECTIEVE F _i O ₂
Neusbril	2 l O ₂ /min	30-40%
Masker zonder reservoirzak	5-10 l O ₂ /min	40-60%
<i>Non-rebreathing</i> masker met reservoirzak	10-15 l O ₂ /min	60-90%
Highflow Nasule Canula (HFNC)	Start: <10 kg: 2 L/kg/min >10 kg 20 L + elke kg >10: 0.5 L/kg/min Max 50 L/min. Start op fiO ₂ 0.40	40%

Literatuur

- Hammer J. Acute respiratory failure in children. *Paediatr Respir Rev.* 2013;14: 64-69.
- Schneider J, Sweberg T. Acute Respiratory Failure. *Crit Care Clin* (2013);29; 167–183
- Franklin D, Babl FE, Schlapbach LJ, Oakley E, Craig S, Neutze J, Furyk J, Fraser JF, Jones M, Whitty JA, Dalziel SR, Schibler A. A Randomized Trial of High-Flow Oxygen Therapy in Infants with Bronchiolitis. *N Engl J Med.* 2018; 378: 1121-1131.
- Lodeserto FJ, Lettich TM, Rezaie SR. High-flow Nasal Cannula: Mechanisms of Action and Adult and Pediatric Indications. *Cureus* 10: e3639.
- Kamit Can F, Anil AB, Anil M, Zengin N, Durak F, Alparslan C, Goc Z. Predictive factors for the outcome of high flow nasal cannula therapy in a pediatric intensive care unit: Is the SpO₂/FiO₂ ratio useful? *J Crit Care.* 2018; 44: 436-444.
- NVK richtlijn High flow bij kinderen op de algemene kinderafdeling en de spoedeisende hulp

Hoofdstuk 15

LONGFUNCTIEMETING

Rick Gerzon en Govert Brinkhorst

Inleiding

Longfunctietesten bij kinderen zijn diagnostische meetmethoden die kwalitatief en kwantitatief de grootte en functie van de longen kunnen evalueren. In de algemene kindergeneeskundige praktijk wordt vooral de ventilatoire functie onderzocht middels spirometrie. Hierbij worden de statische en dynamische longvolumina bepaald, met als belangrijkste doel meting van longinhoud (statische longvolumina) en luchtwegdoorgankelijkheid (dynamische longvolumina). Met andere longfunctie- technieken kunnen diffusiecapaciteit, compliance en weerstand van het respiratoire systeem gemeten worden. Meting van de luchtwegprikkelbaarheid en van luchtweginflammatie is eveneens mogelijk bij kinderen. Fietsergometrie bij kinderen wordt in dit hoofdstuk niet besproken en derhalve wordt hiervoor verwezen naar andere bronnen.

Normaalwaarden

Normaalwaarden voor spirometrie zijn vanuit the Global Lung Initiative (GLI) beschikbaar voor personen van 3-95 jaar voor verschillende etnische en geografische groepen uit 26 landen. Deze robuuste dataset voor alleen FEV₁, FVC en FEV₁/FVC maakt het vervolgen van de longfunctie in de tijd, ook na de adolescentie, mogelijk zonder te moeten wisselen van dataset. Ook het vergelijken van groepen kinderen tussen laboratoria wordt hiermee nationaal en internationaal mogelijk. Recent zijn ook nieuwe GLI normaalwaarden gepubliceerd van statische longvolumina voor personen van Europese afkomst. Deze normaalwaarden zullen binnenkort beschikbaar zijn in de software van longfunctie apparatuur. Voor andere longfunctie-parameters worden onder andere de normaalwaarden van Zapletal uit 1977 gebruikt.

De normaalwaarden (zo ook van het GLI) zijn gebaseerd op de volgende antropometrische karakteristieken: geslacht, lengte, leeftijd en ethniciteit. Dit betekent dat bij kinderen elke keer vooraf aan de longfunctie lengte (en gewicht) gemeten moeten worden.

Voor elke longfunctieparameter geldt dat de 5^e en 95^e percentiel (-1,64 SD en +1,64 SD) van de referentiepopulatie als grens wordt aangehouden. De ondergrens (Lower Limit of Normal: LLN) en het gemiddelde (predicted (Pred), P50 of een z-score van 0) wordt per parameter

gerapporteerd en geplaatst naast de gemeten waarde, met een getalsmatige vergelijking tussen gemeten waarde en de referentie (Z-score en %Pred) (zie Figuur 15-1).

Figuur 15-1. Voorbeeld van rapportage van longfunctieparameters

Spirometrie

	Pred Auth	Pred	LLN	Pre	Z-Score	Z-Score	%Pred
Meas time				13:20			
VC IN	Zapletal...	5.08	4.44	3.18		-5.90	63
VC MAX	Zapletal...	5.08	4.44	3.37		-5.33	66
FVC	Quanjer...	5.59	4.54	3.37		-3.50	60
FEV 1	Quanjer...	4.76	3.84	2.76		-3.50	58
MEF 50	Zapletal...	5.05	3.68	2.95		-3.07	58
PEF	Zapletal...	8.34	6.00	5.96		-2.03	71
FEV1%M	Quanjer...	85.92	74.22	81.97		-0.60	95
FEV1%F	Quanjer...	85.92	74.22	81.97		-0.60	95
FEV 2				3.18			

Diffusie

	Pred Auth	Pred	LLN	Pre	Z-Score	Z-Score	%Pred
DLCO_SB	Zapletal...	10.33	6.82	9.97		-0.20	-0.20
KCO_SB				2.05			
VA_SB	Zapletal...	6.16	5.28	4.85		-2.99	-2.99
VIN_SB	Zapletal...	5.08	4.44	3.48		-4.97	-4.97
TLC_SB	Zapletal...	6.37	5.56	5.00		-3.39	-3.39

Lichaamsplethysmografie

	Pred Auth	Pred	LLN	Pre	Z-Score	Z-Score	%Pred
FRCpleth	Zapletal...	3.18	2.67	3.04		-0.58	95
RV	Zapletal...	1.31	0.89	1.72		1.30	131
TLC	Zapletal...	6.40	5.64	5.10		-3.41	80
RV % TLC	Zapletal...	22.41	14.59	33.66		2.88	150
VC	Zapletal...	5.08	4.44	3.38		-5.28	67
ERV	Zapletal...	1.79	1.29	1.32		-1.87	74
R 0.5 IN	Zapletal...	0.17	0.11	0.19		0.58	115
sG 0.5 IN				1.51			
ASC				54.80			

Voorbeeld van rapportage van longfunctieparameters met voorspelde waarde, lower limit of normal, gemeten waarde, z-score en gemeten waarde als percentage van voorspelde waarde. Deze rapportage kan per centrum verschillen.

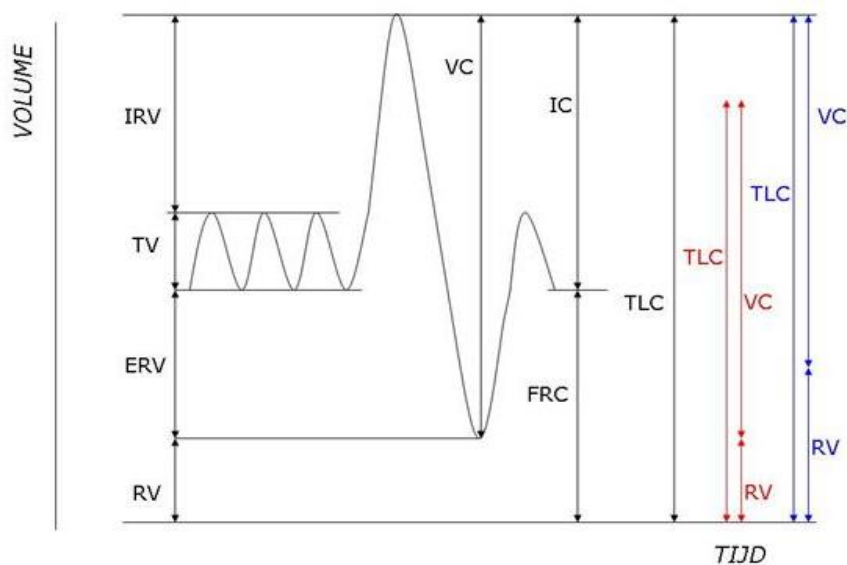
Longvolumina

Bepaling van longvolumina vormt de basis van het longfunctieonderzoek bij kinderen. Belangrijk is om hierbij onderscheid te maken tussen statische en dynamische longvolumina. **Statische longvolumina.** Longvolumina die flow-onafhankelijk zijn tijdens de manoeuvres worden statische long volumina genoemd. Statische volumina nemen toe tijdens de groei. De volgende statische long volumina kunnen spirometrisch worden bepaald: teugvolume

(TV; in internationale literatuur afgekort als V_t), inspiratoir reserve volume (IRV), expiratoir reserve volume (ERV), inspiratoire capaciteit (IC) en vitale capaciteit (VC).

Met behulp van technieken zoals lichaamsplethysmografie en gas dilutie (heliumverdunding of stikstofuitwastechniek) is het ook mogelijk om het residuaal volume (RV) te meten. Omdat dit volume niet kan worden uitgeademd moet dit indirect worden gemeten. Hiermee kunnen totale longcapaciteit (TLC) en de functionele residuale capaciteit (FRC) berekend worden. Statische long volumina die direct of indirect gemeten kunnen worden staan weergegeven in Tabel 15-1 en Figuur 15-2.

Figuur 15-2. Spirogram met longvolumina (links) en capaciteiten (rechts)



In het rood: voorbeeld van restrictie. TLC is verlaagd, evenals VC. RV blijft in dit voorbeeld gelijk, maar kan ook afnemen, bijvoorbeeld bij pneumectomie, of toenemen zoals bij de ziekte van Duchenne. In het blauw: voorbeeld van obstructie/airtrapping. TLC blijft gelijk, maar RV is verhoogd (dus RV/TLC verhoogd) met als gevolg een verlaagde VC.

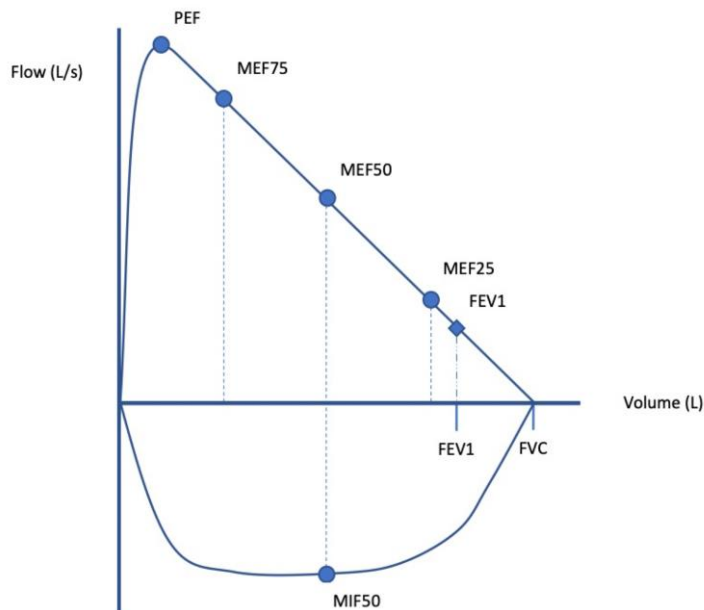
Tabel 15-1. Statische long volumina

	Parameter	Afkorting	Beschrijving
Volumina	Teugvolume	TV	Volume aan lucht dat bewogen wordt tussen een in- en uitademing tijdens rustademhaling zonder enige inspanning
	Inspiratoir reserve volume	IRV	Het maximale volume aan lucht dat extra kan worden ingeademd na een rustinademing
	Expiratoir reserve volume	ERV	Het maximale volume aan lucht dat extra kan worden uitgeademd na een rustuitademing
	Residuaal volume	RV	Volume aan lucht dat in de longen achterblijft na maximale uitademing
Capaciteiten: Som van volumina	Functionele residuale capaciteit	FRC	$RV + ERV$: volume aan lucht dat in de longen achterblijft na een rust-uitademing
	Inspiratoire capaciteit	IC	$TV + IRV$: volume aan lucht dat kan worden ingeademd na een rust-uitademing
	Vitale capaciteit	VC	$ERV + TV + IRV$: volume aan lucht dat bewogen wordt tijdens een maximale inademing vanuit RV
	Totale longcapaciteit	TLC	$RV + ERV + TV + IRV$: na een maximale inademing het totale volume aan lucht in de longen

Dynamische longvolumina. Longvolumina die wél flow-afhankelijk zijn, worden dynamische longvolumina genoemd. Deze volumina worden gemeten tijdens spirometrisch onderzoek tijdens een geforceerde in- of uitademing. Meting van de dynamische longvolumina en de gelijktijdig gemeten of berekende expiratoire flows geeft informatie over de mate van luchtwegdoorgankelijkheid en de elasticiteit van het respiratoire systeem.

Expiratoire dynamische volumina en flows die gemeten kunnen worden tijdens spirometrisch onderzoek en de hieruit afgeleide flow-volume curve worden weergegeven in Tabel 15-2 en Figuur 15-3.

Figuur 15-3. Schematische weergave van een maximale flow-volume curve (MFV)



De X-as geeft het volume aan (in liters), de Y-as de stroomsnelheid (in liters/sec; boven de X-as uitademing; onder de X-as inademing). Na maximale inspiratie tot TLC-niveau wordt zo krachtig en lang mogelijk uitgedemd tot het RV is bereikt (grafiek snijdt de X-as). Bij gezonde kinderen stijgt de stroomsnelheid snel en wordt vrijwel direct de PEF bereikt, gevolgd door lineaire afname. De MEF25 geeft de stroomsnelheid op het moment dat de uitademing 75% voltooid is. De FEV1 is niet uit de grafiek af te lezen, maar kan worden ingetekend (op de curve met een ruit) bij het volume dat na 1 sec is uitgedemd. Bij zeer jonge kinderen (< 6 jaar) moet soms een FEV0,5 sec als maat genomen worden omdat al binnen 1 sec het gehele FVC uitgeblazen is.

Tabel 15-2. Expiratoire dynamische long volumina en flows

	PARAMETER	AFKORTING	BESCHRIJVING
Volumes	Geforceerde vitale capaciteit	FVC	Volume aan lucht dat wordt uitgeademd gedurende geforceerde uitademing na een maximale inademing tot TLC
	Geforceerd expiratoir volume in 1 sec	FEV ₁	Volume aan lucht dat kan worden uitgeademd binnen 1 seconde d.m.v. geforceerde uitademing na een maximale inademing tot TLC
	Tiffeneau index	FEV ₁ /FVC	Ratio van volume aan lucht dat kan worden uitgeademd in 1 seconde over het totale volume aan lucht dat kan worden uitgeademd gedurende geforceerde uitademing na maximale inademing tot TLC
Flows	Piek expiratoire flow	PEF	Maximale expiratoire flow gedurende geforceerde uitademing
	Geforceerde expiratoire flow op x% van al uitgeademde FVC	FEF _x (FEF ₇₅ , FEF ₅₀ , FEF ₂₅)	Maximale expiratoire flow op 75%, 50% of 25% van de al uitgeademde FVC
	Maximale expiratoire flow op x% van nog uit te ademen FVC	MEF _x (MEF ₇₅ , MEF ₅₀ , MEF ₂₅)	Maximale expiratoire flow op 25%, 50% of 75% van de nog uit te ademen FVC
	Maximale midexpiratoire flow	MMEF of FEF ₂₅₋₇₅ or MEF ₂₅₋₇₅	Maximale gemiddelde expiratoire flow tussen 25% en 75% van uitgeademde FVC (FEF ₂₅₋₇₅) of tussen 75% en 25% van nog uit te ademen FVC (MEF ₂₅₋₇₅). Dit is sterk gecorreleerd aan, maar niet hetzelfde als, FEF50 of MEF50

Obstructieve en restrictieve afwijkingen. Bij de beoordeling van longvolumina onderscheidt men twee hoofdgroepen van afwijkingen: obstructieve en restrictieve stoornissen. Bij obstructieve stoornissen is de doorgankelijkheid van de luchtwegen verminderd, wat onder meer resulteert in een lage FEV₁. Bij restrictieve stoornissen is het functionele longvolume afgenomen, wat zich uit in een lage TLC. De belangrijkste

obstructieve ziektebeelden zijn astma, CF, BPD en structurele bronchiale afwijkingen. Een restrictieve longfunctie vindt men bijvoorbeeld na lobectomie of pneumectomie, bij neuromusculaire aandoeningen met verminderde spierkracht, bij misvormingen van de thoraxwand, zoals scoliose, en bij interstitiële longziekten en andere longparenchymafwijkingen. Tabel 15-3 geeft een overzicht van de belangrijkste mogelijke bevindingen bij longfunctie.

Tabel 15-3. Bevindingen uitgaande van luchtwegobstructie of restrictieve longafwijking

EENHEID	METHODE	OBSTRUCTIE	RESTRICTIE
TLC	Bodybox/gasdilutie	N/↑	↓
FVC	Spirometrie	N/↓	↓
RV	Bodybox/gasdilutie	N/↑	↓/N/↑
RV/TLC	Bodybox/gasdilutie	N/↑	N
FEV1	Spirometrie	↓	↓
FEV1/FVC	Spirometrie	↓	N/↑
Raw	Bodybox	↑	N/↓

Spirometrie

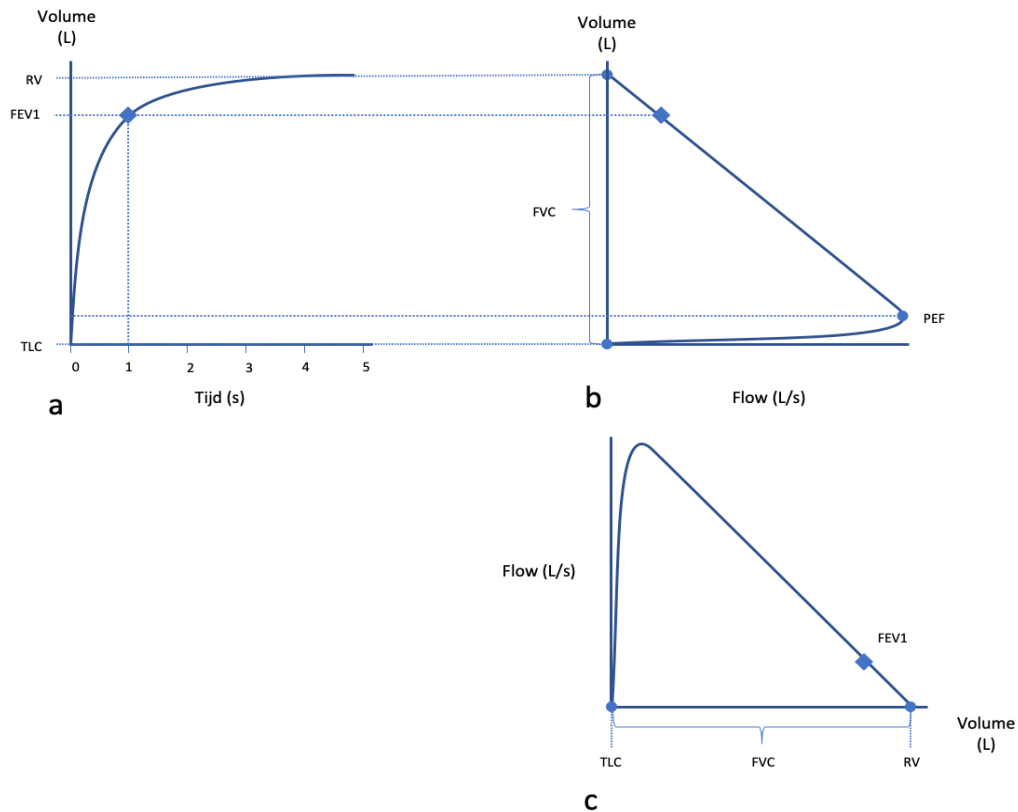
Met spirometrie kan het volume van in- en uitgeademde lucht gemeten worden en de daarbij maximale flows gedurende geforceerde respiratoire manoeuvres.

Bij spirometrisch onderzoek met kinderen is voor succesvol onderzoek een kindvriendelijke omgeving noodzakelijk. Voldoende coöperatie van het kind i.c.m. duidelijke maar simpele instructies, de juiste zithoogte, de juiste aanmoediging en visuele feedback bij de uitleg zijn belangrijk bij het ondersteunen van kinderen in het uitvoeren van de manoeuvre.

Spirometrisch onderzoek wordt in de praktijk vooral gebruikt bij kinderen met (verdenking op) astma. Bij kinderen met astma kan een obstructieve longfunctiestoornis aanwezig zijn. Uit het geforceerd uitgeblazen spirogram kan een maximale expiratoire flow-volumecurve

(MEFV) worden geconstrueerd (Figuur 15-4). Uit de vorm van de MEFV kan visueel veel informatie over de dynamische volumina en de hieraan gerelateerde flows worden gehaald. Tevens geeft juist de curve informatie over de aanzet van de manoeuvre en de kwaliteit van de blaastechniek.

Figuur 15-4. Relatie tussen spirogram en maximale expiratoire flow-volume curve (MEFV)



Panel a: Volume-tijdcurve (spirogram) bij geforceerde uitademingsmanoeuvre van TLC tot RV. De X-as geeft de tijd weer (in s) en de Y-as geeft het uitgeblazen volume weer (in L). Het volume dat op 1 seconde is uitgeblazen (FEV1) is af te lezen uit de grafiek. Panel b: Volume-flowcurve van dezelfde geforceerde uitademingsmanoeuvre. Deze grafiek geeft op de X-as de flow (in L/s) weer t.o.v. het op dat moment reeds uitgeblazen volume (in L). FEV1 is niet rechtstreeks af te lezen, maar kan worden ingetekend bij het volume dat na 1 sec is uitgeblazen (zie panel a). Panel c: maximale expiratoire flow-volumecurve. Wanneer X-as en Y-as uit panel b worden omgewisseld ontstaat de MEFV-curve. Hiermee is patroonherkenning mogelijk

Testprocedure. Het uitvoeren van de zogenaamde FVC-manoeuvre, bestaat uit 4 te onderscheiden fases: 1) maximale inspiratie, 2) een maximaal krachtige (explosieve) uitademing tot PEF gevolgd door 3) gecontinueerde complete uitademing voor een duur van circa 6 seconden (meestal is 3-4 seconden bij kinderen al voldoende) en 4) inademing met een (maximale) flow terug naar totale longcapaciteit. In Tabel 15-4 worden de criteria gegeven waaraan de MEFV curve moet voldoen om goed beoordeelbaar te zijn.

Voor een betrouwbare interpretatie moeten de resultaten daarnaast reproduceerbaar blijken te zijn. Het doel is om 3 acceptabele FEV1 en 3 acceptabele FVC metingen te verkrijgen. Voldoende FVC reproduceerbaarheid wordt bereikt wanneer het verschil tussen de grootste en op één na grootste FVC meting ≤ 0.150 L is bij patiënten ouder dan 6 jaar en ≤ 0.100 L of 10%, afhankelijk van welke groter is, voor kinderen jonger dan 6 jaar. Voor voldoende FEV1 reproduceerbaarheid gelden dezelfde afkapwaarden als voor FVC reproduceerbaarheid.

Als deze criteria niet met 3 manoeuvres gehaald worden, dienen aanvullende manoeuvres verricht te worden tot er 3 voldoende vergelijkbare manoeuvres zijn verricht. Bij kinderen kan het daardoor soms nodig zijn dat er wel meer dan 8 manoeuvres verricht worden. Hierbij dient men wel rekening te houden met het enthousiasme en benodigde inspanning van het kind om uitputting te voorkomen en om het kind niet te ontmoedigen richting eventuele toekomstige testmomenten.

Tabel 15-4. Criteria voor technisch correcte MEFV

Inademing tot TLC
Bij expiratie snelle/steile oploop van het stijgende been
Duidelijk zichtbare en scherpe PEF
Geleidelijke afname zonder haperingen van stroomsnelheid na het bereiken van de PEF
Volledig uitblazen tot RV; geen 'ravijn' (wel aanwezig bij heel jonge kinderen)
Indien daarvoor indicatie bestaat ook beoordeling MIFV: vloeiende inspiratoire curve die qua volume identiek is aan de expiratoire curve

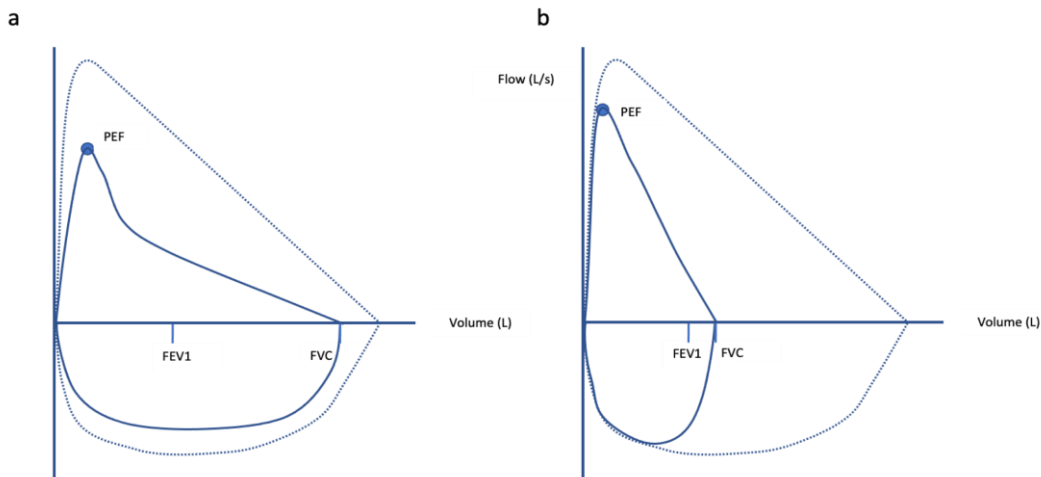
Interpretatie van maximale expiratoire/inspiratoire flow-volume curves

- Normaal: Een expiratoire curve die vrijwel de vorm heeft van een 'rechthoekige driehoek' met een scherpe piek en een recht (soms convexe) verlopend dalend been.

De inspiratoire maximale flow-volume curve heeft een vorm die het meeste weg heeft van een 'halve cirkel' (Figuur 15-3).

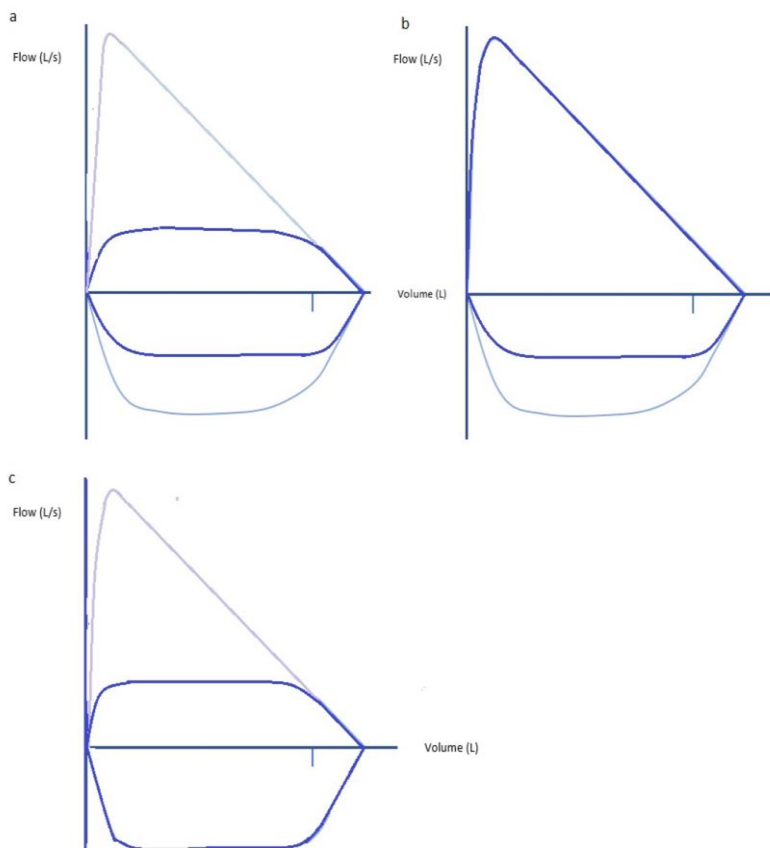
- **Obstructief patroon:** De MEFV curve van een patiënt met een obstructieve longziekte heeft een karakteristiek concaaf patroon. De mate van concaviteit varieert en het kan slechts een deel of het gehele dalende been van de MEFV curve betreffen. De inspiratoire maximale flow-volume curve is hierbij niet aangedaan. (Figuur 15-5a). Om deze reden wordt bij het vervolgen van obstructieve ziekten de MIFV veelal weggelaten.
- **Restrictief patroon:** De MEFV curve in restrictieve longafwijkingen kan lijken op een kleinere versie van een normale MEFV. Het dalende been van de expiratoire curve zal over het algemeen een rechte of zelfs iets convexe vorm hebben. FVC is verlaagd (Figuur 15-5b) evenals flows bij hoge longvolumes (PEF, FEF₂₅, MEF₇₅). Restrictieve longziekten worden per definitie gekarakteriseerd door een verlaagde TLC. Aanvullende diagnostiek om TLC te bepalen is daarom noodzakelijk om aan te kunnen tonen of daadwerkelijk sprake is van een restrictieve longafwijking.
- **Gefixeerde luchtwegobstructie:** Een gefixeerde luchtwegobstructie geeft een karakteristieke afplatting van zowel het inspiratoire- als het expiratoire gedeelte in de maximale flow-volume curve (Figuur 15-6a). Bij een dergelijke curve zit de luchtwegobstructie in de grote luchtwegen (bijv. ter hoogte van stembanden, subglottisch, tracheaal of de grotere bronchi).
- **Variabele extrathoracale luchtwegobstructie:** Deze patiënten hebben een karakteristieke afplatting van het inspiratoire gedeelte van de flow-volume curve (Figuur 15-6b).
- **Variabele intrathoracale luchtwegobstructie:** Aandoeningen zoals tracheobronchomalacie die de grote en centrale luchtwegen aandoen kunnen een karakteristieke afplatting produceren van het proximale/eerste gedeelte van de MEFV curve (waarbij soms nog wel een kleine piek gezien kan worden). Hierbij is de maximale inspiratoire flow-volume curve meestal normaal (Figuur 15-6c).

Figuur 15-5. Flow-volume curves



A: voorbeeld van perifere luchtwegobstructie (stippellijn geeft ter referentie een normale MEFV-curve. B: voorbeeld van MEFV-curve bij een restrictieve longaandoening.

Figuur 15-6. Voorbeelden van MEFV bij luchtwegobstructie



A: gefixeerde intra- en/of extrathoracale obstructie (gefixeerde intrathoracale obstructie kan afhankelijk van locatie van obstructie een minder opvallende afplatting van in- en expiratoire curve geven t.o.v. afplatting bij gefixeerde extrathoracale obstructie). B: variabele extrathoracale luchtwegobstructie. C: variabele intrathoracale luchtwegobstructie.

Valkuilen bij interpretatie van MEFV

Er zijn verscheidene potentiële valkuilen bij de uitvoering van de MEFV die de interpretatie kunnen beïnvloeden. De meest voorkomende, vooral bij jonge kinderen, komen door onvoldoende techniek/inspanning.

1. Ontbreken van een figuur of inzicht in de minimaal 3 geblazen curven
2. Incomplete uitvoering: de patiënt stopt de uitademing te vroeg, nog voordat het punt van RV wordt bereikt. Dit uit zich in de curve in een abrupt einde van de expiratoire flow (steile afloop naar x-as) en is een veel voorkomend probleem bij jonge kinderen. Dit zorgt voor een onderschatting van de FVC en kan daardoor foutief geïnterpreteerd worden als een restrictief patroon.
3. Submaximale MEFV curve: het resultaat van (a) een submaximale inademing die niet heeft geleid tot inflatie van de longen tot TLC, (b) een submaximale uitademing doordat de patiënt niet met maximale kracht uitademt, (c) submaximale inspanning alleen bij begin van uitademing.
4. Niet te interpreteren: de curve heeft geen herkenbaar patroon, meestal veroorzaakt door hoesten. Overige oorzaken kunnen o.a. tong in mondstuk en bijvoorbeeld lekkage rondom het mondstuk zijn.
5. Evaluatie van het longvolume: de MEFV kan een basale inschatting geven van het longvolume met de bepaling van de FVC. Een normale FVC betekent normaal gesproken dat er ook sprake is van een normale TLC. Een afname van de FVC kan worden gezien bij verlies van longvolume, maar kan ook het gevolg zijn van airtrapping waarbij geen sprake is van verlies van longvolume. Een verlaagde FVC moet daarom verder worden onderzocht door meting van de longvolumina (met name TLC en RV) met behulp van lichaamsplethysmografie.

Reversibiliteitsmeting. Door bepaling van de FEV₁ vóór en na toediening van een standaarddosering bronchusverwijdende medicatie (15 minuten na 400 tot 800 µg salbutamol of 30 minuten na 160 µg (4x40 µg) ipratropiumbromide toegediend via een voorzetkamer als dosisaerosol of als poeder) kan de reversibiliteit van de FEV₁ bepaald worden en daarmee een vooraf aanwezige luchtwegobstructie worden vastgesteld. Bij gezonde kinderen kan bronchusverwijdende medicatie een geringe toename van de FEV₁ veroorzaken, in de praktijk meestal minder dan 5%. Een toename in FEV₁ van 12% of ≥ 200 ml na inhalatie van bronchusverwijdende medicatie wordt gedefinieerd als een significante stijging in FEV₁ en is een criterium voor een positieve reversibiliteitstest. Echter een toename van de FEV₁ met meer dan 9% van de voorspelde waarde kan al suggestief zijn voor kinderen met astma zonder ICS onderhoudsmedicatie. Het starten van een behandeling met ICS leidt bij kinderen met astma doorgaans binnen 2 maanden tot toename van de

uitgangswaarde van de FEV₁ (minder concave curve) en afname van de respons op bronchusverwijdende medicatie (geringere reversibiliteit). Reversibiliteitsmetingen kunnen daarom goed gebruikt worden bij de initiële presentatie en de monitoring van astma bij kinderen. Het wordt geadviseerd minimaal jaarlijks reversibiliteitsmeting te verrichten bij kinderen met astma als toevoeging aan de anamnese bij de monitoring van onderhoudstherapie.

Voor bepaling van de reversibiliteit moet de toediening van kortwerkende bronchusverwijders minimaal 8 uur en die van langwerkende bronchusverwijders 24 uur voor de test worden gestaakt. Meestal laat men, om vergissingen te voorkomen, ook de toediening van ICS staken; dit heeft op korte termijn geen nadelig effect. Voor onderzoek naar de effectiviteit van langwerkende bronchusverwijders wordt deze medicatie uiteraard voortgezet. Vanaf een uur voor het onderzoek mag geen inspanning worden verricht.

Aanvullende evaluatie longvolumina

Lichaamsplethysmografie (body box). Om aanvullende informatie te verkrijgen over longvolumina (met name RV en TLC) kan lichaamsplethysmografie worden verricht. Met de lichaamsplethysmogroaf wordt het comprimeerbare thoracale volume gemeten gedurende een episode van opgelegd hijgen tegen een kortdurend gesloten klepje. Deze techniek is sensitief, reproduceerbaar en accuraat, maar vergt wel enige coöperatie van het kind. De manoeuvre wordt uitgevoerd in een afgesloten ruimte ("telefooncel" of box) waarbij het kind zit op een krukje of op de schoot van een ouder (die even de adem inhoudt). Het gemeten luchtvolume, thoracic gas volume (TGV), betreft alle comprimeerbare lucht in de borstkas, dus niet alleen in de longen. Dit is een wezenlijk verschil met de onderstaande gasverdunningsmethoden, die alleen geventileerde longgedeelten meten.

Helium dilutie. Bij de helium dilutie methode ademt het kind een tracer gas (helium) in, vanuit een vat met een bekend volume. Bij het bereiken van een evenwicht is de heliumconcentratie gelijk in de longen en in het vat. Het verschil in concentratie helium voor en na het bereikte evenwicht, berust op de toevoeging van het te meten volume van de longen, namelijk het volume op FRC-niveau.

Stikstof uitwas methode. Tijdens de stikstofuitwas meting ademt de patiënt 100% zuurstof in. Zuurstof verdrijft het stikstof in de longen en wast dit uit tijdens een rustige ademhaling. Aangezien stikstof een vaste concentratie in de longen heeft en in tegenstelling tot zuurstof

niet naar de bloedsomloop diffundeert, kan uit de uitgewassen hoeveelheid stikstof het volume van de longen op FRC-niveau berekend worden.

Beide dilutiemethoden vergen minimale coöperatie doordat de patiënt tijdens de meting op een normale manier kan blijven ademen en zijn daardoor goed toe te passen op de kinderleeftijd.

Interpretatie. Bij gezonde kinderen is er weinig verschil tussen TLC metingen verricht middels lichaamsplethysmografie of gas dilutiemethoden. Bij patiënten met obstructieve longziekten kunnen echter grote verschillen gevonden worden tussen beide meetmethoden. Dit komt omdat gas dilutietechnieken alleen het 'communicerende' gasvolume meten in tegenstelling tot lichaamsplethysmografie waarbij het comprimeerbare gasvolume in de gehele thoracale ruimte gemeten wordt. Hierdoor blijken, in geval van (forse) air-trapping of niet-communicerende met lucht gevulde cystische lesies, gas dilutiemethoden het longvolume te onderschatten. Het is daarom belangrijk om goed bewust te zijn van welke meetmethode is gebruikt bij het interpreteren van de meetresultaten.

Luchtwegprikkelbaarheid

Normaal spirometrisch onderzoek sluit de diagnose astma niet uit. Het kan daarom in sommige gevallen zinvol zijn om de prikkelbaarheid van de luchtwegen te onderzoeken met een provocatietest. Daarvoor kan men zowel farmacologische (histamine, methacholine, adenosinemonofosfaat, mannitol) als fysische prikkels (inspanning, koude lucht) gebruiken. De door de prikkel uitgelokte verandering in de luchtwegdoorgankelijkheid kan worden gemeten door bepaling van de FEV₁.

Directe bronchoprovocatietesten. Voor directe bronchoprovocatietesten wordt meestal gebruik gemaakt van methacholine of histamine. Het resultaat wordt uitgedrukt als de dosis of concentratie van het farmacon waarmee de FEV₁ ten opzichte van de uitgangswaarde 20% daalt: de cumulatieve provocatieve dosis (PD₂₀) of concentratie (PC₂₀).

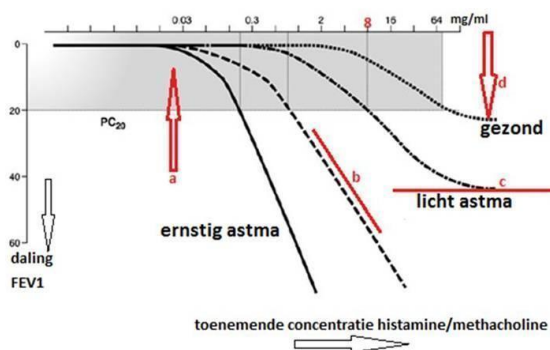
Inspanningstest. Bij de inspanningsprovocatietest wordt de FEV₁ gemeten na submaximale inspanning (> 85% van de berekende maximum hartslag) op een loopband of een fietsergometer gedurende 6 min tijdens inademing van droge (en koude) lucht. Longfunctie wordt gemeten voor, direct na, en vervolgens met gestandaardiseerde intervallen gedurende 20-30 minuten. Een FEV₁ daling van meer dan 10% wordt als significant beschouwd en bevestigend voor door inspanning geïnduceerde bronchoconstrictie. Bij jonge kinderen (< 6 jaar) kan de FEV₁ daling zich al voordoen tijdens of direct na de inspanning.

Zowel bij de directe (histamine, methacholine) als de indirecte (inspanningstest) provocatietesten moet de toediening van kortwerkende bronchusverwijders minimaal 8 uur en die van langwerkende bronchusverwijders 36 uur voor de test worden gestaakt. Antihistaminica dienen 72 uur tevoren gestaakt te worden. Meestal laat men, om vergissingen te voorkomen, ook de toediening van ICS staken; dit heeft op korte termijn geen nadelig effect. Voor onderzoek naar de effectiviteit van langwerkende bronchusverwijders wordt deze medicatie uiteraard voortgezet. Vanaf een uur voor het onderzoek mag zeker geen inspanning worden verricht.

Plaatsbepaling. Verhoogde prikkelbaarheid komt voor bij gezonden na luchtweginfecties en bij astmapatiënten. De test kan worden verricht om de diagnose astma te onderbouwen bij geringe klachten of slechte symptoomperceptie. Het is niet zinvol om de test bij kinderen te gebruiken als enige hulpmiddel bij het aanpassen van de medicatie.

Contra-indicaties. De test mag niet worden verricht als de uitgangswaarde van FEV₁ lager is dan 75% van de voorspelde waarde of als de zuurstofsaturatie $\leq 94\%$ is. Bij provocatie bij ernstig astma bereikt de FEV₁-daling geen plateau (Figuur 15-7), wat potentieel gevaarlijk is. De daling treedt ook eerder op en verloopt steiler dan bij licht astma. Tijdens prikkelbaarheidstests moet dan ook altijd een arts beschikbaar zijn. Bij licht astma wordt wel een plateau bereikt. Een hoge dosis van een prikkelend farmacon kan ook bij gezonden tot geringe daling van de FEV₁ leiden.

Figuur 15-7. Bronchoprovocatietest met histamine of methacholine



Bij ernstig astma daalt de FEV₁ eerder (a) en sneller (b) dan bij licht astma (c). Bovendien bereikt de daling geen plateau, wat bij licht astma wel het geval is en bij gezonden alleen bij hoge doses en in zeer beperkte mate (d).

Interpretatie. In Tabel 15-5 worden de grenswaarden van de tests gegeven. Als bij een waarde lager dan de grenswaarde significante daling optreedt van de FEV₁, dan spreekt men van hyperreactiviteit en neemt de kans op aanwezigheid van astma sterk toe.

Tabel 15-5. Grenswaarden voor luchtwegprikkelbaarheid

PRIKKEL	CRITERIUM	ONDERGRENS VAN NORMAAL
Histamine	PC ₂₀ PD ₂₀	8 mg/ml 8 µmol
Methacholine	PC ₂₀ PD ₂₀	8 mg/ml 0,5 mg
Inspanning	Na inspanning	10% daling FEV ₁

Diffusiecapaciteit

De mate van opname van zuurstof in de alveoli en het transport naar de pulmonale capillairen kan gemeten worden met CO als surrogaat tracergas. Normaliter is CO bijna niet in longen en bloed aanwezig. Door de zeer sterke binding van CO aan Hb (200x sterker dan O₂) kan bij een volledige inademing vanaf RV tot TLC van een gasmengsel bestaande uit CO (0,3-0,5%), een inert gas (helium/methaan) en lucht de CO-diffusie berekend worden. Deze techniek wordt de single breath methode genoemd. Begrip en coöperatie zijn hiervoor noodzakelijk omdat na de inademing tot TLC, de inspiratie gedurende 10 sec op dat niveau vastgehouden moet worden om de snelle diffusie van CO te laten plaatsvinden. Verdere voorwaarden voor een CO meting (single breath) zijn een VC van minimaal 1,0 liter en een recent bepaald Hb. Voor de verschillende te meten parameters en de interpretatie daarvan wordt verwezen naar de ATS/ERS richtlijnen en de Nederlandse normaalwaarden van Koopman et al.

Stikstofmonoxidemeting

Stikstofmonoxidefractie in de uitademingslucht (FeNO) is een noninvasieve marker van luchtweginflammatie. Hoge FeNO waarden worden geassocieerd met eosinofiele ontstekingsactiviteit in de luchtwegen. De plaatsbepaling van FeNO meting in astmabehandeling bij kinderen is nog niet afgerond. Inhalatiecorticosteroiden verlagen FeNO

waardoor de diagnostische waarde bij kinderen met astma die al inhalatiecorticosteroiden gebruiken beperkt is, maar FeNO-meting kan van waarde zijn bij beoordeling van respons op steroïdenbehandeling. In internationale richtlijnen voor astmabehandeling wordt tot op heden niet geadviseerd om FeNO-meting routinematig te verrichten in kader van follow-up van astma bij kinderen.

Forced Oscillation Technique (FOT), Impulse Oscillation System (IOS) en Interrupter Respiratory Resistance (Rint)

Met bovengenoemde technieken kan een indruk verkregen worden van de mechanische eigenschappen van het respiratoire systeem. Groot voordeel van deze technieken is dat alleen rustademhaling vereist is en daardoor vanaf de leeftijd van 3 jaar gemeten kan worden. De toepassing van deze technieken ligt vooral in het meten van luchtwegobstructie, reversibiliteit hierbij en luchtwegprikkelbaarheid. Een nadere plaatsbepaling van deze meetmethoden in de dagelijkse klinische praktijk, o.a. bij kinderen met astma, CF en BPD is zeer gewenst.

Saturatiemeting

Door ventilatie, diffusie en perfusie in de longen kan zuurstof worden opgenomen in de longcapillairen en gedistribueerd naar de perifere weefsels. Een maat voor de opgenomen hoeveelheid zuurstof is de hoeveelheid zuurstof gebonden aan hemoglobine in arterieel bloed: de zuurstofsaturatie. Met een pulse-oximeter kan op eenvoudige wijze, niet invasief de perifere arteriële zuurstofsaturatie bepaald worden door middel van meting van geabsorbeerd licht in een vinger/oorlel. De zuurstofsaturatie gemeten met pulse-oximetrie wordt ook wel de 5^e vitale parameter genoemd. Let op, de pulse-oximeter geeft alleen informatie over de oxygenatie, niet over de ventilatie.

Zoals de naam al aangeeft is een perifere polsdruk essentieel voor het verkrijgen van een signaal. Hierop dient bij de interpretatie van de meting gelet te worden. Met een lichtbalkje, grafiek en/of akoestisch signaal wordt de registratie van de polsdruk geobjectiveerd. Valkuilen hierbij zijn aanwezige nagellak (met name groen/blauw) bij de detectie van de pulse aan een vinger of te abrupte bewegingen van de vinger/extremiteit waaraan gemeten wordt.

Bij gezonde kinderen wordt een SpO₂ boven 96% aangehouden. Deze waarde wordt al enkele uren na de geboorte na het transitieproces bereikt bij neonaten. Afwijkingen daarvan en de daarbij aan te houden grenzen dienen bij de afzonderlijke ziektebeelden, zeker bij zuurstoftherapie afgesproken te worden en altijd gerelateerd te worden aan de benodigde

ademarbeid. De range waarbinnen de gemeten waarden met een pulse-oximeter betrouwbaar zijn ligt tussen 70% en 100%.

Omdat pulse-oximeters niet het verschil tussen (de)oxyhemoglobine en carboxyhemoglobine kunnen vaststellen, kan bij een vermoeden op een CO-intoxicatie alleen de capillaire /arteriële bloedgas-analyse hier uitsluitend over geven. Ook in geval van methemoglobinemie geeft de pulse-oximeter een onjuiste meetwaarde (veelal gefixeerd op 85%) bij een overigens goede registratie.

Literatuur

- Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, Enright PL, Hankinson JL, Ip MS, Zheng J, Stocks J; ERS Global Lung Function Initiative. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012 Dec;40(6):1324-43. doi: 10.1183/09031936.00080312. Epub 2012 Jun 27. PMID: 22743675; PMCID: PMC3786581.
- Koopman M, Zanen P, Kruitwagen CL, van der Ent CK, Arets HG. Reference values for paediatric pulmonary function testing: The Utrecht dataset. *Respir Med*. 2011 Jan;105(1):15-23. doi: 10.1016/j.rmed.2010.07.020. Erratum in: *Respir Med*. 2011 Dec;105(12):1970-1. PMID: 20889322.
- Galant SP, Morphey T, Newcomb RL, Hioe K, Guijon O, Liao O. The relationship of the bronchodilator response phenotype to poor asthma control in children with normal spirometry. *J Pediatr*. 2011 Jun;158(6):953-959.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.11.029. Epub 2011 Jan 13. PMID: 21232757; PMCID: PMC3160763.
- Eber E, Midulla F (editors). *ERS Handbook of Paediatric Respiratory Medicine*. European Respiratory Society; 2013. e-ISBN 978-1-84984-039-2.
- Koumbourlis AC. Interpretation of Pulmonary Function Tests in Clinical Practice. In: Davies SD, Eber E, Koumbourlis AC. *Diagnostic Tests in Pediatric Pulmonology. Applications and interpretation*. New York, USA: Humana Press/Springer Science+Business Media; 2015. p121-146. e-ISBN 978-1-4939-1801-0
- Stockley JA, Cooper BG. Breathing Out: Forced Exhalation, Airflow Limitation. In: Kaminsky DA, Irvin CG (editors). *Pulmonary function testing*. Cham, Switzerland: Humana Press/Springer International Publishing AG; 2018. p103-125. e-ISBN 978-3-319-94159-2
- Hall GL, Filipow N, Ruppel G, Okitika T, Thompson B, Kirkby J, Steenbruggen I, Cooper BG,

Stanojevic S; contributing GLI Network members. Official ERS technical standard: Global Lung Function Initiative reference values for static lung volumes in individuals of European ancestry. *Eur Respir J*. 2021 Mar 11;57(3):2000289. doi: 10.1183/13993003.00289-2020. PMID: 33707167.

Hoofdstuk 16

ALLERGOLOGISCH ONDERZOEK

Eva Koffeman, Marianne Brouwer en Aline Sprikkelman

Inleiding

De eerste stap in goed allergologisch onderzoek is een degelijke anamnese. Pas daarna kan gericht onderzoek worden aangevraagd.

Anamnese bij voedselallergie

Een IgE-gemedieerde voedselallergie heeft een herkenbaar patroon van symptomen in verschillende orgaansystemen, zie Tabel 16-1. Deze symptomen worden veroorzaakt door een spectrum aan mediators (o.a. histamine en tryptase) die vrijkomen bij de activatie van mastcellen en basofielen (Figuur 16-1). De symptomen zullen bij iedere blootstelling aan het allergeen optreden en altijd snel, vaak binnen enkele minuten en vrijwel altijd binnen 2 uur. Eliminatie van het voedingsmiddel moet leiden tot volledig verdwijnen van de symptomen. Vraag deze criteria altijd actief na. Bij een tijdsbeloop of symptomen die niet passen bij een IgE-gemedieerde reactie, bij niet-reproduceerbare reacties of reacties waarbij niet duidelijk een allergeen kan worden aangewezen moet de diagnose IgE-gemedieerde voedselallergie heroverwogen worden. Dit geldt ook als er slechts symptomen in één orgaansysteem optreden. Denk in dat geval ook aan bijvoorbeeld allergische rhinitis of chronische spontane urticaria en angio-oedeem. Zuigelingen hebben vaak een patroon van voedselallergie (voor met name koemelk) met maag-darmklachten, zonder duidelijke IgE-gemedieerde klachten in andere orgaansystemen. Dit wordt niet-IgE-gemedieerde voedselallergie genoemd. Hierbij is geen sensibilisatie te verwachten en deze moet dan ook niet bepaald worden.

Anamnese bij allergische rinoconjunctivitis

Bij vermoeden van allergische rinoconjunctivitis is het van belang de klachten goed in kaart te krijgen en uit te vragen of de klachten seizoensgebonden zijn. Aan de hand van een pollenkalender kan dan worden nagegaan of de klachten bij bepaalde pollen passen. Rinoconjunctivitis klachten die het hele jaar door optreden passen eerder bij een huisstofmijt- of huisdierallergie. Ook de locatie waar de klachten pieken of juist verbeteren kunnen inzicht geven in het veroorzakend allergeen (bijvoorbeeld hond en huisstofmijt in vakantiehuisjes, minder pollen aan zee).

Tabel 16-1. Symptomen bij IgE-gemedieerde allergische reacties

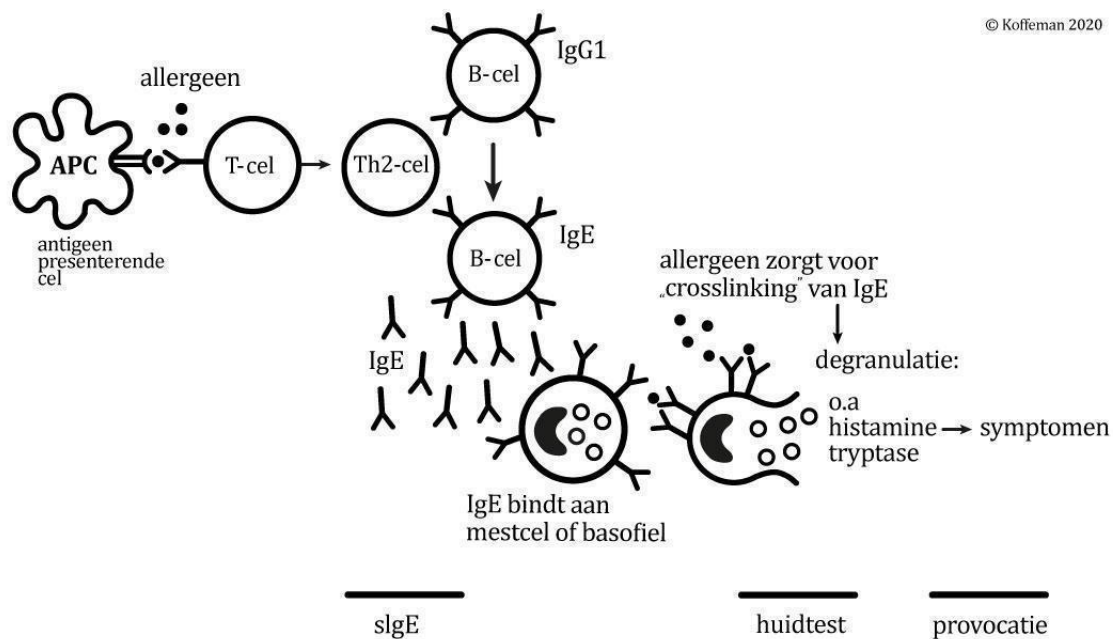
ORGAANSYSTEEM	SYMPTOMEN
Huid en slijmvliezen	Jeuk, urticaria, angio-oedeem, gegeneraliseerd erytheem (flushing)
Gastro-intestinaal	Tintelingen in de mond, buikpijn, misselijkheid, braken, diarree
Respiratoir	Verstopte neus, loopneus, niezen, conjunctivitis, hoesten, heesheid, dyspneu, piepen, stridor, status astmaticus
Circulatoir	Hypotensie, collaps, hartritmestoornis, bradycardie, shock
Neurologisch	Verandering in gedrag, angst ('sense of doom'), bewustzijnsverlies

Sensibilisatie-onderzoek

Als de anamnese aanleiding geeft om een IgE-gemedieerde allergie te vermoeden kan gericht sensibilisatie-onderzoek worden aangevraagd. Dit kan in bloed of met een huidpriktest. Bij het aanvragen en interpreteren van sensibilisatie-onderzoek is het belangrijk om het verschil tussen sensibilisatie en allergie voor ogen te houden. Na expositie aan een allergeen maakt het immuunsysteem immunoglobuline (Ig)E-antistoffen tegen allergeen eiwit (of een gedeelte ervan). Als deze antistoffen meetbaar zijn in bloed of een huidtest spreek je van sensibilisatie. Er is echter pas sprake van een allergie als deze antistoffen ook zorgen voor IgE-gemedieerde symptomen door activatie van de mestcellen en de basofielen. Dit kan alleen een anamnese of provocatie aantonen.

Sensibilisatie-onderzoek bij voedselallergie. Bepaal bij voedselallergie alleen specifiek IgE (sIgE) voor de allergenen voor welke op basis van de anamnese een redelijk vermoeden van allergie bestaat. Vermijd dus standaard aanvragen voor voedselmengsels, omdat deze ongewenste informatie geven. Sensibilisatie voor voedselallergenen kan ook worden gevonden zonder dat er sprake is van voedselallergie of terwijl er alweer tolerantie voor het betreffende voedingsmiddel is opgetreden. Adviseer nooit een eliminatiedieet op basis van alleen sensibilisatie. Bij (jonge) kinderen kunnen onnodige dieeteliminaties zelfs leiden tot een verhoogd risico op het ontstaan van een voedselallergie voor dat voedingsmiddel.

Figuur 16-1. De IgE-gemedieerde allergische reactie en de plaats van diagnostiek



Sensibilisatie geeft alleen informatie over de kans op een allergie, niet over de ernst of de klinische relevantie ervan. Bij een relatief laag sIgE kunnen al ernstige klachten optreden en bij een hoog sIgE zijn de klachten soms mild. IgE-gemedieerde voedselallergie komt ook voor zonder aantoonbare sensibilisatie. Het kan dan gaan om een sIgE onder de detectiegrens van de immuno-assay of om een huidtest-extract dat niet voldoende overeenkomt met de samenstelling van het bewuste voedselallergeen. Vermijd dus te spreken over ‘ernst’ van allergie op basis van sensibilisatie.

Behalve sIgE voor het voedingsmiddel kan in serum ook IgE tegen specifieke eiwitten en eiwitdelen (componenten) in een aantal allergenen worden bepaald. Met component resolved diagnostics (CRD) kan bijvoorbeeld onderscheid worden gemaakt tussen een primaire voedselallergie en een kruisreactie op berkgerelateerde componenten. Een bekend voorbeeld is de pinda rAraH2 die geassocieerd is met een primaire pinda-allergie.

Sensibilisatie-onderzoek bij allergische rinoconjunctivitis en astma. Bij allergische rhinitis wordt vaak wel een standaardreeks aan allergenen gemeten, omdat de verschillende allergenen anamnestic minder goed te onderscheiden zijn. Vaak is er ook sprake van een

combinatie van inhalatie-allergieën. Soms wordt bij allergische rinoconjunctivitis de sensibilisatie alleen in de huidtest of juist alleen in het bloed aangetoond, dus bij een sterke verdenking en ontbreken van sensibilisatie kan de andere methode worden toegevoegd aan de diagnostiek. Ontbreken van sensibilisatie met beide methodes sluit een allergie als oorzaak voor de klachten voldoende uit.

Uitvoering van de testen

Allergeenspecifiek IgE in serum. Bij deze assay is het specifieke allergeen gebonden aan een vaste drager. Het serum van de patiënt wordt hiermee in contact gebracht, waarbij het specifieke IgE bindt en de rest wordt weggewassen. Vervolgens worden antistoffen tegen IgE toegevoegd die een complex vormen met het IgE dat gebonden is. Dit anti-IgE is gelabeld met een enzym (conjugaat). Hieraan wordt een substraat toegevoegd die met het conjugaat zorgt voor een reactie die fluorescentie geeft. De fluorescentie wordt gemeten en geeft een maat voor aanwezige sIgE. In het verleden werd als marker een radioisotoop gebruikt. Dit was radioallergosorbenttest (RAST). De huidige tests zijn sensitiever dan de RAST, zonder verlies van specificiteit. De concentratie wordt uitgedrukt in IE/ml of kU/l. Soms worden deze eenheden nog omgezet naar klassen, dit heeft echter maar een beperkte waarde.

Huidpriktest. De huidpriktest (skin prick test, SPT) meet histaminevrijmaking uit de mestcellen. Huidpriktesten kunnen op elke leeftijd worden verricht. Er wordt een druppel van een gestandaardiseerd allergeenextract op de huid aangebracht. Er kunnen meerdere allergenen tegelijk worden getest. Vervolgens wordt met een lancetmesje door de druppel heen in de huid geprikt. De test wordt na 15 tot 20 min afgelezen. Een huidreactie bestaat uit roodheid (erytheem) met of zonder een centrale zwelling (kwaddel). De kwaddelgrootte wordt gemeten, de roodheid niet. De test is alleen betrouwbaar als de negatieve controle (oplosmiddel) geen reactie oplevert en de positieve controle (histamine) een kwaddel. De uitslag kan worden weergegeven als relatieve kwaddelgrootte (*histamine equivalent prick*, HEP) ten opzichte van de positieve controle. De SPT wordt positief beschouwd bij een HEP van minimaal 0,5.

De *prick-to-prick*-test is een variant die wordt gebruikt voor het testen van voedingsmiddelen waarvoor geen allergeenextract beschikbaar is. Men prikt met het lancetmesje eerst in het verse voedingsmiddel, bijvoorbeeld fruit, en daarna met hetzelfde mesje in de arm.

Uitvoering van de huidpriktest vergt scholing. Er mogen geen littekens of eczeem aanwezig zijn in het testgebied. Antihistaminica moeten 72 uur voor de huidtest worden gestaakt omdat ze de reactie verminderen. Bij de SPT is het risico van systemische reacties verwaarloosbaar. Wel kunnen huidtests exacerbatie van ernstig instabiel astma veroorzaken. Gebruik van betablockers is een contra-indicatie.

Specifiek IgE of huidpriktest? Omdat het resultaat van de SPT direct beschikbaar is en door patiënt en ouders kan worden waargenomen, heeft die wellicht de voorkeur boven de bepaling van slgE. De SPT is weinig belastend en bij regelmatige toepassing veel goedkoper dan slgE-bepaling. Ervaring van de laborant is echter wel heel belangrijk om constante kwaliteit van de test te behouden. Als de patiënt om andere redenen al een venapunctie ondergaat, is slgE-bepaling praktischer, zeker als men veel allergenen wil testen. Componentdiagnostiek kan alleen in serum, niet d.m.v. een huidpriktest. Voor peuters zijn huidtests soms vervelender dan een enkele venapunctie. Anders dan de SPT wordt slgE-bepaling niet beïnvloed door antihistaminicagebruik of eczeem.

Totaal immunoglobuline E. De serumconcentratie van totaal IgE heeft bij voedselallergie en allergische rinoconjunctivitis geen waarde. Bij patiënten die worden behandeld met omalizumab bij astma, is de bepaling van totaal IgE wel relevant; bij hen wordt de dosering afgestemd op de concentratie totaal IgE. (Sterk) verhoogde totaal-IgE-concentraties komen voor bij constitutioneel eczeem en andere niet-allergische aandoeningen.

Voedselprovocaties

Voor de diagnostiek van voedselallergie is een goed uitgevoerde eliminatie-provocatietest nodig. Provocatie moet altijd worden voorafgegaan door een periode van strikte eliminatie van het verdachte voedingsmiddel. De klachten moeten in deze periode duidelijk afnemen. Zo niet, dan is voedselallergie uitgesloten.

Omdat zich tijdens de provocatie een anafylactische reactie kan voordoen, moet altijd worden nagegaan of er risicofactoren en co-factoren spelen bij de patiënt. Astma moet onder controle zijn, de patiënt mag niet ziek zijn (of recent geweest) en bij allergische rhinitis vindt de provocatie buiten het pollenseizoen plaats. De locatie en het beschikbare team moeten altijd voldoende zijn toegerust en er moet noodmedicatie aanwezig zijn. De volledige procedure, inclusief voorbereiding, receptuur en voorzorgen, moet zorgvuldig geprotocolleerd zijn.

Dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatie. De gouden standaard voor het aantonen van voedselallergie is de dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatie (DBPGVP). Bij de DBPGVP krijgt de patiënt op twee afzonderlijke dagen in opklimmende doses testvoeding toegediend volgens gestandaardiseerd protocol. Het verdachte voedingsmiddel is aanwezig in de ene testvoeding (verum) en niet in de andere (placebo). Zowel patiënt en ouders als behandelaars weten en herkennen niet welke van de twee testvoedingen verum betreft en welke placebo. De provocaties vinden plaats met minimaal één week ertussen. De DBPGVP is positief als er een allergische reactie is op verum, maar niet op placebo. Als er geen reactie plaatsvindt op verum, is de test negatief, onafhankelijk van de reactie op placebo. Als beide testvoedingen een reactie uitlokken is de uitslag niet conclusief en wordt herhaling van de test aanbevolen.

De DBPGVP is tijdsintensief en duur, zeker wanneer meerdere allergenen moeten worden getest, aangezien er slechts één allergeen per provocatie wordt getest. De test kan ook alleen worden verricht met de beperkte reeks voedingsmiddelen waarvoor gevalideerde receptuur beschikbaar is.

Open voedselprovocatie. Vanwege de bezwaren en beperkingen bij een DBPGVP kan worden gekozen voor een open voedselprovocatie (OVP). Bij een OVP wordt het verdachte voedingsmiddel volgens een gevalideerd schema in opklimmende doses toegediend op één testdag. De OVP is positief als er een allergische reactie is op een van de stappen of binnen 2 uur na de laatste stap van de provocatie.

Het belangrijkste nadeel van een OVP is de kans op een fout-positieve uitslag door placeboreacties. Placeboreacties kunnen bestaan uit subjectieve symptomen, maar ook objectieve klachten als braken en urticaria komen voor, ook bij zuigelingen. Belangrijk bij een OVP is dus dat de provocatie alleen wordt afgebroken bij objectieve klachten of herhaalde subjectieve klachten. OVP's zijn met name geschikt om allergie uit te sluiten bij een lage verdenking op voedselallergie en voor het vervolgen van een bestaande voedselallergie. Zeker bij zuigelingen en jonge kinderen met allergie voor koemelk of kippenei is de kans op tolerantieontwikkeling groot; door herhaling van de OVP in verloop van de tijd kan dit worden vastgelegd.

Thuisintroductie en klinische introductie. Een negatieve provocatie dient te worden gevolgd door een klinische of thuisintroductie van het voedingsmiddel. In de praktijk blijken patiënten dit thuis vaak achterwege te laten, vaak door angst en aversie. Het is belangrijk om hier in de follow-up aandacht voor te hebben. Soms wordt dan alsnog gekozen voor een klinische introductie.

Literatuur

- NVvA et al.- Richtlijn Voedselallergie/Voedselprovocatie bij kinderen en volwassenen. www.nvk.nl/richtlijnen. September 2015.
- Tordesillas L, Berin MC, Sampson HA. Immunology of Food Allergy. *Immunity*. 2017 Jul 18;47(1):32-50.
- Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, Cardona V, Dubois A, duToit G, Eigenmann P, Fernandez Rivas M, Halken S, Hickstein L, Høst A, Knol E, Lack G, Marchisotto MJ, Niggemann B, Nwaru BI, Papadopoulos NG, Poulsen LK, Santos AF, Skypala I, Schoepfer A, Van Ree R, Venter C, Worm M, Vlieg-Boerstra B, Panesar S, de Silva D, Soares-Weiser K, Sheikh A, Ballmer-Weber BK, Nilsson C, de Jong NW, Akdis CA; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014 Aug;69(8):1008-25.
- Brożek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, Brignardello-Petersen R, Canonica GW, Casale T, Chavannes NH, Correia de Sousa J, Cruz AA, Cuello-Garcia CA, Demoly P, Dykewicz M, Etxeandia-Ikobaltzeta I, Florez ID, Fokkens W, Fonseca J, Hellings PW, Klimek L, Kowalski S, Kuna P, Laisaar KT, Larenas-Linnemann DE, Lødrup Carlsen KC, Manning PJ, Meltzer E, Mullol J, Muraro A, O'Hehir R, Ohta K, Panzner P, Papadopoulos N, Park HS, Passalacqua G, Pawankar R, Price D, Riva JJ, Roldán Y, Ryan D, Sadeghirad B, Samolinski B, Schmid-Grendelmeier P, Sheikh A, Togias A, Valero A, Valiulis A, Valovirta E, Ventresca M, Wallace D, Wasserman S, Wickman M, Wiercioch W, Yepes-Nuñez JJ, Zhang L, Zhang Y, Zidarn M, Zuberbier T, Schünemann HJ. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Oct;140(4):950-958.
- Cox L. Overview of serological-specific IgE antibody testing in children. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011 Dec;11(6):447-53.
- Peters RL, Gurrin LC, Allen KJ. The predictive value of skin prick testing for challenge-proven food allergy: a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012 Jun;23(4):347-52.

Hoofdstuk 17

MICROBIOLOGISCH ONDERZOEK

Robert Huis in 't Veld en Aline Verhage

Inleiding

In dit hoofdstuk worden de meest voorkomende microbiologische technieken beschreven voor de detectie van luchtwegpathogenen. Kennis over de juiste afname van materialen is van groot belang voor het verkrijgen van een representatieve testuitslag. In de overzichtstabel worden aanbevelingen gedaan ten aanzien van diagnostiek van de meest voorkomende luchtwegpathogenen.

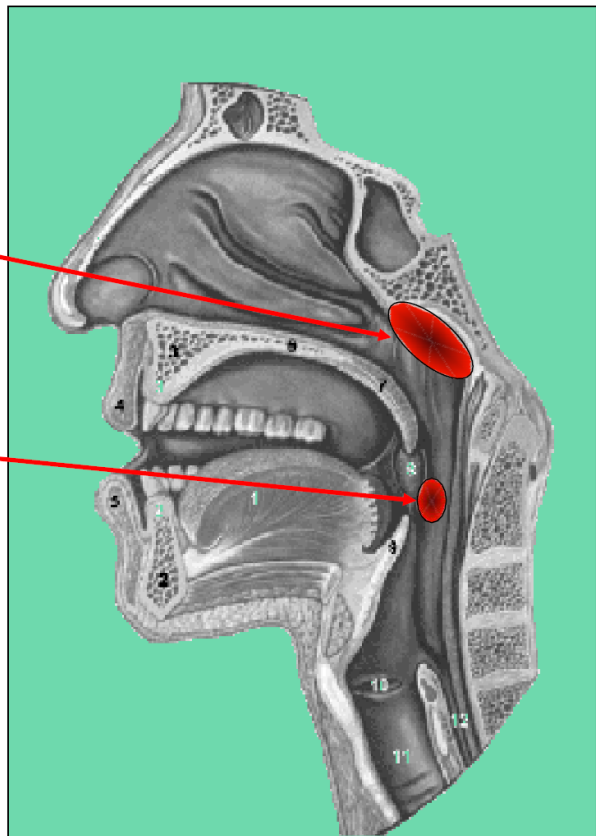
Monsterafname

Vóórdat het patiëntmateriaal wordt afgenomen moet geverifieerd worden welke afnametechniek, transportmedium en aanvraag het meest geschikt zijn voor de soort bepaling en de vraagstelling. De meeste medisch microbiologische laboratoria hebben hiervoor een online bepalingenwijzer.

Figuur 17-1. Naso- en orofarynxwat

Diepe neuswat
Nasofarynx

Keel
Orofarynx



Nasofarynxwat: na eventuele fixatie van het hoofd wordt een nasofaryngeaal wattenstaafje via de neus tot in de nasofarynx ingebracht. Het wattenstaafje moet een paar keer worden rondgedraaid, zodat er voldoende nasofarynxcellen verkregen worden.

Orofarynxwat: roteer de wattenstok zo diep mogelijk achter in de keel.

Een gecombineerde afname uit naso- en orofarynx is mogelijk met dezelfde wat, waarbij de volgorde niet van belang is voor de testuitslag. Nadien wordt de punt van de wat afgebroken in een (universeel) transportmedium en ter diagnostiek aangeboden.

Nasofaryngeaal spoelsel. Spuit minimaal 1 mL NaCl 0,9% diep in de neus, zuig het materiaal met een slijmzuiger terug en vang het spoelsel op in een steriele buis.

Speekselonderzoek. Met een speciale speeksel spons kan speeksel worden opgevangen in een universeel transportmedium.

Sputum. Sputum wordt gebruikt in de diagnostiek naar virale en bacteriële verwekkers, maar is lastig te verkrijgen bij jonge kinderen. Oudere kinderen kunnen zelf sputum opgeven, waarbij ochtendsputum de voorkeur heeft, aangezien dit het meest representatief is voor de flora in de onderste luchtwegen en het minst gecontamineerd is door de mond- en keelflora. Bij kinderen die moeilijk sputum ophoesten kan er gebruik gemaakt worden van een hoestreflex, sputummobilisatie met behulp van fysiotherapie of sputuminductie met hypertoon zout.

Hoestwat. Bij de hoestwat wordt er een wattenstok achter in de keel gehouden zonder de farynxwand aan te raken. De patiënt hoest hier vervolgens tegen aan.

De hoestwat kan van nut zijn bij jonge kinderen met CF die geen sputum kunnen produceren. Er bestaat enige correlatie tussen de micro-organismen in de hoestwat en in de BAL; dit geldt vooral voor *Pseudomonas aeruginosa*.

De sputumkweek blijft echter de voorkeur hebben, zodat ook andere klinisch relevante pathogenen onderzocht kunnen worden.

Broncho-alveolaire lavage. De broncho-alveolaire lavage (BAL) vloeistof is uitstekend geschikt om een representatief monster van de lagere luchtwegen te verkrijgen. Tijdens een bronchoscopie worden de dieper gelegen longdelen gespoeld met NaCl 0.9%. Het spoelsel wordt opgezogen in een sputumcontainer.

Indien een BAL te risicovol is kan men bij beademde patiënten ook secreet diep uit de bronchiaalboom opzuigen met een katheter via de beademingstube en dit opvangen in een sputumcontainer.

Tabel 17-1. Voorkeurstest en –materiaal per verwekker

	Voorkeurstest- en materiaal	Overige testen	Bijzonderheden
Virus			
Adeno-, Boca-, Corona-, Influenza-,Humaan metapneumo-, Parainfluenza-, Respiratoir syncytieel- en Rhinovirus	PCR op nasofarynxspoelsel- of wat, sputum of BAL (acute stadium)	- PCR op plasma voor adenovirus: bij systemisch zieke en/of immuun gecompromiteerde patiënt. - serologisch onderzoek naar adenovirus/parainfluenza virus is mogelijk, maar heeft een beperkte indicatie	
CMV	PCR op BAL	- PCR op (long) biopt - Indicatie PCR op plasma/ volbloed: alleen bij immuun gecompromiteerde patiënt. - Indicatie PCR op urine: verdenking congenitaal CMV bij neonaat. - Serologie CMV: aantonen primo infectie bij immuuncompetente patiënt	Bij een kritisch zieke patiënt kan er een reactivatie zijn van een latente infectie.
SARS-CoV(-2), MERS	PCR op nasofarynxspoelsel- of wat, speeksel, sputum of BAL (acute stadium)	- SARS-CoV-2 serologie IgG en IgM: eventueel vanaf 2 weken na ontstaan klachten. - PCR op feces - Antigeentest op respiratoir materiaal	
Bacterie			
Anaeroben (o.a. <i>Actinomyces</i> en <i>Fusobacterium</i> spp.)	Kweek van pleuravocht of abcesdrainage materiaal		Speciaal kweekmedium*
Banale verwekkers van pneumonie (o.a. <i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>E. coli</i>)	Kweek van sputum of BAL vloeistof	- Indicatie bloedkweek: bij systemische antibiotische behandeling van pneumonie	
Banale verwekkers van empyeem	Kweek van pleuravocht of abcesdrainage materiaal	- Aanvullende moleculaire technieken (bv 16S) indien geen verwekker aangetoond *	

<i>Bordetella pertussis</i>	PCR op nasofarynxwat: (tot 3 weken na start klachten)	- IgG tegen toxine in serum: indien PCR negatief is. 1 ^e monster ca. 3 weken na start klachten, evt. afname 2 ^e monster met minimaal interval van 2 weken - IgA in serum kan onderscheid maken tussen recente vaccinatie en infectie	Speciaal kweekmedium indien nog geen antibiotica gestart. *
<i>Burkholderia cepacia</i> complex	Kweek van sputum of BAL		Indicatie: CF Speciaal kweekmedium*
<i>Chlamydia trachomatis</i> (pneumonie bij neonaat)	PCR op orofarynxwat		
<i>Chlamydia</i> spp. (<i>C. pneumoniae</i> en <i>C. psittaci</i>)	PCR op sputum of BAL	- <i>Chlamydia</i> spp. serologie op gepaarde serummonsters met interval van minimaal 2 weken. Beperkte sensitiviteit en specificiteit	
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Kweek uit orofarynx of gecombineerd naso- en orofarynx		Speciaal kweekmedium*
<i>Coxiella burnetii</i> (Q-koorts)	PCR op sputum, BAL, bloed (tot 2 weken na start klachten)	- Serologie: vanaf 2 weken na start klachten, afname 2 ^e monster na minimaal 2 weken - PCR kan eventueel ook op biopten	
<i>Legionella</i> spp.	PCR in sputum of BAL	- Bij acute respiratoire infectie: urine antigeentest voor <i>Legionella pneumophila</i> serogroep 1 - Kweek van BAL (of sputum), voor brononderzoek en evt. resistentiebepaling	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	PCR op nasofarynx, orofarynx, sputum of BAL	- Serologie: niet in acute stadium, 2 ^e monster na minimaal 2 weken. Beperkte waarde i.v.m. kruisreactiviteit - Jonge kinderen kunnen asymptomatisch drager zijn	
<i>Nocardia</i> spp.	Kweek van pleuravocht of abcesdrainage materiaal		Speciaal kweekmedium*
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Kweek van sputum of BAL	- Hoestwat bij zuigelingen met CF - Antistoffen test (EIA) bij CF (beperkte correlatie)	

<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Kweek van sputum, BAL of pleuravocht	- Antigeen test in urine: bij acute respiratoire infectie, leeftijd > 6 jaar NB antigeen blijft lang aantoonbaar na infectie	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Kweek van keel, sputum, BAL of pleuravocht	- Serologie met AST en anti DNA-se B alleen zinvol bij atypische ziektepresentatie. 1 ^e monster ca 2 weken na start klachten, 2 ^e monster met interval van minimaal 2 weken. - Bloedkweken: bij hoge koorts of invasieve ziekte - Bij faryngitis: ook anaerobe kweek op <i>Fusobacterium</i>	
Schimmel/ gist			
<i>Pneumocystis jirovecii</i> (PJP/PCP)	PCR en microscopie in BAL		Alleen bij immuun gecompromitteerde patiënt.
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Kweek van BAL of biopt	- Galactomannan (ELISA) in serum of BAL - PCR (detectie en voorlopige gevoeligheidsbepaling)	Speciaal kweekmedium*
Mycobacterie			
<i>Non-tuberculeuze mycobacteriën</i>	- Kweek, microscopie en PCR van sputum of BAL. - Pleuritis: kweek en PCR van pleurabiopt, evt. pleuravocht	- Bij pleuritis: kweek van pleurabiopt is het meest sensitief - Kweek en PCR mogelijk op andere materialen, zoals lymfeklierbiopt - op biopten ook histopathologisch onderzoek inzetten	Speciaal kweekmedium*
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1. Pulmonale TB: Kweek, PCR en directe microscopie op sputum, BAL of nuchtere maaginhoud. 2. Mediastinale lymfadenopathie: (indien mogelijk) kweek, PCR, directe microscopie op lymfeklierbiopt . 3. Pleuritis: Kweek, PCR, directe microscopie op pleuravocht en soms biopt	Voor het stellen van de diagnose actieve tuberculose zijn vaak meerdere samples van verschillende materialen gewenst. Overleg met een TB-expert is gewenst - Moleculaire testen voor resistentiebepaling - PCR is ook mogelijk op andere materialen, waaronder feces. - op biopten ook histopathologisch onderzoek inzetten	- Speciaal kweekmedium* - kweekuitslag kan tot 8 weken duren - Positieve IGRA en Mantoux tonen latente infectie aan, maar kunnen ondersteunend zijn in de diagnose

* in overleg met arts-microbioloog

Microbiologische diagnostiek bij virussen en bacteriën

Nucleïnezuurvermenigvuldigingstechnieken. Er bestaan verscheidene technieken om het DNA of RNA van bacteriën en virussen te vermenigvuldigen. Gezamenlijk worden deze *nucleic acid amplification tests* (NAAT) genoemd. De bekendste methode, de *polymerase chain reaction* (PCR), is een relatief snelle detectiemethode die een centrale plaats heeft gekregen in de diagnostiek naar virale en in toenemende mate ook bacteriële luchtweginfecties. In een PCR-reactie zorgen primers ervoor dat een klein deel van een genoom, wat specifiek is voor een bepaalde ziekteverwekker, wordt geamplificeerd, mits het in het patiëntmateriaal aanwezig is. De stappen van een PCR-reactie worden 30-40 keer herhaald in zogenaamde cycli. Het aantal cycli dat nodig is om een positief signaal te genereren, de *cycle threshold* (ct-waarde), geeft een indicatie van de hoeveelheid virussen of bacteriën (de virale of bacteriële load). Hoe hoger de ct-waarde, hoe lager de load. De uitslag is meestal binnen 24 uur beschikbaar.

Een nadeel van de PCR is dat er geen onderscheid wordt gemaakt tussen een potentieel infectieus pathogeen of gefragmenteerd restmateriaal na een doorgemaakte infectie. Na genezing kan de test nog enige tijd positief zijn. Bovendien is de techniek zo gevoelig, dat een positieve uitslag met een hoge ct-waarde niet altijd eenduidig te interpreteren is; het gaat dan immers om enkele pathogeendeeltjes per monster waarbij de klinische context van de patiënt belangrijk is voor de interpretatie van de uitslag.

De PCR kan gemakkelijk worden opgeschaald naar het detecteren van meerdere pathogenen tegelijk, zoals bijvoorbeeld in het virale respiratoire panel voor de diagnostiek naar de meest voorkomende virale verwekkers van luchtweginfecties.

De PCR-techniek is relatief complex omdat het gebruik maakt van geavanceerde apparaten. De praktische uitvoering en interpretatie vereist daarnaast specifieke laboratoriumexpertise. Nieuwere NAAT-technieken zijn veelal eenvoudiger en sneller, waardoor ze beter geschikt zijn voor *point of care* toepassingen.

Grampreparaat. Het grampreparaat kan een indicatie geven van de aanwezige bacteriën in een monster. Een sputumgram kan als positief worden beschouwd indien de potentiële bacteriële verwekker in overmaat te zien is ten opzichte van de overige mond- en keelflora. Bovendien moeten er voldoende leukocyten te zien zijn (vaak semikwantitatief uitgedrukt zoals 'matig' of 'veel') en weinig epitheelcellen ('sporadisch' of 'geen').

Kweek. De sputumkweek is van belang voor detectie van bacteriële pathogenen van de onderste luchtwegen en hun gevoeligheidsspectrum voor antibiotica. Ook hier geldt dat de potentiële verwekker in overmaat zal groeien ten opzichte van de overige mond- en keelflora. Voorafgaande antibiotische behandeling kan de sensitiviteit van de kweekuitslag beïnvloeden. Voor een aantal micro-organismen zijn speciale kweekmedia nodig (Tabel 17-1).

Een bacteriële kweek van de nasofarynx is meestal niet zinvol, omdat er vooral bij jonge kinderen geen goede correlatie bestaat tussen de daar aanwezige bacteriën en de verwekker van de onderste luchtweginfectie.

De viruskweek is een relatief bewerkelijke methode voor isolatie en identificatie van virussen en de uitslag duurt meestal meerdere dagen. Daarom heeft de kweek nauwelijks meer plaats in de routinematige diagnostiek naar respiratoire virussen.

Serologie. Als pathogenen lastig te kweken zijn of als men achteraf de verwekker van een infectie wil onderzoeken, kan men gebruik maken van serologische bepalingen. Hierbij worden in serum de antistoftiters gemeten tegen bepaalde micro-organismen. Voor een betrouwbare uitslag moet vaak na 2 à 6 weken een tweede monster worden afgenomen. Het verschil in antistoftiters over deze periode kan een immunologische respons tegen een ziekteverwekker aantonen, waarbij een viervoudige titerstijging een aanwijzing geeft voor een recente infectie.

Antigeentest. Met een antigeentest kunnen bestanddelen van micro-organismen worden gedetecteerd, bijvoorbeeld onderdelen van de buitenmembranen die zijn uitgescheiden in lichaamsvocht. Voorbeelden van antigeentesten zijn de pneumokokken- en *Legionella*-snelttest op urine. Belangrijk is om te realiseren dat een positieve antigeentest niet noodzakelijk gelijk staat aan het aantonen van levende micro-organismen en daarmee een actuele infectie. Voor de verdere indicaties van de test wordt verwezen naar Tabel 17-1.

Microbiologische diagnostiek bij schimmels

Invasieve longinfecties met schimmels komen uitsluitend voor als opportunistische infecties. *Aspergillus fumigatus* is verreweg de meest voorkomende verwekker bij hematologische maligniteiten en primaire fagocyttaire afweerstoornissen. Ook bij CF komt aspergillose vaak voor, meestal als allergische pulmonaire aspergillose (ABPA). De diagnostiek van pulmonale aspergillose is lastig. De gouden standaard is het aantonen van invasieve schimmelgroei in

een longbiopt. Schimmels veroorzaken vaak karakteristieke afwijkingen op een (HR-)CT van de thorax, maar de afwezigheid ervan sluit een infectie niet uit.

Directe microscopie. De calcofluor-white-kleuring maakt gebruik van fluorescentie voor de snelle detectie van schimmels en gisten in respiratoir materiaal. Calcofluor-white is een niet-specifiek fluorochroom die bindt aan cellulose en chitine in de schimmelcelwand. In correct afgenomen materiaal bij een sterke verdenking op een invasieve schimmelinfectie (hoge *a-priori* kans) is de sensitiviteit hoog.

Kweek. Hoewel schimmels op vrijwel alle gangbare voedingsbodems zijn te kweken, worden specifieke voedingsbodems en incubatietemperaturen gebruikt om de groei te faciliteren. Vanwege de universele aanwezigheid van schimmelsporen in de omgeving is een positieve kweek van sputum of BAL-vloeistof alleen dan indicatief als de patiënt immuungecompromitteerd is. Bij een gekweekte schimmel kan een gevoeligheidsbepaling worden uitgevoerd. Gezien het relatief hoge percentage van azoolresistentie in Nederland, de toxiciteit van deze antifungale middelen en de vaak langdurige behandeling is het van groot belang om een gevoeligheidsspectrum te verkrijgen.

Antigeendetectie. Met de *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) kan men in serum galactomannan aantonen, een celwandbestanddeel van o.a. *Aspergillus* spp. Deze techniek kan worden gebruikt voor de vroegdiagnostiek van aspergillose bij patiënten met neutropenie. Als de optische dichtheidsindex in twee opeenvolgende serummonsters $>0,5$ is, is nader onderzoek nodig naar invasieve pulmonale aspergillose. De test kan ook op BAL-vloeistof plaatsvinden, waarbij een index $>0,5$ verdacht en $>3,0$ sterk verdacht is voor een invasieve pulmonaire aspergillose. Bèta-lactamantibiotica kunnen tot een fout-positieve serumuitslag leiden doordat schimmelcelwandresten uit de productie van deze antibiotica nog aanwezig kunnen zijn. Recente analyses laten zien dat dit nog maar sporadisch voorkomt, mogelijk door verbeteringen in het productieproces.

Nucleïnezuurvermenigvuldigingstechnieken. PCR-technieken voor schimmels zijn nog in ontwikkeling. Voor *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie (PJP) is een PCR-techniek beschikbaar voor detectie van het micro-organisme in BAL-vloeistof. Ook voor *A. fumigatus* zijn er verschillende PCR's beschikbaar die bij een positieve uitslag veelal ook een voorlopige species determinatie en gevoeligheid kunnen bepalen.

Microbiologische diagnostiek bij mycobacteriën

Het genus *Mycobacterium* wordt onderverdeeld in groepen, waarvan het *M. tuberculosis* complex (*M. tb*) en de niet-tuberculeuze mycobacteriën (NTM) de bekendste zijn. Het belangrijkste materiaal voor het aantonen van mycobacteriën is sputum of bronchusspoelsel. Maar ook andere lichaamsmaterialen kunnen onderzocht worden, zoals pleuravocht, feces, nuchtere maaginhoud of lymfeklierbiopten in het geval van (mediastinale) lymfadenopathie. Bij verdenking op tuberculose is overleg aangewezen met de microbiologie of een andere TB-expert voor afname van de juiste diagnostiek.

Directe microscopie. Bij verdenking op een mycobacteriële longinfectie kunnen een Ziehl-Neelsen- of auraminekleuring worden verricht op nuchtere maaginhoud, sputum en BAL-vloeistof. Deze kleuringen maken gebruik van de zuurvaste eigenschappen van mycobacteriën maar maken geen onderscheid tussen *M. tb* en NTM. Tevens kan het preparaat ook positief zijn bij zeldzame verwekkers als *Nocardia*, *Actinomyces* en *Rhodococcus* spp.

Nucleïnezuurvermenigvuldigingstechnieken. De PCR kan specifiek voor *M. tb* of NTM worden aangevraagd op alle soorten materialen en is gevoeliger dan microscopie. De gevoeligheid van de PCR is afhankelijk van het aantal bacteriën in het materiaal en is dus hoger bij respiratoir microscopie-positief materiaal, maar beduidend lager bij respiratoir microscopie-negatief materiaal of niet-respiratoir materiaal.

Omdat paucibacillaire thoracale tuberculose de meest voorkomende variant is van tuberculose bij jonge kinderen is de sensitiviteit van de PCR voor *M. tb* lager.

Gevoeligheidsbepalingen bij *M. tuberculosis*. Voor epidemiologische doeleinden worden alle positieve *M. tb* kweken opgestuurd naar het referentielaboratorium van het RIVM, waar tevens het genotypische resistentieprofiel wordt bepaald middels het bepalen van de gehele DNA-volgorde van het genoom (*whole genome sequencing*). Op indicatie wordt een aanvullende fenotypische resistentiebepaling uitgevoerd.

Veel laboratoria hebben de MTBDRplus kit (Hain®) test die op positieve kweken de genetische mutaties voor rifampicineresistentie en isoniazideresistentie kunnen testen in afwachting van de genotypische resultaten van het RIVM.

Ook voordat de bacterie gekweekt is kan men op klinisch verdacht materiaal voor *M. tb* al een moleculaire test (GeneXpert MTB/RIF Ultra) verrichten om te kijken of het gaat om een rifampicineresistente stam. In dat geval is er mogelijk sprake van een multidrug-resistente tuberculose.

Kweek. De kweek is nog steeds het meest sensitief voor de detectie van mycobacteriën en de gouden standaard voor de diagnose tuberculose. Van oudsher worden hier speciale vaste voedingsbodems voor gebruikt: die van Löwenstein-Jensen of van Middlebrook.

Mycobacteriën zijn dikwijls in geringe hoeveelheden aanwezig en groeien langzaam, waardoor het kweken gemiddeld 4 tot 8 weken in beslag neemt.

Voor het aantonen van relevante mycobacteriën, waaronder *M.tb*, wordt tegenwoordig gebruik gemaakt van een vloeibare medium (Mycobacteria Growth Indicator Tube ofwel MGIT[®]-methode) in een geautomatiseerd kweekstelsel. Deze methode is sensitiever en hierin groeit *M. tb* sneller, waardoor de diagnose tuberculose vlotter geconfirmeerd kan worden.

Interferon gamma release assay. Na infectie met *M. tuberculosis* produceren de geactiveerde T-cellen interferon gamma na contact met mycobacterieel antigeen. De *interferon gamma release assay* (IGRA) is een test welke *in vitro* de interferon-gamma productie van T-cellen meet in bloed (QuantiFERON[®]-TB Gold PLUS en T-SPOT[®]). De IGRA is beter gestandaardiseerd dan de tuberculinetest (THT) en behoeft maar één contactmoment voor de patiënt. Een ander voordeel ten opzichte van de THT is dat de IGRA- respons geen kruisreactiviteit toont met de BCG-vaccinatie of met de meeste non-tuberculeuze mycobacteriën. De IGRA kan dus additionele informatie verschaffen bij een afwijkende uitslag van de THT. Het toont echter alleen een (doorgemaakte of latente) infectie aan met *M. tuberculosis* en is geen bewijs voor actieve tuberculose. Een negatieve test sluit echter niet altijd een infectie met *M. tuberculosis* uit.

Literatuur

Whole genome sequencing van Mycobacterium Tuberculosis complexisolaten.

Soolingen van D, Laan van der, T, Zwaan de R., Kamst M., Mulder A, Neeling de H., Anthony R., Jajou R. Ned. Tijdschr Med Microbiol 2019; 27:nr3.

RIVM. LCI-richtlijn Kinkhoest. 2018: <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/kinkhoest>

Handboek Tuberculose 2020: https://www.kncvtbc.org/kb/handboek-tuberculose-nederland/?gclid=EAlalQobChMI7bH5stC76wIVmal3Ch1pdwFbEAAYASAAEgIWkFD_Bw

Respiratory bacterial culture sampling in expectorating and non-expectorating patients with cystic fibrosis. Eyns H, Pierard D., Wachter de E. Eeckhout L, Vaes P, Malfroot A.

Red Book, 31st Edition, 2018. American Academy of Pediatrics.

Hoofdstuk 18

BEELDVORMING VAN DE THORAX

Anne Smets, Harm Tiddens, Tjalling de Vries

Bij het stellen van de diagnose en het vervolgen van het beloop van een aantal longziektes is beeldvorming belangrijk. In dit hoofdstuk worden de verschillende beeldvormende technieken besproken met de plaats ervan in diagnostiek en vervolg. De gewone thoraxfoto is in de algemene praktijk het meest aangevraagde onderzoek en daarom wordt op de beoordeling ervan dieper ingegaan.

Niet genoeg kan worden benadrukt dat voor een goede beoordeling van beeldvormend onderzoek de radioloog een heldere vraagstelling met juiste en volledige klinische informatie nodig heeft. Overleg met de radioloog bij twijfel over het meest geëigende onderzoek komt de kwaliteit van de diagnostiek ten goede en voorkomt onnodige straling, tijdverlies en ergernis. Het gezamenlijk bespreken van de gemaakte beelden, levert – in ieder geval – de patiënt veel op.

Thoraxfoto

De standaard thoraxfoto is het eerst en meest aangevraagde beeldvormende onderzoek van de thorax. De thoraxfoto geeft een tweedimensionale weergave van een complexe driedimensionale structuur van de longen. Veel voorkomende en relevante aandoeningen zijn hierop zichtbaar. Patroonherkenning hierbij is handig maar kent het gevaar van het missen van relevante afwijkingen. Daarom wordt een systematische beoordeling geadviseerd. Tabel 18-1 geeft een voorbeeld van de verschillende stappen van een systematische beoordeling.

In verreweg de meeste gevallen geeft de achter-voorwaartse foto voldoende informatie en is een dwarse opname niet nodig. Voor het opsporen van kleine laesies, zoals uitzaaiingen die zich ook achter het hart of laag achter in de longen kunnen bevinden, is een dwarse opname wel noodzakelijk (Figuur 18-1a, 18-1b). De thoraxfoto wordt gemaakt tijdens een diepe inademing. Op het kind gerichte training van de gewenste ademhalingmanoeuvre voorafgaande aan de thoraxfoto en adequate instructie tijdens het maken van de foto verhogen de kans op een adequaat geïnspireerde foto en daarmee de diagnostische waarde. De standaardopname wordt in de achter-voorwaartse (posterieur-anterieur: PA) positie gemaakt, met de borstkas tegen de plaat. De reden hiervoor is dat het hart minder

groot projecteert dan bij een voor-achterwaartse opname. Hierdoor is een groter deel van het longparenchym zichtbaar. Bij liggende patiënten, in bed of op de röntgentafel, wanneer het kind (nog) niet stil kan staan, worden de foto's wel voor-achterwaarts (AP) gemaakt. Wanneer bij eenzelfde patiënt liggend en staande foto's moeten worden vergeleken, moet hiermee rekening worden gehouden. Longen, grote luchtwegen, longvaten, hartfiguur, mediastinum, pleura, skelet en weke delen en organen van de bovenbuik zijn structuren die goed zichtbaar zijn op een thoraxfoto. Voorwerpen buiten de patiënt, zoals kleding of sieraden en monitorplakkers, veroorzaken makkelijk drogbeelden en moeten, als dat kan, verwijderd worden.

Tabel 18-1. Systematische beoordeling van de thoraxfoto

BEOORDELING THORAX	
Is de foto van de juiste patiënt? Is de belichting correct? Inspiratie niveau voldoende? Is de foto recht ingeschoten?	Belichting Inspiratiestand Projectie claviculae, ribben
Zijn corpora aliena zichtbaar?	Draden van bewaking, sieraden inclusief piercings, ingeademde of ingeslikte voorwerpen? Beademingstube, sonde, lijnen in goede positie?
Zijn de zichtbare buikorganen normaal?	Op de gebruikelijke plaats (links) lucht in de maag? Lucht in de darmen? Vrije lucht onder het diafragma (bij foto als het kind staat)?
Zijn de afgebeelde botten normaal? Zijn er afwijkingen aan de oppervlakkige weke delen?	Congenitale afwijkingen? Fracturen? Andere afwijkingen?
Zijn de mediastinale structuren normaal? Tekenen luchtlekkage	Verbreed mediastinum (kan het nog thymus zijn?)? Trachea en hoofdbronchi in normale positie en normale breedte? Hili normaal? Lucht in het mediastinum?
Is het diafragma normaal?	Normale boog? Rechter hemidiafragma ligt iets hoger dan links (veroorzaakt door de lever)
Is de pleura normaal?	Ligt de pleura goed aan tegen de thoraxwand? Is er een pneumothorax? Is er pleuravocht?

Is de luchthoudendheid van de longen normaal?	Links en rechts gelijk? Toegenomen? Afgenomen? Focaal of diffuus veranderd?
Is een atelectase zichtbaar?	Worden anatomische structuren (mediastinum, fissuur, diafragma) naar verdichting toe verplaatst (veroorzaakt door volumeverlies door afsluiting luchtweg)
Is er een luchtbronchogram?	Wijst op verminderde luchthoudendheid van longweefsel
Zijn de contouren van hart en diafragma goed af te grenzen?	Grens vervaagt bij verdichting in hetzelfde vlak
Is de opaciteit (witheid) van het hart overal gelijk?	Een witter gebied wijst op verdichting voor, in, of achter het hart

Tabel 18-2. Thoraxfoto.

THORAXFOTO	
Voordelen	<p>Relatief eenvoudig te maken</p> <p>Goedkoop</p> <p>Grote afwijkingen zijn goed zichtbaar</p> <p>Slechts kortdurende diepe inspiratie nodig</p> <p>Zo nodig op zaal/in bed te maken</p> <p>Goed reproduceerbaar</p>
Nadelen/beperkingen	<p>Tweedimensionale afbeelding van complexe driedimensionale structuur</p> <p>Gering oplossend vermogen</p> <p>Deel van longparenchym niet goed zichtbaar door voorliggende structuren als hart en diafragma</p> <p>Stralenbelasting (0,007 tot 0,24 mSv)</p>
Belangrijkste indicaties	<p>Opsporen en vervolgen van (grotere) longaandoeningen, opsporen van mediastinale en pleurale afwijkingen</p>

Figuur 18-1a. de achtervoorwaartse foto van de thorax van een 10-jarig meisje laat geen afwijkingen zien.



Figuur 18-1b. pleurale metastase in de posterieur sinus (witte pijlen) op de laterale foto (figuur 1b), niet zichtbaar op de achtervoorwaartse foto (Figuur 1a).



Echografie

Echografie geeft directe informatie en is bij elke patiënt snel en gemakkelijk uitvoerbaar. Een nadeel is dat lucht het beeld verstoort en daarmee zijn diepere structuren meestal niet goed zichtbaar.

Een belangrijke indicatie voor echografie van de thorax is de evaluatie van pleuravocht. De hoeveelheid ervan kan met echografie redelijk geschat worden. Voor eventuele drainage kan de meest optimale prikplaats bepaald worden. Met echografie kan schotvorming bij empyeem worden aangetoond (Figuur 18-2a, 18-2b). Bij schotvorming is punctie zinloos. Bij twijfel over de aard van een verdichting of solide schaduw op de thoraxfoto kan de echografie helpen in het vaststellen van de aard ervan. Ook kan de echografie uitsluitel geven bij twijfel of een breed mediastinum berust op thymus of van pathologische aard is. De thymus heeft namelijk een specifiek en goed herkenbaar echografisch aspect (Figuur 18-3). Datzelfde geldt voor cystes, atelectasen, abcessen (Figuur 18-4) en solide tumoren in de thorax of van de thoraxwand. Met echografie kunnen de bewegingen van het diafragma beoordeeld worden (Figuur 18-5). Belangrijk is om hierbij op de synchrone bewegingen van het linker- en rechterdiafragma te letten. Bij jonge, snel ademende jonge kinderen kan de diagnose parese lastig zijn. Bij twijfel kan doorlichting uitkomst bieden. Herstel kan eenvoudig en goed gevolgd worden. Dopplerechografie maakt stroomrichting en -snelheid van bloed zichtbaar.

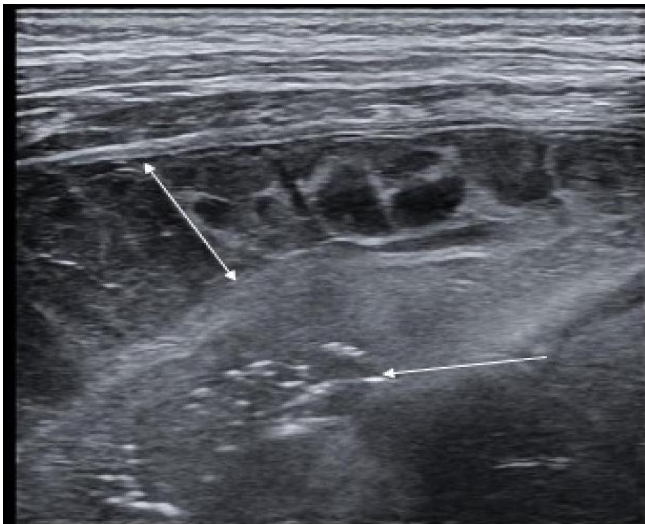
Tabel 18-3. Echografie.

ECHOGRAFIE	
Voordelen	Directe, 'real-time' informatie, geen sedatie, geen stralenbelasting
Nadelen/beperkingen	Lucht verstoort het beeld, dieper gelegen structuren zijn slecht zichtbaar.
Belangrijkste indicaties	Aanwezigheid en hoeveelheid pleuravocht, differentiatie aard van solide structuren, beweeglijkheid van diafragma

Figuur 18-2a achtervoorwaartse foto van de thorax van een jong kind met koorts en tachypneu. De foto laat het beeld zien van een pneumonie in de lingula met empyeem.



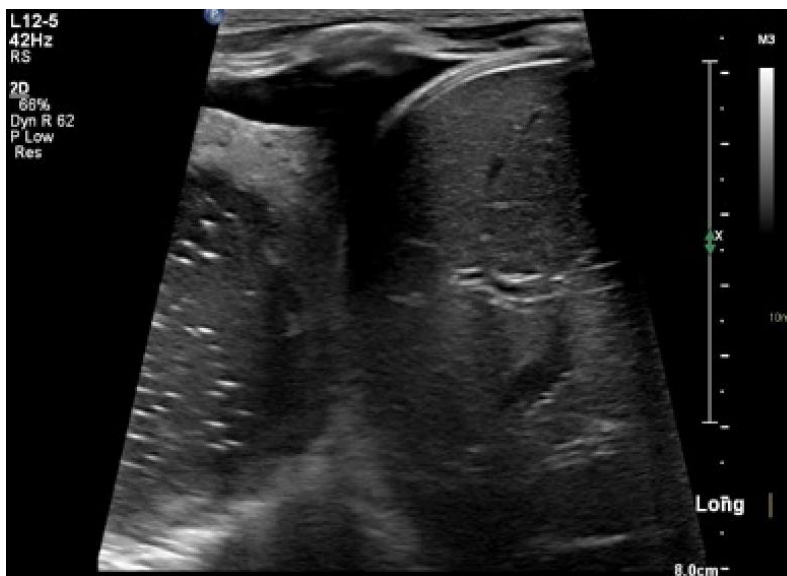
Figuur 18-2b echografie bij dezelfde patiënt. Gecompliceerd pleuraempyem met dikke schotten (dubbele pijl) bij een pneumonie met luchtbronchogram (enkele pijl)



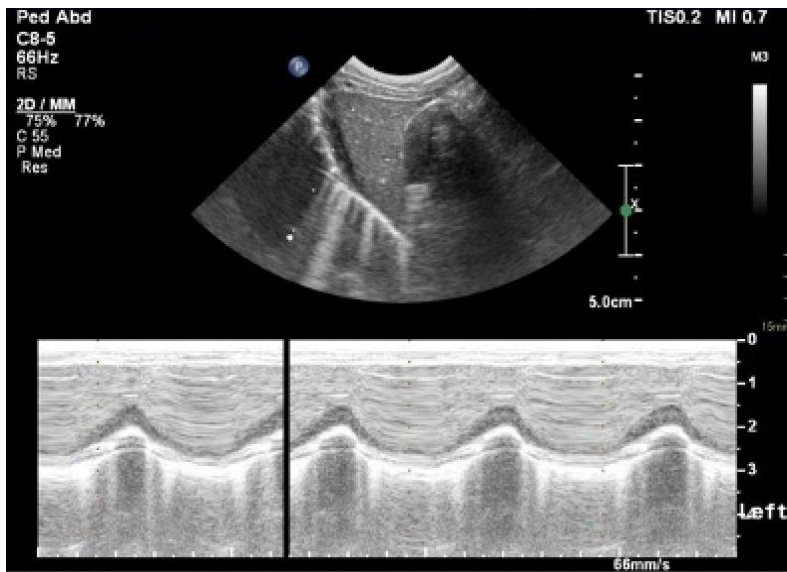
Figuur 18-3. Normaal aspect van een thymus (pijl) bij een zuigeling. Sagittale doorsnede. Ribkraakbeen (r), hart (H), lever (L)



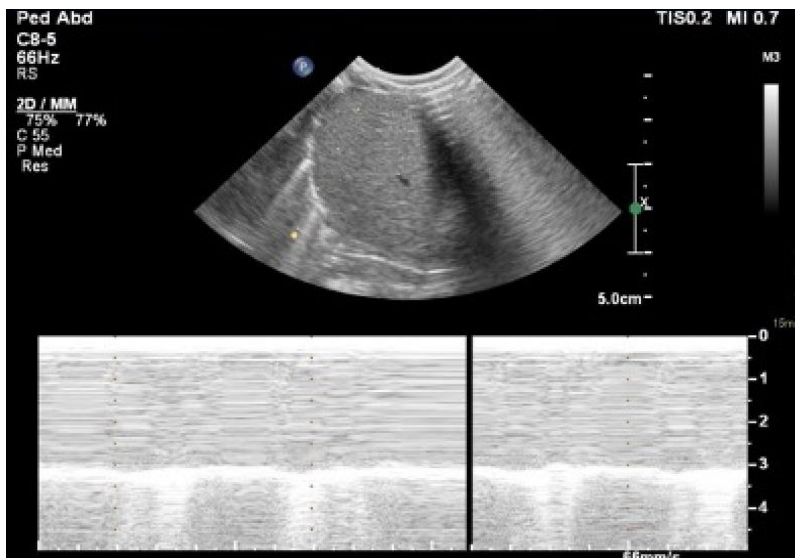
Figuur 18-4. echografie bij een zieke peuter. De sagittale coupe laat een longabces (A): echoarm vocht waarin kleine luchtbelletjes in de longbasis zien. L = lever.



Figuur 18-5a. echografie bij een zuigeling. Normale beweging, van het diafragma links (figuur 5a) en paralyse van het rechterdiafragma (figuur 5b).



Figuur 18-5b. echografie bij een zuigeling. Normale beweging, van het diafragma links (figuur 5a) en paralyse van het rechterdiafragma (figuur 5b).



Echografie van de thorax op de spoedeisende-hulpafdeling (pocus)

In de afgelopen jaren wordt op spoedeisende-hulpafdelingen en op de intensive-care afdelingen meer en meer gebruik gemaakt van 'point of care ultrasound' (pocus). Bij volwassenen is hier inmiddels ruimschoots ervaring opgedaan, bij kinderen loopt de ontwikkeling achter. Pocus van de thorax kan bij kinderen na een trauma vrij vocht (bloed) in de thorax en verplaatsing van grote structuren als hart en trachea door vocht of lucht

(pneumothorax) aantonen of uitsluiten. Bij kinderen met koorts kan een pneumonie worden gedetecteerd en bij kinderen die bekend zijn met sikkelcelanemie kan de techniek helpen het 'acute chestsyndroom' vast te stellen of minder waarschijnlijk te maken. In de toekomst zal de plaats van pocus bij kinderen verder uitkristalliseren.

Tabel 18-4. Echografie op SEH

ECHOGRAFIE OP SEH	
Voordelen	Snel, geen stralenbelasting
Nadelen/beperkingen	Diepere structuren en afwijkingen zijn niet zichtbaar
Belangrijkste indicaties	aantonen/uitsluiten haemothorax of pneumothorax, acute chestsyndroom, pneumonie.

CT-scan

Met CT-onderzoek zijn alle structuren in de thorax goed af te beelden en daarmee heeft de CT-scan een belangrijke plaats in de diagnostiek van cardiovasculaire en luchtwegaandoeningen. Een groot voordeel van de thorax-CT is dat alle longdelen kunnen worden beoordeeld. Verder zijn ook kleinere lokale afwijkingen goed zichtbaar en is de aard van de afwijking beter te herkennen. De indicatie voor het verrichten van een thorax-CT zal meestal door of in overleg met een kinderlongarts worden gesteld. Met de (kinder)radioloog kan dan het meest optimale scanprotocol worden gekozen gericht op de vraagstelling. Zo wordt een High Resolution CT (HRCT) protocol gebruikt om het longparenchym in detail te bestuderen. Hiermee kunnen bijvoorbeeld interstitiële afwijkingen worden opgespoord (Figuur 18-6). Intraveneus contrast wordt gegeven om bloedvaten te onderscheiden, de anatomie van het hart te evalueren en om de diagnose longembolie te stellen. Door technische innovaties is de stralingsbelasting van een thorax-CT in het laatste decennium weliswaar sterk afgenomen maar nog steeds hoger dan die van de thoraxfoto's. De stralingsbelasting moet altijd worden afgewogen tegenover de diagnostische waarde. Vooral jonge kinderen zijn gevoeliger voor de nadelige effecten van straling. Voor een CT-scan moet de patiënt stil liggen en de adem inhouden op het niveau van de totale longcapaciteit voor de inademings-CT en op het niveau van het residuale volume voor een eventuele uitademings-scan. Dit is mogelijk bij kinderen vanaf de leeftijd van vier jaar.

Oefenen van de gewenste ademhalingsmanoeuvres voorafgaande aan de CT scan draagt bij aan de kwaliteit van de scan en vermindert stress bij de patiënt. Coaching van de getrainde ademhalingsmanoeuvres kan het beste worden gegeven door degene die ook de training heeft gegeven (meestal een longfunctie laborant). Om de kans op bewegingsartefacten te verminderen en om de patiënt goed te positioneren wordt bij jonge kinderen vaak een vacuüm matrasje gebruikt. Hiermee wordt het kind gedurende de korte tijd van het onderzoek geïmmobiliseerd. In sommige gevallen zal het onderzoek onder narcose moeten gebeuren.

Tabel 18-5. CT-scan.

CT-SCAN	
Voordelen	Alle structuren in de thorax worden in beeld gebracht Het onderzoek kan snel worden uitgevoerd
Nadelen/beperkingen	Stralenbelasting (0.15-4 mSv), Patiënt moet stilliggen Soms sedatie nodig Training ademmanoeuvres voorafgaande aan en coaching tijdens de scan voor optimalisatie en standaardisatie noodzakelijk
Belangrijkste indicaties	Beoordeling longparenchym en interstitium, intrapulmonale laesies zoals, luchtwegwand verdikking, bronchiëctasieën, bullae, cysten en metastasen, air-trapping, hypoperfusie, longembolie

Figuur 18-6. Hoge resolutie CT bij een zeven jaar oude jongen met bewezen extrinsieke allergische alveolitis. In beide longen, gebieden van matglas en lobulaire airtrapping.



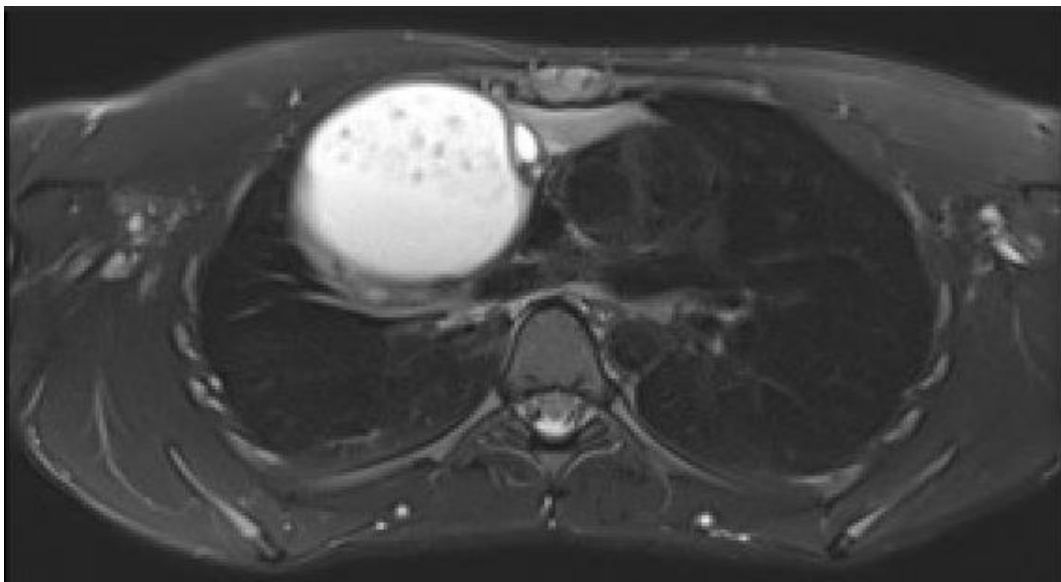
MRI

In de afgelopen jaren werd de thorax-MRI in toenemende mate een alternatief voor CT-scanning voor vrijwel alle indicaties behalve het longparenchym en vindt vooral plaats in universitaire centra. Voordelen van MRI zijn afwezigheid van stralenbelasting, betere karakterisering van wekedelenlaesies en de mogelijkheid dynamische opnamen te maken. Thorax-MRI's worden gebruikt voor het beoordelen van mediastinale afwijkingen (Figuur 18-7) en afwijkingen van de thoraxwand. Daarnaast kunnen thorax-MRI's worden ingezet voor het vervolgen van eerder vastgestelde longafwijkingen, zoals grotere consolidaties of atelectase bij cystic fibrosis. Dynamisch onderzoek kan gedaan worden voor de diagnose van trachea- en bronchusmalacie en voor het beoordelen van de beweeglijkheid van het diafragma. Ook kan MRI gebruikt worden om perfusie en ventilatie te meten. De indicatie voor MRI bij longziekten wordt door de kinderlongarts en kinderradioloog gesteld. De belangrijkste beperking is dat een kind langere tijd stil moet kunnen liggen en de adem vast moet kunnen houden. Goede voorbereiding van de patiënt met training van de ademhaling manoeuvres is essentieel voor het slagen van het onderzoek. Bij kinderen jonger dan 5 jaar is vaak sedatie of narcose nodig.

Tabel 18-6. MRI.

MRI	
Voordelen	Geen stralenbelasting, Dynamisch onderzoek mogelijk Goede weefseltypering
Nadelen/beperkingen	Uitdagende omgeving met lawaai, kleine ruimte kan angstig maken, lang stil moeten liggen Sedatie/narcose vaak nodig bij kinderen < 5 jaar
Belangrijkste indicaties	Malacie Tumoren en andere laesies van mediastinum, longparenchym, thoraxwand, grote bloedvaten. Vervolgen van consolidaties, atelectase, abcessen.

Figuur 18-7. De thorax-MRI bij een 17 jaar oude jongen met pijn op de borst. Deze toont een tumor in het voorste mediastinum (dunne pijl), bestaande uit cysteuze, solide en vetrijke partijen, passend bij een teratoom, gelegen tegen de normale thymus aan (blokpijl).



Positronemissietomografie (PET)

PET speelt een belangrijke rol bij het aantonen en vervolgen van kwaadaardige tumoren en infectiehaarden. Radioactief gelabeld ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG) wordt intraveneus toegediend. Het FDG stapelt in metabool actieve gebieden zoals tumoren en bij

ontstekingen. Door de PET te combineren met een (lage dosis) CT of MRI van het hele lichaam kunnen metabool actieve gebieden in aantal en lokalisatie zichtbaar worden gemaakt. Het contrast met gezond weefsel is groot. De metabole veranderingen treden veelal eerder op dan de anatomische en daarmee is tumorrespons goed te beoordelen. Bij beeldvorming alleen worden vaak nog lang littekens gevonden die niet te onderscheiden zijn van tumoren en metastasen. Het indicatiegebied is beperkt en het onderzoek vindt bij kinderen plaats in gespecialiseerde centra.

Tabel 18-7. Positronemissietomografie.

POSITRONEMISSIETOMOGRAFIE	
Voordelen	Geeft metabole activiteit weer
Nadelen/beperkingen	Stralenbelasting voor PET-CT (3,6 mSv)
Belangrijkste indicaties	Detectie en vervolgen van infectie haarden Diagnostiek van kanker, vervolgen effecten van behandeling op tumor en uitzaaiingen

Longperfusiescintigrafie

Met een perfusiescan kan de bloedstroom door de longen beoordeeld worden. Kleine, licht radioactieve eiwitbolletjes worden intraveneus ingebracht en omdat deze kortdurend blijven steken, ontstaat een herkenbaar beeld. De belangrijkste indicatie in de algemene ziekenhuizen is (verdenking op) longembolie. Met radioloog en nucleair geneeskundige wordt overlegd of een perfusiescan de voorkeur heeft boven de CT-angiografie. De keuze wordt mede beïnvloed door de logistiek; de CT wordt ook buiten kantoortijden bediend. De perfusiescan kan in combinatie met een ventilatiescan inzicht geven in de mate van shunting. Aangeboren afwijkingen van grote vaten en luchtwegen kunnen scintigrafisch onderzocht worden. De matige resolutie is vooral bij jongen kinderen een sterke beperking. Andere modaliteiten zijn beter in het afbeelden van anatomie en functie. MRI sequenties die informatie over ventilatie en perfusie kunnen geven zonder gebruik te maken van straling of contrast zijn in ontwikkeling. Deze ontwikkelingen zullen de plaats van de perfusiescan verder inperken.

Tabel 18-8. Longperfusiescintigrafie.

LONGPERFUSIESCINTIGRAFIE	
Voordelen	Geringe stralenbelasting
Nadelen/bependingen	Matige resolutie
Belangrijkste indicaties	Longembolie, afwijkingen van de grote vaten.

Beeld analyse

Naast de ontwikkelingen in beeldvormende modaliteiten zijn er ook belangrijke ontwikkelingen gaande in de geautomatiseerde beeldanalyse. Met behulp van kunstmatige intelligentie strategieën wordt wereldwijd gewerkt aan de ontwikkeling van softwareprogramma's waarmee met grote nauwkeurigheid specifieke ziektepatronen herkend kunnen worden en de afmetingen van alle zichtbare luchtwegen en arteriën vastgelegd kunnen worden. Deze programma's zullen in de nabije toekomst een belangrijke rol gaan spelen in de diagnostiek en het monitoren voor ziektes zoals cystic fibrosis, ernstig astma, bronchiëctasieën, interstitiële longafwijkingen en ciliaire dyskinesie. Voor implementatie van deze analysetechnieken is vergaande standaardisatie van CT protocollen nodig, vergelijkbaar met het standaardisatieniveau van longfunctietechnieken.

Literatuur

Cox M, Soudack M, Podberesky DJ, Epelman M. Pediatric chest ultrasound: a practical approach. *Pediatr Radiol* 2017;47(9):1058-1068

Bortosh W, Shaahinfar A, Sojar S, Klig JE. New directions in point-of-care ultrasound at the crossroads of paediatric emergency and critical care. *Curr Opin Pediatr* 2018;30:350-358. doi: 10.1097/MOP.0000000000000621

Manson DE. Magnetic resonance imaging of the mediastinum, chest wall and pleura in children. *Pediatr Radiol* 2016;46:902-15. doi: 10.1007/s00247-016-3598-7

Colleran GC, Kwatra N, Oberg L, Grant FD, Drubach L, Callahan MJ et al. How we read pediatric PET/CT: indications and strategies for image acquisition, interpretation and reporting. *Cancer Imaging* 2017;17:28. doi: 10.1186/s40644-017-0130-8

Anoniem. Richtlijn: 'Beeldvorming met ioniserende straling'. Kennisinstituut Federatie Medisch Specialisten. Utrecht 2020.

Spirometer guided chest imaging in children: It is worth the effort! Salamon E, Lever S, Kuo W, Ciet P, Tiddens HA. *Pediatr Pulmonol.* 2017 Jan;52(1):48-56. doi: 10.1002/ppul.23490. Epub 2016 Jun 6.

Liszewski MC, Ciet P, Lee EY. MR Imaging of Lungs and Airways in Children: Past and Present.

Magn Reson Imaging Clin N Am. 2019 May;27(2):201-225. doi: 10.1016/j.mric.2019.01.002. PMID: 30910094 Review.

Paediatric lung imaging: the times they are a-changin'. Tiddens HAWM, Kuo W, van Straten M, Ciet P. *Eur Respir Rev.* 2018 Feb 28;27(147):170097. doi: 10.1183/16000617.0097-2017

Instructie video laborant gestuurde CT 'Tim en de CT':

<https://www.youtube.com/watch?v=NZiklxa9e80&t=6s>

Instructie video spirometer gestuurde CT 'Tim en de CT':

<https://www.youtube.com/watch?v=7Z1aazjYDQo&t=195s>

Hoofdstuk 19

DIAGNOSTIEK VAN CYSTIC FIBROSIS (CF)

Karin M. de Winter – de Groot en Edward Dompeling

Inleiding

Er zijn verschillende aanleidingen dat iemand CF zou kunnen hebben, namelijk tijdens de zwangerschap als er afwijkingen bij de baby worden gezien bij de 20 weken echo (bv echodense darmen waarbij CF een mogelijke oorzaak is), bij een positieve hielprikscreening danwel bij kenmerkende klachten al direct na de geboorte (meconium ileus) of op latere leeftijd.

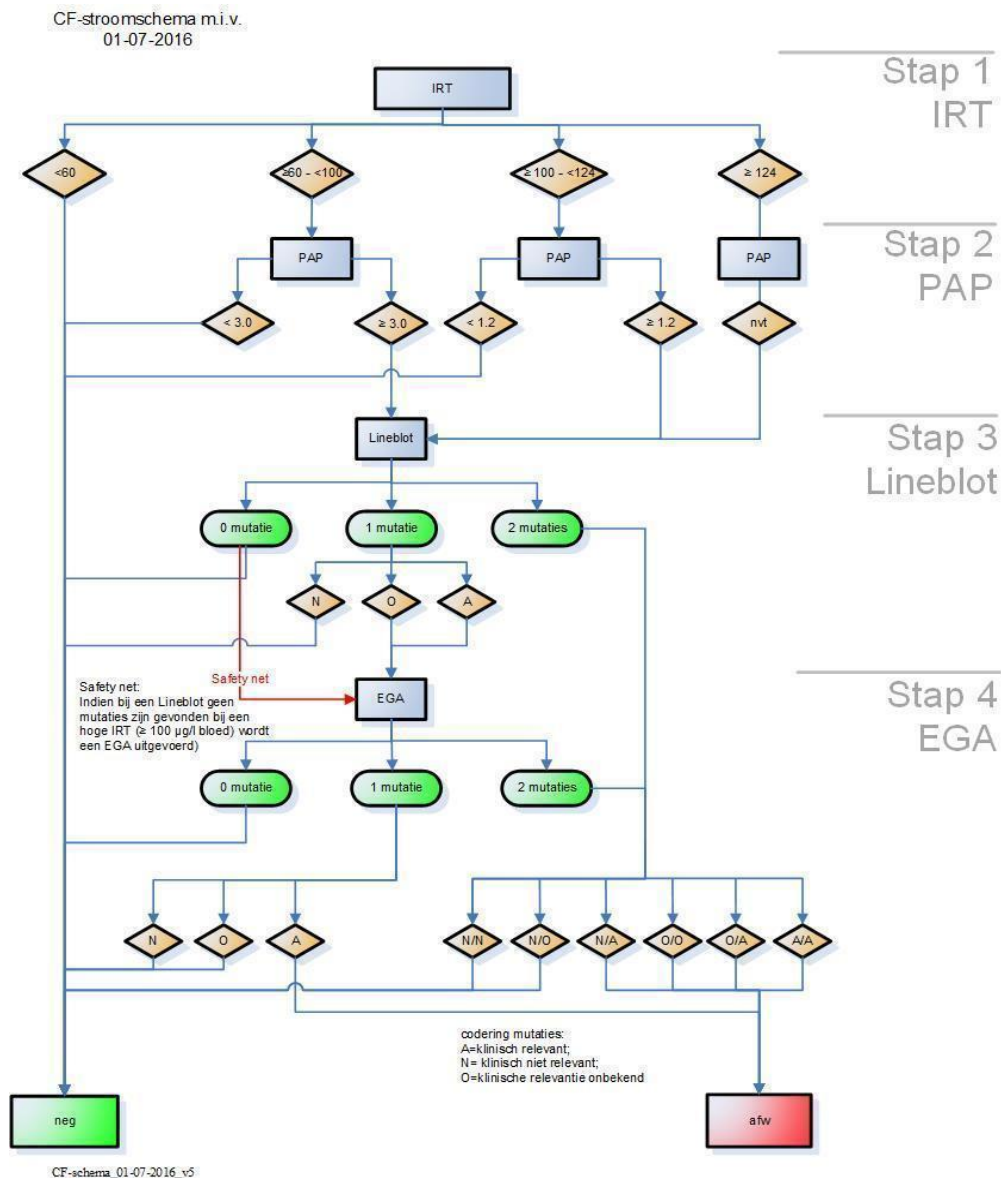
Sinds 1 mei 2011 worden alle pasgeborenen in Nederland in het kader van het landelijke hielprikprogramma gescreend op CF. In meerdere populatiestudies is vastgesteld dat neonatale screening technisch mogelijk is en leidt tot een snellere diagnose en betere behandelresultaten.

Hielprikscreening

CF is sinds 2011 aan de hielprik toegevoegd. De screening begint met het bepalen van de serumconcentratie van immunoreactief trypsine (IRT) en eindigt met de zweettest. In de screeningsstrategie is een aantal tussenstappen ingebouwd (Figuur 19-1). Op de website van het RIVM is het meest recente stroomschema van de hielprikscreening voor CF te vinden, inclusief de afkapgrenzen van de bepalingen, zie

<https://draaiboekhielprikscreening.rivm.nl/>

Figuur 19-1. Stroomschema en afkappingen hielprikscreening CF



Zie voor aanvullende informatie de betreffende website van het RIVM

<https://draaiboekhielprikscreening.rivm.nl/>

Eerste stap. In het hielprikmonster wordt de IRT-concentratie bepaald. Dit gebeurt met een immunoassay die gevoelig is voor aan alfa₁-antitrypsine gekoppeld trypsin 1 en trypsinogeen 1. Bij pasgeborenen met CF is de IRT-concentratie verhoogd.

Tweede stap. Bij een IRT-concentratie boven 60 µg/l wordt in hetzelfde hielprikmonster de concentratie van pancreatitis geassocieerd proteïne (PAP) bepaald. Dit eiwit wordt alleen

onder stress door de pancreas aangemaakt en wordt bij pasgeborenen met CF in verhoogde concentratie in de bloedbaan gevonden. De combinatie van verhoogde concentraties van IRT en PAP is erg suggestief voor CF, maar komt b.v. ook voor bij prematuriteit, intra-uteriene groeivertraging en perinatale asfyxie.

Derde stap. In monsters waarin IRT en PAP beide verhoogd zijn, wordt in de derde stap DNA-mutatieanalyse verricht van de 35 meest voorkomende CF-mutaties in het gen *CFTR*. Als twee pathogene mutaties worden gevonden, is de screeningstest afwijkend; als er geen pathogene mutatie aanwezig is, wordt CF uitgesloten geacht. In geval van één pathogene mutatie moet verder onderzoek plaatsvinden.

Vierde stap. Als in de derde stap één pathogene CF-mutatie is gevonden, wordt in hetzelfde bloedmonster een DNA-scanning gedaan van het hele *CFTR*-gen ook wel Extended Gene Analysis genoemd (EGA).

Veiligheidsprocedure. Bij een hoge IRT-concentratie van ≥ 100 $\mu\text{g/l}$ bloed en 0 mutaties wordt ook EGA- onderzoek gedaan om patiënten met CF met mutaties die niet in het DNA-mutatiepanel zitten, toch te kunnen verwijzen.

Interpretatie. De screening is afwijkend als er twee CF-mutaties worden aangetoond. Elke pasgeborene met een afwijkende screeningstest heeft ofwel klassieke CF, een *CFTR* gerelateerde ziekte of een CFSPID (CF Screen Positive, Inconclusive Diagnosis). Bij *CFTR* gerelateerde ziekte wordt er een zweetchlorconcentratie gemeten van 30-59 mmol/L en wordt er minimaal 1 CF mutatie gevonden met onduidelijke klinische betekenis. Men spreekt van een CFSPID als een asymptomatische baby een afwijkende hielprikscreening heeft met of een normale zweettest en 2 *CFTR* varianten waarvan minimaal 1 met onduidelijke consequenties, of een zweetchlorconcentratie van 30-59 mmol/L en 0 of 1 CF veroorzakende variant.

Bij CFSPID is weliswaar de hielprikscreening afwijkend maar kan de diagnose CF niet worden gesteld omdat het kind niet voldoet aan de standaardcriteria voor de diagnose. Een afwijkende screening moet dan ook worden gevolgd door aanvullende CF-diagnostiek alvorens de diagnose vaststaat. De criteria voor de diagnose CF, *CFTR* gerelateerde ziekte en CFSPID staan in Tabel 19-1.

Door het invoeren van de hielprikscreening zullen de meeste kinderen met CF voortaan vroegtijdig worden opgespoord. Kinderen met een meconiumileus (MI) na de geboorte

hebben vaak een negatieve hielprikuitslag voor CF. Bij een MI dient dus altijd verdere CF diagnostiek te worden ingezet, te beginnen bij een zweetest en DNA onderzoek. De sensitiviteit van de hielprikprocedure is circa 95%. De kans blijft dus bestaan dat kinderen met CF worden gemist bij de screening, bij vermoeden op de diagnose CF dient een kind daarom altijd verwezen te worden voor aanvullend onderzoek. De specificiteit van de procedure is bijna 100%.

Tabel 19-1. Criteria voor de diagnose cystische fibrose

DIAGNOSEGROEP	CRITERIA
Cystic fibrosis (klassieke CF)	Kenmerkende klinische symptomen, zoals meconiumileus, of Afwijkende neonatale screening <i>Plus</i> Chlorideconcentratie in zweet ≥ 60 mmol/l of Twee CF mutaties
CFTR gerelateerde ziekte	Chlorideconcentratie in zweet tussen 30-60 mmol/L Twee CF mutaties, waarvan minimaal 1 met onduidelijke consequenties
CFSPID	Afwijkende neonatale screening <i>plus</i> Chlorideconcentratie in zweet 30-60 mmol/L En 0 of 1 CF veroorzakende mutatie <i>Of</i> Afwijkende neonatale screening <i>plus</i> Chlorideconcentratie in zweet < 30 mmol/L 2 CF mutaties waarvan minimaal 1 met onduidelijke consequenties

Dragerschap. Als bij een kind met één CF-mutatie geen tweede mutatie wordt gevonden met *sequencing* in de vierde stap en bij aanvullend onderzoek blijkt de zweetchlorconcentratie < 30 mmol/L, dan is er sprake van dragerschap. De consequentie van de screeningsprocedure is overigens dat verreweg de meeste dragers niet worden opgespoord. Naar schatting ontdekt het screeningsprogramma slechts circa 10 gezonde dragers per jaar.

Zweetest

De zweetest is in principe gemakkelijk uitvoerbaar, niet-invasief en goedkoop, maar een betrouwbare uitslag wordt alleen verkregen bij zorgvuldige uitvoering ervan. De zweetest bestaat uit drie onderdelen: het stimuleren van de zweetproductie, het verzamelen van zweet

en de analyse van de Na⁺- en Cl⁻-concentraties in zweet. De basis van de zweettest is de kwantitatieve pilocarpine-iontoforesetest (QPIT) volgens Gibson en Cooke.

Stimuleren van de zweetproductie. De zweetproductie wordt gestimuleerd met ionelektroforese. Op de goed schoon en droog gemaakte, intacte huid wordt een gel of vochtig gaasje met pilocarpine gelegd, een cholinergische stof. Daarop wordt de positieve elektrode geplaatst. Enkele centimeters daarvandaan wordt een vochtig gaasje of gel op de huid gebracht met daarop de negatieve elektrode. De elektroden mogen elkaar niet raken. Gedurende 5 min wordt door beide elektroden een stroom van 1,5 mA gevoerd. Een stroom van deze sterkte wordt door de patiënt niet waargenomen. De stroom mag niet boven 4 mA komen vanwege het risico van brandwonden.

Verzamelen van zweet. Van de met pilocarpine gestimuleerde huid wordt het zweet gedurende maximaal een half uur verzameld; na 30 min neemt de zweetproductie af en daarmee de zoutconcentratie. Bij de QPIT gebeurt dat in van tevoren gewogen filtreerpapier of een waterdicht afgeplakt gaasje, bij het Macroduct[®]-verzamelstelsel wordt een plastic capillairbuisje gebruikt. De QPIT vergt minimaal 50 mg zweet, de Macroduct 15 µL.

Analyse van natrium- en chlorideconcentratie. De analyse kan kwalitatief en kwantitatief worden uitgevoerd. Bij de *kwalitatieve bepaling* wordt de geleidbaarheid van het zweet gemeten met de *Sweat Check Analyzer* of de *Nanoduct*. Vanwege de hogere kans op fout positieve of fout negatieve uitslagen heeft de kwalitatieve bepaling niet de voorkeur.

Voor de *kwantitatieve bepaling* worden de zweetmonsters in duplo geanalyseerd. Bij een geringe hoeveelheid zweet (minder dan 50 mg of 15 µL per bepaling) discrimineren de chlorideconcentraties beter dan die van natrium tussen patiënten met en patiënten zonder CF. De uitslag van de zweettest is onbetrouwbaar als de concentraties van natrium en chloor onderling meer dan 20 mmol/L verschillen. Bij een chlorideconcentratie onder 30 mmol/L is CF uitgesloten, de uitslag is dubieus en dient te worden herhaald bij uitslagen tussen 30 en 60 mmol/L en de diagnose CF staat vast bij waarden boven 60 mmol/L.

Invloed van de leeftijd. Zweetsecretie vindt pas plaats vanaf de 38e zwangerschapsweek. Bij premature pasgeborenen is het uitvoeren van een zweettest niet zinvol. Bij gezonde a terme zuigelingen kan de uitscheiding van elektrolyten in de eerste levensweek verhoogd zijn, maar deze normaliseert vóór de achtste levensdag. Vanaf de leeftijd van 5 à 6 weken of vanaf een gewicht van ongeveer 3.5 kg is de zweetopbrengst bij 98% van de kinderen voldoende wanneer de test wordt verricht door middel van de QPIT.

Interpretatie van de testuitslag. Figuur 19-1 geeft een stroomschema voor de beoordeling van de zweettest na afwijkende neonatale screening. Fout-negatieve testresultaten kunnen berusten op te lage zweetsecretie of oedeem. Fout-positieve uitslagen kunnen voorkomen voor bij aandoeningen van bijvoorbeeld de huid, nieren of stofwisseling en door fouten bij het uitvoeren van de zweettest. Bij patiënten met niet-klassieke CF of *CFTR*-gerelateerde ziekte zijn de natrium- en chloride-excreties vaak relatief laag. Aanvullend DNA-onderzoek en eventueel elektrofysiologisch onderzoek zijn dan nodig om de diagnose te bevestigen.

Elektrofysiologisch onderzoek in neusslijmvlies en rectumbiopt

In het neusslijmvlies kan het potentiaalverschil over de mucosa in vivo worden gemeten (Nasal Potential Difference (NPD)). In rectumslijmvlies kan het transport van natrium en chloride over de celmembraan worden onderzocht (Intestinal Current Measurement ICM)). Dit gebeurt in vers biopsiemateriaal, afgenomen met een zuigbiopteur. Beide onderzoeken worden in Nederland verricht in de CF-centra van Rotterdam en Utrecht. Beide tests zijn zinvol als adequaat uitgevoerde kwantitatieve zweettesten en DNA-analyse geen uitsluitel hebben gegeven over de diagnose en als de zweettest niet mogelijk is, zoals bij prematuren en patiënten met ernstig eczeem.

Organoiden. Aanvullend op een ICM meting kunnen uit een rectumbiopt organoiden worden opgekweekt. In deze organoiden kan met behulp van de 'Forskoline Induced Swelling' (FIS)-assay betrouwbaar de *CFTR* functie worden gemeten. Het voordeel van dit model is dat *CFTR* corrigerende medicatie kan worden toegevoegd en de respons hierop kan worden gemeten. De intestinale organoiden kunnen worden opgeslagen in de biobank voor hergebruik bij een nieuwe vraagstelling. Deze diagnostiek wordt in het laboratorium van het CF centrum Utrecht uitgevoerd en inmiddels ook in enkele andere internationale laboratoria.

DNA-onderzoek

Om CF mutaties op te sporen wordt DNA-mutatieanalyse verricht van de 35 meest voorkomende CF-mutaties in het *CFTR* gen, bij mensen met een niet-Kaukasische achtergrond worden bij deze analyse extra DNA panels toegevoegd. Dit onderzoek kan in bloed of vruchtwater worden gedaan. Indien er geen of slechts 1 *CFTR* mutatie wordt gevonden en er is alsnog een verdenking op CF wordt in hetzelfde bloedmonster een DNA-scanning gedaan van het hele *CFTR*-gen, ook wel Extended Gene Analysis genoemd (EGA).

Literatuur

- Dankert-Roelse JE, Bouva MJ, Jakobs BS, Janssens HM, de Winter-de Groot KM, Schönbeck Y, Gille JJP, Gulmans VAM, Verschoof-Puite RK, Schielen PCJI, Verkerk PH. Newborn blood spot screening for cystic fibrosis with a four-step screening strategy in the Netherlands. *J Cyst Fibros*. 2019 Jan;18(1):54-63.
- Course CW, Hanks R. Newborn screening for cystic fibrosis: Is there benefit for everyone? *Paediatr Respir Rev*. 2019 Aug;31:3-5. doi: 10.1016/j.prrv.2019.02.003. Epub 2019 Feb 28. PMID: 30956155.
- De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax* 2006;61:627-35.
- Jonge HR de, Ballmann M, Veeze H, et al. Ex vivo CF diagnosis by intestinal current measurements (ICM) in small aperture, circulating Ussing chambers. *J Cyst Fibros* 2004;3(Suppl 2):159-63.
- Legrys VA, Yankaskas JR, Quittell LM, et al. Diagnostic sweat testing: the Cystic Fibrosis Foundation guidelines. *J Pediatr* 2007;151:85-9.
- Sermet-Gaudelus I, Girodon E, Roussel D, et al. Measurement of nasal potential difference in young children with an equivocal sweat test following newborn screening for cystic fibrosis. *Thorax* 2010;65:539-44.
- Barben J et al. Updated guidance on the management of children with Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-Related Metabolic Syndrome/Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CRMS/CFSPID). *J Cyst Fibros* 2020 Nov 27;S1569-1993(20)30909-7
- Dekkers JF et al. A functional CFTR assay using primary cystic fibrosis intestinal organoids. *Nat Med* 2013 Jul;19(7):939-45.
- Dekkers JF et al. Characterizing responses to CFTR-modulating drugs using rectal organoids derived from subjects with cystic fibrosis. *Sci Transl Med* 2016 Jun 22;8(344):344ra84

Hoofdstuk 20

IMMUNOLOGISCH ONDERZOEK

Gertjan Driessen, Bert Arets

Inleiding

De luchtwegen worden beschermd tegen infecties door de natuurlijke barrières, zoals normale anatomie en intacte slijmvliezen met adequaat functionerend trilhaarepitheel en een goede functionele afweer (b.v. adequate hoest(reflex)). Daarnaast is een goed functionerend immuunsysteem noodzakelijk, dat bestaat uit de aangeboren immuniteit, waaronder fagocyten, complement en NK-cellen, en de adaptieve immuniteit, waaronder B-cellen (nodig voor de productie van specifieke antistoffen) en T-cellen die onder andere betrokken zijn bij de afweer tegen met virussen geïnfekteerde cellen (cellulaire immuniteit). Recidiverende luchtweginfecties kunnen zowel wijzen op een probleem in de natuurlijke barrières als een defect in het immuunsysteem. Wanneer recidiverende infecties beperkt blijven tot één lokalisatie of orgaan, moet men rekening houden met de mogelijkheid van een anatomische of functionele afwijking. Als een luchtweginfectie echter frequent recidiveert op verschillende plaatsen, ongebruikelijk ernstig verloopt, onvoldoende reageert op behandeling of blijkt te zijn veroorzaakt door een opportunistische verwekker, kan dat wijzen op een afweerstornis. De indicaties voor immunologisch onderzoek bij kinderen met infecties van de luchtwegen staan vermeld in Tabel 20-1 en hangen af van de klinische presentatie en de mogelijke aanwezigheid van niet-immunologische oorzaken.

Tabel 20-1. Indicaties voor immunologisch onderzoek bij luchtweginfecties

Recidiverende (ernstige) bovenste luchtweginfecties meer dan gebruikelijk voor de leeftijd
> 11 episodes/jaar tot de leeftijd van 2 jaar
> 8 episodes/jaar van 2-5 jaar
> 6 episodes/jaar van 5-10 jaar
> 4 episodes/jaar vanaf 10 jaar
Recidiverende pneumonie (2 maal in 1 jaar of > 3 in het hele leven)
Luchtweginfecties met atypische (ongewone of ongewoon ernstige) presentatie en beloop
Luchtweginfecties met onvoldoende respons op behandeling
Luchtweginfecties veroorzaakt door een onverwachte of opportunistische verwekker (<i>Pneumocystis jirovecii</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i> , atypische mycobacteriën, cytomegalovirus, varicella-zostervirus)
Onverklaarde bronchiëctasieën

Relatie tussen verwekker en afweerstoornis

Micro-organismen zijn niet alleen gekoppeld aan bepaalde infecties, maar ook aan bepaalde afweerstoornissen (Tabel 20-2). Recidiverende kno-infecties en luchtweginfecties worden vooral veroorzaakt door gekapselde bacteriën, zoals *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* en *Moraxella catarrhalis*. Deze worden normaliter geklaard met behulp van opsonisatie door specifieke antistoffen en complement, gevolgd door fagocytose. Recidiverende bovenste en onderste luchtweginfecties kunnen het gevolg zijn van immuundeficiënties, waarbij antistof deficiënties vaker de oorzaak zijn dan complement deficiënties en stoornissen in het aantal of de functie van granulocyten. Dit is dan ook bepalend voor de volgorde van diagnostiek naar deze aandoeningen. Luchtweginfecties veroorzaakt door opportunistische verwekkers als *Pneumocystis jirovecii* en bepaalde virussen kunnen duiden op een T-celdefect, zoals bij hemato-oncologische maligniteiten, na stamceltransplantatie en bij *severe combined immune deficiency*. Opportunistische schimmelinfecties worden vaker gezien bij een kwalitatief (chronische granulomateuze ziekte) of kwantitatief defect van de granulocyten.

Tabel 20-2. Relatie tussen type verwekker en type afweerstoornis

VERWEKKER	AFWEERSTOORNIS
Bacteriën	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>	<ul style="list-style-type: none"> Antistof deficiënties -IgA deficiëntie (>leeftijd 4 jaar) -IgG₂-subklassedeficiëntie (>leeftijd 4 jaar) -Specifieke polysaccharide-antistofdeficiëntie -Agammaglobulinemie -Common Variable Immunodeficiency Disorder -Complement deficiëntie -Stoornis aantal en/of functie granulocyten
Atypische mycobacteriën	<ul style="list-style-type: none"> -Stoornis interferon of interleukine 12 pathway -Gestoorde cellulaire afweer (T-cel functie)
Gramnegatieve bacteriën	Stoornis aantal en/of functie granulocyten
<i>Nocardia</i> spp.	Stoornis aantal en/of functie granulocyten Gestoorde cellulaire afweer
Virussen	

VZV	Gestoorde cellulaire afweer
Schimmels en parasieten	
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Stoornis aantal en/of functie granulocyten
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Gestoorde cellulaire immuniteit

Onderzoek

Bij de meeste luchtweginfecties is de verwekker niet bekend. Bij recidiverende luchtweginfecties is er meestal sprake van veel voorkomende bacteriële verwekkers zoals pneumococconen. Bij ernstige of opportunistische luchtweginfecties kunnen de precieze lokalisatie van de infectie en het veroorzakende micro-organisme richting geven aan de aanvullende diagnostiek. Daarvoor staan respectievelijk beeldvormend (Hoofdstuk 18) en microbiologisch onderzoek ter beschikking (Hoofdstuk 17). De kans op een ernstige onderliggende immuundeficiëntie wordt groter indien er een positieve familieanamnese voor deze aandoeningen is of indien er alarmsymptomen zijn die wijzen op een ernstige afweerstoornis, zoals failure to thrive.

Immunologisch onderzoek wordt gefaseerd uitgevoerd; de richting wordt bepaald door de frequentie van de luchtweginfecties, of er sprake is van bovenste en/of onderste luchtweg infecties en de verwekker (Tabel 20-3). In geval van een positieve familieanamnese kan direct gerichte (genetische) diagnostiek worden ingezet.

Eerst moet overwogen worden of de klachten verklaard kunnen worden door veel voorkomende risicofactoren zoals passief roken, crèche bezoek en/of veel voorkomende kno problemen zoals adenoid hypertrofie. Indien dat het geval is, kan aanvullend onderzoek vooralsnog achterwege blijven in afwachting van het effect van interventies zoals vermijden van passief roken.

Vervolgens moeten antistof deficiënties en granulocytopenie eerst uitgesloten worden omdat met name de antistof deficiënties het vaakst worden gezien. Indien er bij deze eerste screening geen afwijkingen worden gevonden, kan 3-6 maanden worden afgewacht. Complement deficiënties en granulocyten functie stoornissen zijn dermate zeldzaam dat deze niet in een eerste evaluatie hoeven worden meegenomen. Opportunistische infecties zijn altijd aanleiding voor gerichte immunologische diagnostiek in overleg met een infectioloog-immunoloog.

Tabel 20-3. Immunologisch onderzoek

Recidiverende bovenste luchtweginfecties:	
Eerste fase: Volledig bloedbeeld Leukocytendifferentiatie IgG, IgA, IgM	Bij onvoldoende verklaring obv eerste fase-onderzoek en persisterend klachten/infecties: Pneumococcon polysaccharide respons (bij leeftijd >2-4 jaar) IgG subklassen (bij leeftijd >2-4 jaar) Geen verdere diagnostiek: follow-up Pulmonologisch of allergologisch onderzoek
Bij recidiverende onderste luchtweginfecties:	
Eerste fase: Volledig bloedbeeld Leukocytendifferentiatie IgG, IgA, IgM IgG subklassen (bij leeftijd >2-4 jaar) Overweeg niet-immunologische oorzaken	Bij onvoldoende verklaring obv eerste fase-onderzoek en persisterend klachten/infecties: Pneumococcon polysaccharide respons (bij leeftijd >2-4 jaar) Diagnostiek complement deficiëntie Granulocyten functie test Overleg met een infectioloog-immunoloog
Luchtweginfecties door opportunistische verwekkers:	
Overleg altijd met een infectioloog-immunoloog	Afhankelijk van het klinische beeld en de verwekker: IgG, IgA, IgM Volledig bloedbeeld Leukocytendifferentiatie Hiv-test Granulocyten functie tests Lymfocyten subpopulaties Genetische diagnostiek

Literatuur

- Fried AJ, Bonilla FA. Pathogenesis, diagnosis, and management of primary antibody deficiencies and infections. *Clin Microbiol Rev* 2009;22:396-414.
- Tarzi MD, Grigoriadou S, Carr SB, et al. Clinical immunology review series: An approach to the management of pulmonary disease in primary antibody deficiency. *Clin Exp Immunol* 2009;155:147-55.
- Vries E de, Driessen G. Educational paper: Primary immunodeficiencies in children; a diagnostic challenge. *Eur J Pediatr* 2011;170:169-77.

Vries E de, European Society for Immunodeficiencies (ESID) members. Patient-centred screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update. *Clin Exp Immunol* 2012;167:108-19.

Richtlijn diagnostiek naar onderliggende aandoeningen bij kinderen met recidiverende luchtweginfecties 2016, www.kinderinfectieziekten.nl

Hoofdstuk 21

BRONCHOSCOPIE

Milanthy Pourier, Jolt Roukema en Bert Arets

Inleiding

Bronchoscopie is een diagnostische en/of therapeutische procedure die voor steeds meer indicaties wordt toegepast bij kinderen. Er bestaan twee technieken: flexibele en starre bronchoscopie. Voor beide technieken bestaan specifieke indicaties.

Starre bronchoscopie is vaak eerste keuze bij ernstige luchtwegobstructie en bij verwijdering van een corpus alienum. Bij afwijkingen in het gebied rondom glottis wordt starre optiek geprefereerd vanwege de doorgaans betere beeldkwaliteit en beeldhoek.

Flexibele bronchoscopie geeft goede visualisatie van de luchtwegdynamiek en heeft een groter bereik, waardoor ook de lagere luchtwegen geïnspecteerd kunnen worden. Dieper gelegen corpora aliena kunnen beter met de flexibele bronchoscoop worden verwijderd, waarbij een forceps (met biopteur) of mand door het werkkanaal wordt opgeschoven.

Indicaties en meest voorkomende oorzaken

De verschillende indicaties voor het verrichten van een bronchoscopie zijn samengevat in Tabel 21-1 en afhankelijk van de leeftijd.

Bij zuigelingen en kinderen onder 2 jaar zijn onbegrepen stridor en afwijkende hoorbare ademhaling de meest voorkomende indicaties. Bij oudere kinderen zijn dat chronische hoest, corpus alienum, persisterende atelectase en recidiverende of persisterende infiltraten.

De meeste bij bronchoscopie gevonden oorzaken van inspiratoire stridor bij zuigelingen, zijn laryngomalacie, subglottische littekenstenose of larynxgranuloom na eerdere intubatie.

Laryngeale en laryngotracheale fissuren zijn veel zeldzamer, net als subglottisch hemangioom, ernstige tracheastenose, larynxweb, larynxcyste, of stembandparese. Deze laatsten worden vaker door de KNO-arts gezien.

Bij overwegend expiratoire stridor is de oorzaak meestal intrathoracaal gelegen en kan sprake zijn van stenosering of partiële obstructie van distale trachea of bronchus. De oorzaak kan in de luchtweg of luchtwegwand gelegen zijn (corpus alienum, tracheobronchomalacie, littekenweefsel, tumor, granuloom) of daarbuiten (impressie door een vasculaire structuur, mediastinale of bronchiale klieren, tumor). Soms worden complete

tracheeringen gevonden, regelmatig als onderdeel van een complexe tracheobronchiale aanlegstoornis en/of een congenitale hartafwijking.

Bij gecompliceerde aangeboren afwijkingen aan de centrale luchtwegen is virtuele bronchoscopie, een niet-invasieve aanvulling op het bronchoscopische onderzoek. Met deze CT-angioteknik kan een *statische* driedimensionale beeldreconstructie vervaardigd worden.

Nadat de indicatie voor bronchoscopie is gesteld is het van belang om vooraf overleg te hebben met de mogelijk betrokken andere disciplines (KNO-arts, kinderaanesthesist, longarts).

Tabel 21-1. Indicaties voor bronchoscopie bij kinderen

<p>Luchtwegobstructie Stridor Persisterend expiratoir piepen</p>
<p>Radiologische afwijkingen Persisterende atelectase Recidiverende of persisterende infiltraten Atypische infiltraten Lokale hyperinflatie</p>
<p>Chronische hoest Verdenking aspiratie corpus alienum Hemoptoë Evaluatie tracheacanule Recidiverende luchtweginfecties Verdenking trilhaarproblematiek</p>
<p>Therapeutische bronchoscopie Herstel luchtwegdoorgankelijkheid Verwijdering corpus alienum Verwijdering van mucusplug of stolsel (CF, atelectase) Therapeutische lavage (alveolaire proteïnose) Endobronchiale cryotherapie (endobronchiale tumoren)</p>
<p>Speciale procedures Bronchoalveolaire lavage Bronchusslijmvliesbiopsie Transbronchiale biopsie Bronchiale brush Intrabronchiale toediening van medicatie Bronchoscopische intubatie</p>

Technische aspecten

Flexibele bronchoscopen worden ingedeeld naar de uitwendige diameter van de tip. Om voldoende ventilatie van de patiënt te waarborgen moet de inwendige diameter van de tube 1.0 tot 1.5 mm groter zijn dan de tipdiameter van de endoscoop.

Op de dunste na (2.2 mm uitwendige diameter) zijn alle flexibele bronchoscopen voorzien van een werkkanaal. Deze kan worden gebruikt voor uitzuigen, spoelen, toedienen van medicatie en opvoeren van instrumenten. De meest gebruikte bronchoscopen bij kinderen hebben een tipdiameter van 2.8 of 3.6 mm. Het werkkanaal daarvan is klein (1.2 mm) en raakt bij uitzuigen van viskeus secreet snel verstopt. Bovendien kan alleen een kleine biopsieforceps worden gebruikt, met zeer kleine biopten als resultaat. Bronchoscopen met werkkkanalen van 2 mm of meer hebben een tipdiameter van minimaal 4 mm.

De maatvoering van starre bronchoscopen is gebaseerd op de inwendige diameter. Voor de uitwendige diameter moet 1.5 tot 2 mm hierbij worden opgeteld. Bij de meeste bronchoscopen wordt gebruik gemaakt van een vaste lichtbron en een computer voor beeldverwerking en beeldopslag in het elektronisch patiëntendossier.

Anesthesie

Flexibele en starre bronchoscope vindt bij kinderen plaats onder algehele anesthesie. Hierbij wordt afhankelijk van de indicatie gekeken of gestreefd wordt naar diepe danwel oppervlakkige anesthesie. Bij oppervlakkige anesthesie is sprake van een spontane ademhaling, welke noodzakelijk is bij beoordeling van dynamische obstructieve luchtwegaandoeningen zoals laryngomalacie en tracheo(broncho)malacie.

Directe laryngoscopie met de flexibele bronchoscoop (meestal verricht door de KNO-arts) kan ook bij jonge kinderen vaak goed onder alleen lokale anesthesie uitgevoerd worden. Bij electieve procedures moet de patiënt tevoren nuchter worden gehouden volgens het lokaal geldende protocol van de kinderanesthesie.

Ten aanzien van luchtwegmanagement kan in overleg met de kinderanesthesist gekozen worden uit drie opties met elk voor- en nadelen (Tabel 21-2). Lidocaïne kan direct worden aangebracht op stembanden en intratracheaal ter voorkoming van laryngospasmen, bronchospasmen en hoesten.

Tabel 21-2. Luchtwegmanagement tijdens bronchoscopie bij kinderen

<p>Maskerballon beademing</p> <p><u>Voordelen</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Inspectie mogelijk van totale luchtweg vanaf neus tot trachea.- Dynamische componenten van spontane ademhaling goed te beoordelen. <p><u>Nadeel</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Onzekere luchtweg
<p>Larynxmasker</p> <p><u>Voordelen</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Grotere diameter van bronchoscoop mogelijk tov endotracheale intubatie- Dynamische component vanaf trachea beoordeelbaar- Geen endotracheale intubatie noodzakelijk- Betere luchtwegmanagement mogelijk tov maskerballonbeademing <p><u>Nadeel</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Geen beoordeling mogelijk van gebied van nasopharynx tot larynx (inclusief stembanden)
<p>Endotracheale intubatie</p> <p><u>Voordelen</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Gezekerde luchtweg- Mogelijkheid tot herhaaldelijke bronchoscopie <p><u>Nadelen</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Beperking in diameter scoop vanwege forse lumenreductie bij gebruik van hetzelfde lumen voor beademing- Geen beoordeling mogelijk van dynamische obstructie van luchtwegen- Vanwege stenten van trachea minder zicht op malacie, stenose of andere intratracheale afwijkingen- Diepere sedatie van patiënt noodzakelijk

Veiligheid en complicaties

Indien uitgevoerd door een ervaren endoscopist met een goed samenwerkend team, is bronchoscopie een veilige techniek met een laag complicatierisico. Patiëntgebonden factoren als ernstige luchtwegobstructie en ernstige comorbiditeit, bijvoorbeeld pulmonale hypertensie, kunnen het risico echter aanzienlijk vergroten. Mogelijke complicaties zijn post bronchoscopie stridor of heesheid en laryngeaal oedeem (met name bij moeizame verwijdering corpus alienum).

Specifieke ingrepen

Bronchoalveolaire lavage (BAL). Diagnostische BAL is geïndiceerd bij patiënten met onbegrepen longinfiltraten op thoraxfoto of CT-scan. Het gaat dan meestal om het aantonen van het oorzakelijke micro-organisme, vooral bij immuungecompromitteerde patiënten en

CF, of om de diagnostiek van interstitiële longaandoeningen. Bij de BAL wordt gebruikt van een isotone zoutoplossing (NaCl 0.9%). Na het verrichten van een BAL kan een inflammatoire respons optreden leidend tot koorts. Dit herstelt binnen 24 uur. In de BAL vloeistof kan gekeken worden naar potentiële infectieuze verwekkers (gisten, schimmels, bacteriën, virussen), aspergillus antigeen en cellulaire samenstelling (percentage eosinofielen, CD4/CD8 ratio, siderofagen en lipofagen-index).

Bronchoscopische biopsie. De indicaties voor bronchoscopische biopsie zijn bij kinderen beperkt tot de diagnostiek van endobronchiale tumoren (granulomen, carcinoïd), trilhaar(functie) beoordeling (indien reeds indicatie voor bronchoscope of bij herhaling niet goed beoordeelbaar trilhaarbiopt vanuit de neus) en voor fenotypering van astma (mucosabiopt). Voor het verkrijgen van materiaal voor kweek of ciliair epitheel wordt soms de borsteltechniek gebruikt, waarbij materiaal wordt verzameld met een door het werkkanaal van de endoscoop ingebracht borsteltje.

Transbronchiale (perifere) longbiopsie in de diagnostiek van interstitiële longafwijkingen wordt zelden verricht vanwege de lage diagnostische opbrengst (kleine biopten) en de hogere kans op complicaties. Hierbij wordt dan gekozen voor open of thoracoscopische longbiopsie (door chirurg).

In de afgelopen 10 jaar wordt steeds meer gebruik gemaakt van endobronchiale echografie met behulp van specifiek uitgeruste bronchoscopen. Met de EBUS (Endobronchial Ultrasound) kan diagnostiek en trans bronchiale naald aspiratie (TBNA) worden verricht bij diagnostiek van ziektebeelden met mediastinale of hilaire lymfadenopathie (tuberculose, sarcoïdose, atypische mycobacterie, lymfoom of leukemie). EBUS wordt laagfrequent toegepast op de kinderleeftijd en wordt veelal verricht door een ervaren longarts.

Therapeutische bronchoscope. Bij kinderen is dit vooral gericht op herstel van de luchtwegdoorgankelijkheid, zoals de verwijdering van mucuspluggen (atelectase, Cystische Fibrose) of bloedstolsels. Hierbij kan gebruik worden gemaakt van spoeling met NaCl 0,9%, of instillatie van acetylcysteïne of dornase alfa (verlagen viscositeit van slijm). Zelden vindt gerichte longspoeling plaats in het kader van b.v. alveolaire proteinosis.

Chirurgische en laser- en cryotherapie worden meestal verricht in nauwe samenwerking met kno-arts, longarts of thoraxchirurg. Voor het plaatsen van endotracheale en bronchiale stents is bij kinderen slechts een zeer beperkt indicatiegebied; dergelijke behandelingen worden tot nu toe alleen in grote (buitenlandse) centra gedaan.

Literatuur

- Eber E, Anton-Pacheco JL, de Blic J, et al. ERS statement: interventional bronchoscopy in children. *Eur Respir J* 2017;50:1700901.
- Bush A, Cunningham S, de Blic J, et al. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. *Thorax* 2015;70:1078-1084.
- Priftis KN, Anthracopoulos MB, Eber E, et al (red). *Paediatric bronchoscopy. Progress in respiratory research, volume 38*. Basel: Karger, 2010.

Hoofdstuk 22

ASTMA

Lara van den Wijngaart, Annemie Boehmer en Johan de Jongste

Inleiding

Astma is de meest voorkomende chronische ziekte bij kinderen, waarbij er een chronische ontsteking van de luchtwegen bestaat die samengaat met een wisselende, reversibele luchtwegobstructie en bronchiale hyperreactiviteit. Dit resulteert in de symptomen van astma: kortademigheid, benauwdheid, (nachtelijk) hoesten en piepen. Veelal worden astmaklachten uitgelokt door een virale infectie maar ook door andere prikkels zoals allergenen, inspanning, emoties, blootstelling aan rook en koude lucht. Allergische prikkels zijn meestal inhalatie allergenen (huisstofmijt, huidschilfers van kat of hond en boom- en graspollen). De aard van de symptomen, de ernst en de frequentie van klachten kunnen sterk verschillen bij kinderen met astma. Dergelijke kenmerken hebben aanleiding gegeven tot het onderscheiden van een aantal fenotypen van astma op basis van onder andere het beloop van de symptomen, de aard van het ontstekingsproces in de luchtwegen en de reactie op behandeling. Het onderscheid tussen deze fenotypen heeft voor de eerste stappen therapie vooralsnog geen betekenis.

Diagnostiek

Luchtwegklachten zoals die bij kinderen met astma worden gezien zijn niet specifiek en kunnen ook door andere aandoeningen dan astma worden veroorzaakt. Het is van belang om de diagnose astma juist te stellen, maar dit is bij jonge kinderen vaak nog niet mogelijk. De presentatie van astma is leeftijdsafhankelijk. De diagnose astma wordt gesteld op basis van typische klachten (voor gestructureerde anamnese zie Tabel 1-1 en 1-2, Hoofdstuk 1), het lichamelijk onderzoek, de reactie op astmabehandeling en zo mogelijk longfunctie. Laboratorium-, longfunctie- en beeldvormend onderzoek kunnen van belang zijn voor de differentiaaldiagnose; ze zijn echter van beperkte waarde voor de diagnose astma.

Jonge kinderen (< 6 jaar)

Bij jonge kinderen is de diagnose moeilijk te stellen omdat bij kinderen jonger dan 4 jaar longfunctiemeting meestal nog niet uitvoerbaar is. Bij jonge kinderen wordt wel onderscheid gemaakt in piepende uitademing uitsluitend bij virale infecties enerzijds, of bij multiple prikkels, zoals sigarettenrook, allergenen, mist, emoties en inspanning anderzijds. Het zouden vooral de kinderen in de laatste groep zijn die een verhoogd risico hebben op de

ontwikkeling van astma na de leeftijd van 6 jaar. Inmiddels is duidelijk dat het onderscheid tussen viraal piepen en piepen door multipele prikkels meestal in de praktijk niet betrouwbaar kan worden gemaakt, en ook niet stabiel is in de loop der tijd. Er zijn ook geen therapeutische consequenties. De klachten van kinderen met uitsluitend viraal piepen verdwijnen vaak voor de leeftijd van 6 jaar. Vóór deze leeftijd wordt bij frequente en/of ernstige klachten wel een proefbehandeling gegeven met een inhalatiecorticosteroïd, waarbij een suggestieve verbetering van de klachten binnen 3-6 weken de diagnose kan steunen.

Oudere kinderen (> 6 jaar)

Oudere kinderen vertonen meer aanvalsgewijs optredende, kortdurende exacerbaties met expiratoir piepen, (nachtelijk) hoesten en kortademigheid, afgewisseld met vrijwel of geheel klachtenvrije perioden. Naast luchtweginfecties worden de klachten dan ook vaak uitgelokt door eerdergenoemde specifieke prikkels. De meeste kinderen met astma hebben hoestklachten, maar als een schoolgaand kind chronisch hoest zonder te piepen is de kans op astma klein. De aard van de luchtwegklachten kan astma suggereren. De diagnose wordt waarschijnlijker bij astma-achtige symptomen buiten perioden met virale infecties, frequent terugkerende klachten, eczeem, allergische rinitis, aanwijzingen voor allergie, belaste anamnese voor astma of atopie bij gezinsleden en positieve reactie op bronchusverwijdende therapie.

Anamnese. Voor een uitgebreide astma-anamnese zie Tabel 1-2 van Hoofdstuk 1. Het is van belang de aard en het patroon van de klachten uit te vragen. Zijn er uitlokkende factoren? Welke omgevingsfactoren spelen een rol? Zijn er aanwijzingen voor inhalatieallergie of allergische rinitis die mee behandeld moet worden om goede astma controle te krijgen? Indien een kind dat allergisch is voor voedsel bij provocatie reageert met hoesten en benauwdheid moet dit behandeld worden als anafylaxie. Bij een kind met voedselallergie en astma verkleint een betere astmacontrole de kans op anafylaxie. Daarnaast is het van belang om de algehele gezondheidstoestand van het kind goed in kaart te brengen. Dit betreft beperkingen in het dagelijks leven ten gevolge van de klachten, eventuele denkbeelden over de oorzaak van de klachten en de zorgvraag van de ouders en/of het kind en angst voor bijwerkingen van de behandeling. Dit laatste is vooral van belang om uiteindelijk samen met de ouders en het kind een individueel behandelplan op te kunnen stellen en zo zelfmanagement te bevorderen.

Met een gestandaardiseerde anamnese kan de mate van astmacontrole worden bepaald. Daarvoor zijn gevalideerde vragenlijsten beschikbaar, zoals de *Asthma Control Questionnaire* (ACQ) en de *Asthma Control Test* (ACT). De waarde van deze tests voor de

dagelijkse praktijk is niet aangetoond; ze zijn niet bedoeld astma op te sporen. Mogelijke voordelen zijn dat op basis van deze vragenlijsten sneller en gericht ingegaan kan worden op de belangrijkste klachten en dat de mate van klachten op een gestandaardiseerde manier wordt ingeschat.

Lichamelijk onderzoek. In de periode dat er geen astmaklachten zijn is het lichamelijk onderzoek meestal niet afwijkend. Een verlengd, piepend expirium is een kenmerk van luchtwegobstructie. Het kan soms zeer subtiel aanwezig zijn, of alleen hoorbaar bij geforceerd uitademen. Bij ernstige luchtwegobstructie neemt de luchtstroom dusdanig af dat het ademgeruis verzwakt is (*silent chest*); de hyperinflatie dempt het geluid nog verder. Toegenomen voor-achterwaartse diameter van de borstkas ('tonthorax') wijst op *air trapping* (een toegenomen luchtvolume door belemmerde uitademing). Vervorming van de thoraxwand met pseudoharrisonse groeven (insnoering ter plaatse van de aanhechting van het diafragma) past bij langer bestaande ernstige luchtwegobstructie. Dergelijke thoraxvormafwijkingen zijn echter bij astma zeldzaam en wijzen doorgaans op een andere diagnose dan astma.

Chronische heldere rinorroe, neusverstopping met livide verkleuring en zwelling van het neusslijmvlies en een wit horizontaal streepje over de neusrug als gevolg van frequent wrijven over de neus zijn aanwijzingen voor allergische rhinitis. Ook de aanwezigheid van eczeem past bij een atopische constitutie, die de diagnose astma waarschijnlijker maakt.

Aanvullend onderzoek. Er is geen specifieke diagnostische test voor astma. Aanvullend onderzoek kan de diagnose wel ondersteunen of minder waarschijnlijk maken. Beeldvormend onderzoek kan aanwijzingen geven voor andere diagnoses, zoals aangeboren misvormingen van de thorax organen. Allergologisch onderzoek kan de diagnose astma ondersteunen. Bij jonge kinderen verricht men allergologisch onderzoek naar inhalatie allergenen als anamnese of lichamelijk onderzoek aanwijzingen geeft voor allergie. Onder de leeftijd van 4 jaar neemt de kans op een positieve test af; een negatieve test betekent dat de actuele symptomen waarschijnlijk niet door het betreffende allergeen worden veroorzaakt.

Longfunctieonderzoek. Kenmerkend voor astma is variabele luchtwegobstructie. Vanaf de leeftijd van 5-6 jaar kunnen kinderen vaak met succes een spirometrie en flow-volumemeting ondergaan. In een asymptotische periode is de longfunctie vaak normaal. Meting van de longfunctie tijdens een klachtenperiode is informatiever. Een verbetering van de FEV₁ van $\geq 12\%$ of ≥ 200 ml is een criterium voor een positieve reversibiliteitstest, echter

een toename van meer dan 9% van de voorspelde waarde na toediening van 400 tot 800 µg salbutamol via een voorzetkamer kan al suggestief zijn voor de diagnose astma bij kinderen.

Bronchiale hyperreactiviteit (BHR) kan worden gekwantificeerd met een histamine- of methacholineprovocatietest (Hoofdstuk 15). In de praktijk wordt de meting vrijwel niet toegepast; de positief voorspellende waarde is slechts 50% (15 à 20% van de gezonde populatie reageert eveneens op histamine) en de procedure is tijdrovend, belastend en niet zonder risico. De negatief voorspellende waarde is ongeveer 90%. Meerwaarde is er bij twijfel over de diagnose en herkennen van de klacht door de patiënt.

FeNO, gerelateerd aan de mate van eosinofiele luchtwegontsteking, is in de regel verhoogd bij kinderen met onbehandeld allergisch astma. Deze test kan snel en veilig worden uitgevoerd, maar heeft beperkte diagnostische waarde.

Differentiaaldiagnose

De differentiaal diagnose van astma-achtige symptomen is lang en leeftijdsgebonden (Tabel 22-1). Afhankelijk van de aanwezigheid van anamnestiche of fysisch-diagnostische aanwijzingen voor andere aandoeningen dan astma kan aanvullend laboratoriumonderzoek (bloedbeeld, immunoglobulinen, zweettest) en beeldvormend onderzoek (thoraxfoto of CT, bronchoscopie) worden ingezet. Van alle kinderen jonger dan drie jaar maakt 30 tot 40% één of meer perioden door van hoesten en piepen, vaak bij virale luchtweginfecties; 60% van hen heeft op de leeftijd van zes jaar geen symptomen meer. Astmaklachten kunnen, zeker bij tieners, ook veroorzaakt worden door disfunctionele ademhaling en hyperventilatie (zie Hoofdstuk 43). Bij hyperventilatie bestaan vaak specifieke klachten, zoals kortademigheid, duizeligheid, 'sterretjes zien', tintelingen rond de mond of in de handen, een drukkend of stekend gevoel op de borst en neiging tot collaps. De longfunctie is daarbij meestal normaal.

Tabel 22-1. Differentiaaldiagnose van astmasymptomen (recidiverend piepen, dyspnoe en hoesten)

<p>Pulmonaal Hyperventileren, disfunctionele ademhaling Recidiverende virale luchtweginfecties Tuberculose Gestoorde mucociliaire klaring In aanleg nauwe luchtwegen (jonge kinderen, pre- en dysmaturiteit, prenataal meeroken) Cystische fibrose Primaire ciliaire dyskinesie Anatomische afwijking longen of luchtwegen (bv. Tracheo-, bronchomalacie) Immuundeficiëntie Aspiratie vreemd lichaam Resttoestand na ernstige virale infectie (bronchiolitis obliterans) Resttoestand na prematuriteit, beademing (bronchopulmonale dysplasie) Blootstelling aan sigarettenrook</p>
<p>Cardiaal Hartaandoeningen met verhoogde longcirculatie (links-rechtsshunt) of longstuwung Vasculaire malformatie met luchtwegcompressie (bv. vaatring, pulmonary sling) Decompensatio cordis</p>
<p>Gastro-intestinaal Gastro-oesofageale refluxziekte Dysfagie</p>
<p>KNO Microaspiraties bij postnasale drip</p>

Behandeling

Het primaire doel van de behandeling van astma is het bereiken en behouden van astmacontrole. Dit houdt in dat er zo min mogelijk astmasymptomen en exacerbaties zijn, kinderen niet beperkt zijn in hun dagelijks functioneren en dat medicatie in een zo laag mogelijke, effectieve doserings- en toedieningsfrequentie wordt gegeven, met zo min mogelijk bijwerkingen.

De mate waarin een kind zijn astma onder controle heeft, vormt de belangrijkste leidraad voor de behandeling. Monitoring van astmacontrole is dan ook belangrijk. Zowel de manier van monitoren, de frequentie ervan als de behandeling van astma moeten worden afgestemd op de individuele patiënt. Zorg op maat is hierbij het uitgangspunt. De behandeling van astma moet met ouders en/of kind worden afgestemd om uiteindelijk gezamenlijk te komen tot een individueel zorgplan.

De dagelijkse meting van de piekstroom met bepaling van de piekstreamvariatie draagt in de praktijk niet bij aan betere astmacontrole. Ook van dagelijkse FEV₁ meting thuis is niet aangetoond dat daarmee de controle verbetert. De plaats van FeNO -meting bij de astmamonitoring staat nog niet vast; wel is aangetoond dat FeNO monitoring het aantal exacerbaties bij kinderen kan verminderen, vaak met hogere onderhoudsdoses inhalatiesteroïden.

Voorlichting en niet-medicamenteuze behandeling

Naast het geven van informatie en voorlichting over het ziektebeeld en instructies over het gebruik van medicijnen en de toedieningsvorm moet ook zelfmanagement worden ondersteund om tot een succesvolle behandeling te komen. Deze ondersteuning is gericht op de beïnvloeding van het gedrag van ouders en/of kind waardoor zij bewust beslissingen durven te nemen en meer regie krijgen over de behandeling van de ziekte (inclusief het omgaan met de lichamelijke en sociale gevolgen van de ziekte en het zo nodig aanpassen van de leefstijl). Belangrijk hierbij zijn acceptatie van de ziekte, bevorderen van therapietrouw, gezond beweeggedrag, de preventie van obesitas en het verkrijgen en behouden van een goede emotionele balans. Om een volledig individueel zorgplan te kunnen opstellen, moet samen met ouders en/of kind (behandel)doelen worden opgesteld. Ook moet het voor ouders en het kind duidelijk zijn wat te doen bij klachten, dit moet worden vastgelegd in een overzichtelijk actieplan. Voorlichting die van belang is voor een succesvolle behandeling van astma moet worden afgestemd op de individuele patiënt. Hierbij kan gedacht worden aan voorlichting over het reduceren van blootstelling aan klinisch relevante prikkels (bijv. saneren van woning en school, (zie Hoofdstuk 51) en ontraden van (passief) roken.

Medicamenteuze behandeling.

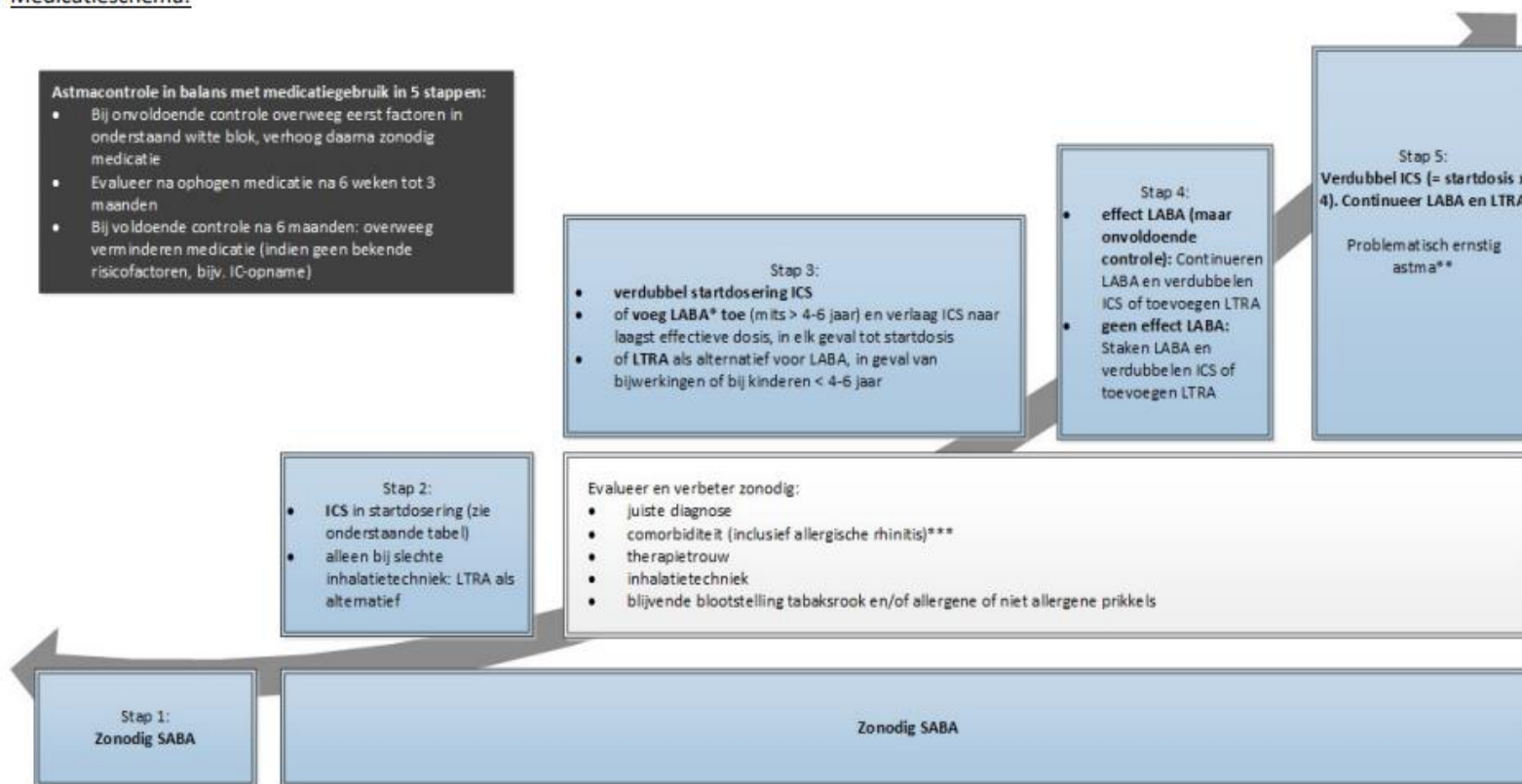
De eerste stap van de behandeling bestaat uit de toepassing van een kortwerkend bèta 2-sympaticomimeticum ten tijde van klachten (Stap 1, Figuur 22-1 ^[OBJ] frequent nodig blijkt te zijn wordt onderhoudsbehandeling toegevoegd met een inhalatiesteroïd (stap 2). Als startdosering wordt voor budesonide geadviseerd 2x daags 200 µg, voor fluticason 2x 125 µgr, Ciclesonide 1 x 160 µgr ^[OBJ] en -extrafijn 2x daags 100 µg. Omdat de depositie bij jonge kinderen geringer is dan bij oudere kinderen, is de dosering onafhankelijk van de leeftijd. Voor elke verdere stap in de medicamenteuze behandeling moet aannemelijk zijn dat onvoldoende controle niet is te wijten aan slechte therapietrouw, verkeerde inhalatietechniek, klinisch relevante allergeen- of rookexpositie of een bijkomende aandoening, zoals

allergische rinitis of hyperventilatie. De medicatie wordt volgens het stappenplan aangepast totdat goede astmacontrole wordt verkregen. Internationaal worden hiervoor de controleniveaus van de *Global Initiative for Asthma* gebruikt (Tabel 22-2). De behandelingsadviezen gelden in principe voor kinderen vanaf 6 jaar. Na aanpassing van medicatie wordt binnen een periode van 6 tot 8 weken de therapietrouw en de inhalatietechniek opnieuw beoordeeld en wordt er gevraagd naar bijwerkingen. Indien de behandeling onvoldoende effect heeft moet de diagnose astma worden heroverwogen. Ook de aanwezigheid van kan belangrijk zijn. In stap 3 wordt eerst de dosis inhalatiesteroïden verdubbeld of, mocht het kind een poederinhalator gebruiken, overgegaan op dosisaerosol met voorzetkamer omdat hierbij de longdepositie verbetert. Als het kind ouder dan 4-6 jaar is, kan ook eerst een LABA worden toegevoegd. Omdat er enige twijfel bestaat over de veiligheid van langwerkende bèta 2-sympathicomimetica is het raadzaam deze als combinatiepreparaat voor te schrijven, dus met een inhalatiesteroïd. Bij kinderen jonger dan 4 à 6 jaar en in geval van bijwerkingen kan in plaats van een langwerkend bèta 2-sympathicomimeticum een leukotriënereceptorantagonist (LTRA) worden voorgeschreven. leukotriënereceptorantagonist (LTRA) worden voorgeschreven. Wanneer astma gedurende 6 of meer maanden goed onder controle is, moet worden overwogen om de behandeling een stap af te bouwen. Sinds 2019 is in de GINA strategie vanwege veiligheidsoverwegingen gekozen voor een andere medicatiekeuze: een combinatiepreparaat (ICS-formoterol) in stap 1 zonodig en in stap 2 als onderhoudsbehandeling ICS en/of zonodig een combinatiepreparaat ICS-formoterol. Vanwege nog onvoldoende bewijs bij kinderen voor deze behandeling is hier in de Nederlandse richtlijn niet voor gekozen. Het kan een overweging zijn bij tieners die onvoldoende therapietrouw zijn, om hiervoor te kiezen.

Bij kinderen jonger dan 6 jaar met niet-ernstig intermitterend piepen uitsluitend bij virale luchtweginfecties hoeft men in principe geen onderhoudsmedicatie voor te schrijven.

Figuur 22-1 stroomdiagram medicamenteuze therapie uit richtlijn astma bij kinderen

Medicatieschema:



* LABA, altijd in een combinatiepreparaat met ICS. Raadpleeg voor de verschillende middelen, registratieleeftijden en label het [Kinderformularium](#).

** : Het voorschrijven van LAMA's en biologicals (zoals omalizumab en mepolizumab) wordt voorbehouden aan een kinderlongarts.

*** comorbiditeit (allergische rhinitis): de werkgroep wijst op de samenhang van allergische neusklachten en bronchiale hyperreactiviteit (common airway concept).

Zie ook evidence reviews [leukotriënenreceptorantagonisten](#), [fijne deeltjes ICS](#), [ICS met klachten](#), bijwerkingen ICS en stap-1-medicatie.

Ernstig astma

Wanneer er ondanks goede therapietrouw en behandeling volgens stap 4 in het stappenplan toch sprake is van onvoldoende controle spreken we van ernstig astma.

Verwijzing naar een kinderlongarts om mee te denken is dan op zijn plaats. Dan wordt de diagnose heroverwogen en de basics opnieuw doorgenomen en zonodig aangepast (comorbiditeit, blootstelling aan prikkels, inhalatietechniek en compliance). Blijft er onvoldoende astmacontrole dan is aanvullende diagnostiek (CT-scan, sputumkweek, bronchoscopie en op indicatie ander onderzoek) op zijn plaats. De volgende behandelingsstap is afhankelijk van eventuele onderliggende problemen of multidisciplinaire behandeling (zie Hoofdstuk 55) of biologicals (zie hoofdstuk 59)

Uitgebreide beschrijving van de diagnostische workup en behandelopties valt buiten het bestek van dit werkboek. Daarvoor wordt verwezen naar expertise centra.

Astma-exacerbatie

Bij een exacerbatie nemen de astmasymptomen toe tot buiten de normale variatiebreedte. Exacerbaties worden vooral uitgelokt door virale bovenste luchtweginfecties en/of blootstelling aan allergenen, weersverandering, emoties en contact met rook en andere irritantia. Een milde exacerbatie reageert op geïnhaleerde bèta 2-sympaticomimetica. Men spreekt van acuut ernstig astma of 'status asthmaticus' bij een ernstige exacerbatie die onvoldoende reageert op herhaalde inhalatie van een bèta 2-sympaticomimeticum (Hoofdstuk 23).

Diagnostiek. Bij het beoordelen van ernst en beloop van een astma-exacerbatie kan een astmascore worden gebruikt (Hoofdstuk 23, Tabel 23-3). Naast de respiratoire symptomen (tachypneu, dyspneu, intrekkingen en gebruik van hulpademhalingspijpen) en bevindingen bij auscultatie (piepende rhonchi, verlengd expirium, verzwakt en vaak ongelijkmatig verdeeld ademgeruis) betreft men bij de beoordeling van de acute situatie de aanwezigheid van hypoxie, vastgesteld met transcutane saturatiemeting. Bewustzijnsverlaging duidt op een ernstige situatie met uitputting of CO₂-stapeling. Bij ernstige bronchusobstructie wordt bij auscultatie geen piepen gehoord en is ook het ademgeruis sterk verminderd (*silent chest*).

In de acute fase kan de longfunctie meestal niet goed worden bepaald, maar in de herstelfase kan daarmee het beloop worden vervolgd. Een thoraxfoto is in de acute fase overbodig. Thoraxfoto's tonen niet zelden atelectasen van middenkwab of lingula, een beeld dat niet verward moet worden met pneumonie; als de bronchusobstructie is opgeheven verdwijnt de atelectase. Een bloedgasmeting bij een status asthmaticus geeft extra informatie

over de ernst van de aanval. Het serum kalium daalt pas na zeer langdurig en frequent vernevelen, of tijdens salbutamol i.v.

Tabel 22-2. Niveau van astmacontrole volgens GINA*

In de laatste vier weken had de patiënt		Goede astmacontrole	Gedeeltelijke astmacontrole	Astma niet onder controle
Meer dan 2x per week overdag klachten van astma	Ja/Nee	Alles nee	1-2 x ja	3-4 x ja
Nachtelijke astma klachten waar hij/zij wakker van werd	Ja/Nee			
Meer dan 2x per week <i>rescue</i> -medicatie nodig	Ja/Nee			
Beperkingen in activiteiten door de astma klachten	Ja/Nee			

<http://www.ginasthma.org/>

Behandeling van exacerbaties

Men spreekt van een astma-aanval of astma-exacerbatie als de luchtwegobstructie snel (meestal binnen enkele uren) toeneemt en de inname van extra medicatie of een bezoek aan huisarts of ziekenhuis nodig is. De term status asthmaticus wordt wel gebruikt voor een ernstige, acute astma-exacerbatie waarbij de gebruikelijke behandeling met luchtwegverwijders en inhalatiesteroïden onvoldoende effect heeft. De belangrijkste elementen bij de behandeling zijn zuurstoftoediening, bronchusverwijdende middelen en systemische corticosteroïden.

Zuurstof. Zuurstoftoediening is nodig als de saturatie tijdens inademing van kamerlucht 94% of lager is.

Bronchusverwijders. Bij de behandeling van matig ernstige en ernstige exacerbaties gebruikt men een bèta 2-sympaticomimeticum, de eerste 2 toedieningen bij voorkeur gecombineerd met een anticholinergicum (ipratripiumbromide). Als geen zuurstoftoediening nodig is, heeft een vernevelaar geen voordeel boven een voorzetkamer. Bij gebruik van een voorzetkamer moet elke puf apart worden toegediend (zie voor instructies ook Hoofdstuk 49 en www.inhalatorgebruik.nl). Wanneer na de eerste dosis binnen 10-15 min een goede verbetering optreedt die tenminste 3 uur aanhoudt, kan de

behandeling thuis worden voortgezet met salbutamolinhalatie elke 3 uur. Een goede follow-up is hierbij belangrijk. Bij onvoldoende verbetering kan dezelfde dosis salbutamol en ipratropium na 20 min worden herhaald; is ook hiervan het effect onvoldoende, dan wordt prednisolon aan de therapie toegevoegd. Dit geldt ook wanneer langer dan 24 à 48 uur elke 3 uur bronchusverwijders moeten worden gegeven. De dosering is 1 à 2 mg/kg prednisolon per dag in 2 doseringen, met een maximum van 40-60 mg/dag, gedurende 3-5 dagen. Bij acuut ernstig astma, en zeker bij een saturatie van 94% of lager, wordt de inhalatie toegediend met zuurstof. De frequentie van toediening wordt bepaald door de ernst van de klinische situatie. Als de patiënt onvoldoende reageert op de gebruikelijke behandeling met vernevelen van bèta 2-sympaticomimetica en systemische corticosteroïden spreekt men van status asthmaticus (Hoofdstuk 23).

Tabel 22-3. Schema astmabehandeling (stap 1-3)

Stap 1	Beta-2-sympaticomimeticum zo nodig bij klachten of preventief, bv. voor inspanning
Stap 2	Inhalatiesteroïd in aanvangsdosering LTRA als alternatief bij slechte inhalatietechniek
Stap 3	Evalueer en verbeter zo nodig blijvende blootstelling aan prikkels, onvoldoende therapietrouw, slechte inhalatietechniek, allergische rinitis Verdubbel startdosis inhalatiesteroïd, evalueer na 6-12 weken OF: Voeg langwerkend bèta 2-sympathicomimeticum toe OF: Voeg LTRA toe

NVK richtlijn Astma bij kinderen

Literatuur

NVK richtlijnen. Astma bij kinderen en acuut astma, opvang in het 1^e uur.

Pijnenburg MW, Fleming L. Advances in understanding and reducing the burden of severe asthma in children. *The Lancet Respiratory Medicine* 2020 DOI:

[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30399-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30399-4)

Raaymakers MJA, Brand PLP, Landstra AM, Brouwer ML, Balemans WAF, Niers LEM, Merkus PJFM, Boehmer ALM, Kluytmans JAJW, De Jongste JC, Pijnenburg MWH, Vaessen-Verbern AAPH. Episodic viral wheeze and multiple-trigger wheeze in preschool children are neither distinct nor constant patterns. A prospective multicenter cohort study in secondary care. *Ped Pulmonology* 2019;54:1439-46

Brand PLP, Baraldi E, Bisgaard, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing

disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Resp J* 2008;32:1096-110.

Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Annual Report update 2022.

Global Initiative for Asthma (GINA) <http://www.ginasthma.org/>

Rottier BL, Janssens HM, Hendriks HH, et al. *Behandeling van astma bij kinderen. 4 controversiële vragen.* Sectie Kinderlongziekten, 2011. www.nvk.nl/Kwaliteit/Richtlijnenenindicatoren/Richtlijnen/BehandelingvanAstma.aspx.

Hoofdstuk 23

STATUS ASTMATICUS

Sanne Hammer, Matthijs de Hoog en Erik-Jonas van der Griendt

Inleiding

Status astmaticus (Severe Acute Asthma (SAA)) is een ernstige en potentieel fatale astma-aanval die niet reageert op de standaardbehandeling met bronchodilatoren en systemische corticosteroiden. Ieder kind met astma heeft een risico op SAA. Risicofactoren voor SAA staan in Tabel 23-1.

Tabel 23-1. Risicofactoren voor ernstige astma-exacerbaties

FACTOR	AANWIJZING
Klachten	Duur symptomen > 7 dagen
Wisselende bronchusobstructie	Sterk wisselende FEV ₁ met reversibiliteit Frequent gebruik van bèta 2-sympathicomimetica
Eerdere astma-exacerbaties	Herhaalde SEH-bezoeken Eerdere PICU opname
Therapieontrouw	Onregelmatig of onvoldoende gebruik van ICS Onjuiste inhalatietechniek
Comorbiditeit	Psychosociale problematiek of psychiatrische aandoening Allergische rinitis
Omgevingsfactoren	Onvoldoende kennis en begrip Taalbarrière Persisterende blootstelling aan prikkels (roken, allergie)

In afgelopen 10 jaar is een toename van aantal opnames van kinderen met SAA, terwijl de prevalentie van astma niet toeneemt. De mortaliteit van astma in Nederland is laag. De mortaliteit wordt vrijwel geheel bepaald door SAA.

De pathofysiologie van SAA berust op drie factoren die bronchusobstructie geven en in ernst kunnen variëren. De eerste is (pre-existente) ontstekingsactiviteit in de luchtwegen; hierbij spelen allergie en (virale) luchtweginfecties een rol. De tweede factor is door contractie van

glad spierweefsel. Beide geven afname van de luchtwegdiameter. De derde factor is het ontstaan van mucuspluggen, die leiden tot wanverhouding tussen ventilatie en perfusie en daardoor tot hypoxemie.

Differentiaal diagnose

Bij kinderen < 1 jaar ontstaat ernstige dyspnoe meestal niet tgv astma. Tabel 23-2 geeft een overzicht van de differentiaal diagnose.

Tabel 23-2. Differentiaaldiagnose van status astmaticus

AANDOENING	KENMERKEN
Bronchiolitis	Bij kinderen tot 2 jaar Crepitaties en expiratoir piepen (wisselend B2 effect)
Pneumonie, empyeem	Tachypneu, hoge koorts Gedempte percussie, asymmetrisch ademgeruis
Pneumothorax	Eenzijdig verminderd ademgeruis, hypersonore percussie
Longoedeem	Bij hartfalen: galopritme, hepatomegalie, wheezing
Aspiratie vreemd lichaam	Anamnese (bv pinda's, blokjes/brokjes), acuut ontstaan
Anafylaxie	Anamnese (meestal door pinda's of noten; let op tijdsverloop)
Anatomische afwijkingen (bv tracheo-of bronchomalacie, vaatring)	Recidiverende pneumonie, soms inspannings intolerantie
Hoge luchtwegobstructie	Stridor
Disfunctionele ademhaling	Dyspneu, pijn op de borst, tintelingen, moeite met inademen
Stembanddysfunctie	Stridor

Anamnese en lichamelijk onderzoek. Het afnemen van korte anamnese, gericht op uitlokkende factoren, duur van symptomen, aard en effect van toegediende medicatie, recente infecties en allergeenblootstelling geeft inzicht in het ontstaan en beloop van de klachten. Bij lichamelijk onderzoek concentreert men zich op beoordeling van de ernst van de exacerbatie, zoals ademarheid, saturatie, pols, bewustzijn. De APLS-structuur wordt gehanteerd. Voor bepalen van de ernst en opvolgen van het beloop van de klachten kan een

astmascore worden gebruikt zoals de aangepaste score van Qureshi gebruikt (Tabel 23-3). Een silent chest wordt gezien als alarmsignaal.

Tabel 23-3: Astma score geadapteerd van Qureshi

Variabele	Score		
	1 punt	2 punten	3 punten
AH-freq/min			
2-3 jaar	≤ 34	35-39	≥ 40
4-5 jaar	≤ 30	31-35	≥ 36
6-12 jaar	≤ 26	27-30	≥ 31
> 12 jaar	≤ 23	24-27	≥ 28
O₂-saturatie (%)	> 95, zonder O ₂	90-95, zonder O ₂ of ≥ 90 met O ₂	< 90 met of zonder extra O ₂
Auscultatie	normaal of eind- expiratoir piepen	expiratoir piepen	in- en expiratoir piepen en/of verminderd AG
Intrekkingen	geen of intercostaal	inter- en subcostaal	inter- en subcostaal, supraclaviculair
Dyspneu	praat in zinnen of brabbelt	praat korte zinnen of korte kreetjes	spreekt enkele woorden of kreunt

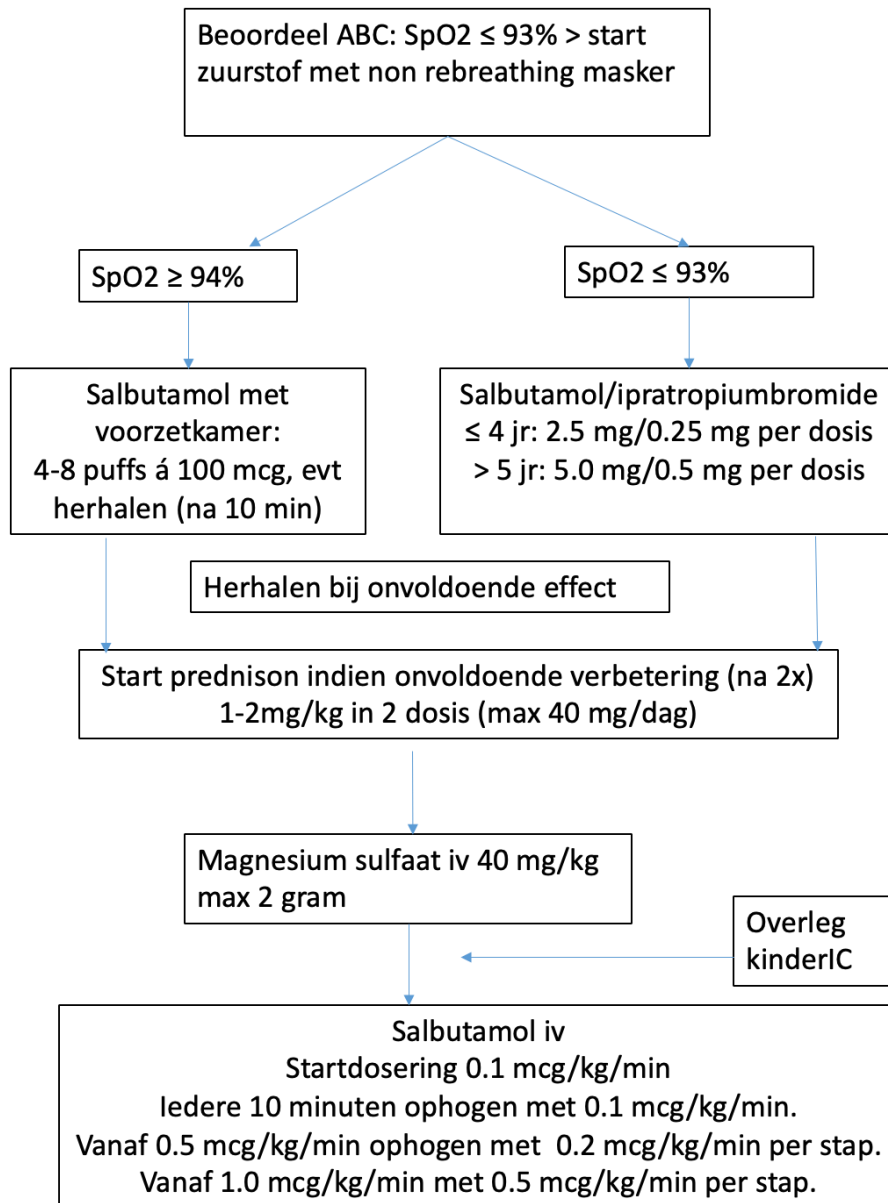
Ernst van de astma aanval			
Astmascore	Mild 5-7	Matig 8-11	Ernstig 12-15

Aanvullend onderzoek. Er is meestal geen indicatie voor het doen van routine-onderzoek zoals bloedonderzoek of longfoto. Bij een longfoto is het onderscheid tussen infiltratieve afwijkingen moeilijk te onderscheiden van atelectatische afwijkingen. Een (capillaire) bloedgasanalyse kan inzicht geven in de ventilatoire compensatie van de patiënt. Bij frequente salbutamol toediening is er een risico voor het ontstaan van hypokaliëmie. Indien langere tijd (> 2uur continue, of gedurende meer dan 6 tot 12uur, ieder uur) verneveling nodig, kan de kaliumspiegel worden gemeten.

Therapie

De initiële behandeling van SAA is gericht op het corrigeren van de hypoxemie, verbetering van luchtwegdoorgankelijkheid en bestrijding van inflammatie. Figuur 23-1 geeft een flow-schema weer voor de behandeling van SAA.

Figuur 23-1 Therapie schema SAA



Zuurstoftoediening: Alle patiënten met zuurstofsaturatie van minder dan 94% en/of ernstige tachy-dyspnoe krijgen extra zuurstof toegediend, start met non-rebreathing masker. De flow moet op 12-15L/min gezet worden. Bij hoge ademarbeid kan optiflow (high flow nasal cannula, eerste 10 kg 2L/kg/min, elke kg extra + 0,5 L/kg/min) worden gebruikt.

Bronchusverwijders: Deze kunnen worden toegediend met leeftijdsadequate voorzetskamer of verneveling. Indien saturatie $\geq 95\%$ en astmascore < 8 dan kan salbutamol geïnhaleerd worden met een voorzetskamer. Dosering van salbutamol is (4 tot) 8 inhalaties van 100 μg , de eerste 2 keren in combinatie met ipratropiumbromide, 4 inhalaties van 20 μg . Elke 10 à 15 min wordt de klinische toestand opnieuw beoordeeld; zo nodig worden de inhalaties herhaald tot het gewenste effect is bereikt.

Bij een matig-ernstige exacerbatie en zuurstofnood wordt salbutamol en ipratropiumbromide toegediend met verneveling. Hierbij wordt verneveld met 100% zuurstof als aandrijfgas, met flow op 8L/min. Indien kind jonger dan 4 jaar is de dosering van salbutamol en ipratropiumbromide respectievelijk 2.5 mg en 0.25 mg. Vanaf 4 jaar is de dosering respectievelijk 5 mg en 0.5 mg. In het eerste uur wordt salbutamol driemaal en ipratropiumbromide minimaal tweemaal toegediend. Bij SAA kan continue verneveld worden. Daarna kan de frequentie uitgebreid worden op geleide van de klachten. De vernevelvloeistof moet minimaal elke 10 minuten worden verversd.

Corticosteroiden: Prednison wordt gestart als blijkt dat tweemaal inhaleren van bronchusverwijders onvoldoende effect heeft, als er extra zuurstofbehoefte bij de patiënt is, en als er risicofactoren zijn voor een ernstig beloop (Tabel 23-1). De dosering is 1-2 mg/kg/dag in 2 dosis (zonder oplaaddosis), met een maximum van 40 mg/dag, gedurende 3-5 dagen. Orale toediening is even effectief als intraveneuze toediening. De gift moet worden herhaald als het middel binnen een half uur na inname wordt uitgespuugd. Tijdens behandeling met systemische steroïden mag inhalatiecorticosteroiden (ICS) gestaakt worden, echter er kan gekozen worden ICS te continueren zodat patiënt zijn/haar dagelijkse routine behoudt.

Magnesiumsulfaat. Bij onvoldoende effect van continue toediening van luchtwegverwijders en als er nauwelijks air entry is kan magnesiumsulfaat (MgSO_4) gegeven worden; er kan overwogen worden om dit eenmaal te herhalen. De dosering is 40 mg/kg, max 2 g, in 15 minuten intraveneus. Een review van de literatuur toont enig voordeel voor magnesiumsulfaat.

Indien bovenstaande therapie onvoldoende effect heeft, dient overlegd te worden met de kinderIC over verder beleid. Intraveneuze salbutamol kan in een algemeen ziekenhuis opgestart worden.

Salbutamol intraveneus: indien onvoldoende verbetering van SAA op ingestelde behandeling (persisterend hoge astmascore >10, na minimaal 3x salbutamol inhalatie en onvoldoende effect van Magnesiumsulfaat) moet salbutamol intraveneus worden toegediend. De startdosering is 0.1 – 0.5 mcg/kg/minuut. Een oplaad van 15 mcg/kg (max 750 mcg) in 10 minuten kan in overleg met de kinder IC worden gegeven. De maximale concentratie van de oplossing is 200 mcg/ml.

In samenspraak met de kinderintensivist kan besloten worden conform lokale afspraken of en tot welke dosering Salbutamol iv in het perifere ziekenhuis kunnen plaatsvinden of dat IC opname noodzakelijk is.

De startdosis dient iedere 10 minuten opgehoogd te worden met stappen van met 0.2 mcg/kg/min per stap, en vanaf 1.0 mcg/kg/min met 0.5 mcg/kg/min per stap. Daarbij is monitoring van hartritme, bloeddruk, serumkaliumconcentratie nodig. Met een normale onderhoudsdosering kalium (1-2 mmol/kg/dag) treedt in het algemeen geen hypokaliemie op. Advies om 1u na start toediening intraveneus salbutamol serum kalium te controleren, en dit vervolgens 2-3 maal per dag te doen. Er wordt vaak een hyperlactatemie en hyperglycemie gezien die geen behandeling behoeft. Als salbutamol intraveneus wordt toegediend, wordt inhalatie van salbutamol gestaakt. Inhalatie van salbutamol dient hervat te worden bij afbouw intraveneus Salbutamol <0,5mcg/kg/min.

Overplaatsing naar de kinder-IC

Bij therapieresistente SAA kan opname op de kinderintensiverecare nodig zijn. Indicaties daarvoor zijn uitputting en dreigende respiratoire insufficiëntie, ernstige dyspneu zonder verbetering na 30 tot 60 min adequate behandeling, een zuurstofsaturatie onder 88% ondanks adequate behandeling inclusief zuurstoftoediening, continue intraveneuze behandeling met salbutamol > 1mcg/kg/min en de noodzaak van beademing.

Beademing van een patiënt met bronchusobstructie is complex. Bij intubatie is ondersteuning door anesthesist of kinderintensivist nodig, bij voorkeur op de OK.

Follow up

Ontslag uit het ziekenhuis is mogelijk als er geen extra zuurstofbehoefte is, als verneveling van salbutamol is omgezet naar inhalatie met voorzetkamer (of ouders thuis een vernevelapparaat kunnen gebruiken en er bekend mee zijn), als patiënt en ouders geïnformeerd en geschoold zijn over astma en het gebruik van medicatie. Bij voorkeur wordt

schriftelijke informatie meegegeven over frequentie en dosering van medicatie, inclusief doseringsschema voor afbouwen van salbutamol. De snelheid van afbouwen is per patiënt verschillend, afhankelijk van klachtenpatroon en de ernst van de exacerbatie. Over het algemeen kan salbutamol in 5-7 dagen worden afgebouwd tot stop. Zie Tabel 23-4 voor een voorbeeldschema. Het is aan te raden het schema per kind op maat te maken, vaste tijden af te spreken en actief aan ouders te benoemen of in de 1^e (evt 2^e) nacht wordt geadviseerd dezelfde frequentie door te zetten. Als het kind niet opknapt conform verwachting en het doseringsschema te kort schiet, is er reden voor contact met de behandelaar. Na opname op de kinder-IC in verband met SAA is follow-up bij kinderlongarts geïndiceerd.

Tabel 23-4 Doseringsschema Salbutamol

Doseringsschema Salbutamol
<ol style="list-style-type: none"> 1. 4 puffs* om de 3 uur gedurende 1 à 2 dagen, 's nachts ja/nee. 2. 2-4 puffs* om de 3 uur, gedurende 1 à 2 dagen, 's nachts ja/nee. 3. 2 puffs* om de 4 uur, 's nachts zo nodig, gedurende 1 à 2 dagen. 4. 2 puffs* om de 6 uur gedurende 1 à 2 dagen. 5. 2 puffs* 2 keer per dag. 6. stop Salbutamol, gebruik 'zo nodig'.
*puff van 100 mcg/dosis

Literatuur

- Boeschoten SA et al. Risk factors for intensive care admission in children with severe acute asthma: a prospective multicenter study; *ERJ Open Re* 2020 Aug (17;6(3):00126-2020
- BTS/SIGN. British guideline on the management of asthma 2019; <https://www.brit-303thoracic.org.uk/quality-improvement/guidelines/asthma/>.
- Turner NM et al. *Advanced Paediatric Life support*, vijfde druk Bohn Stafleu van Loghum 2017
- Cates CJ, Welsh EJ, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma;. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(9)
- S. A. Boeschoten, C. M. P. Buysse, P. J. F. M. Merkus et al. Children with severe acute asthma admitted to Dutch PICUs: a changing landscape; *Pediatric Pulmonology*, vol. 53, no. 7, pp. 857–865, 2018.

Cheuk DK, Chau TC, Lee SL. A meta-analysis on intravenous magnesium sulphate for treating acute asthma; *Arch Dis Child*. 2005;90(1):74-77.

doi:10.1136/adc.2004.050005

Yolanda Ballester, Jimena De Pedro, Nancy Portillo, et al. Pilot Clinical Trial of High-Flow Oxygen Therapy in Children with Asthma in the Emergency Service; *J*

Pediatr 2018;194:204-210

NVK richtlijn astma bij kinderen, 29 sept 2021

Hoofdstuk 24

BOVENSTELUCHTWEGINFECTIES

Veronica van der Land, Rienus Doedens en Walter Balemans

Inleiding

Bovenste luchtweginfecties (BLWI's) zijn de meest voorkomende acute ziekten bij kinderen, ze verstoren regelmatig de dagelijkse bezigheden en nachtrust van kinderen en hun ouders. Symptomen zijn onder andere rinitis, oorpijn, hoesten, keelpijn, heesheid, vergrote lymfeklieren in de hals, verminderde eetlust, huilen, koorts, algehele malaise en slecht slapen. Vaak gaat het om een cluster van klachten te vangen onder de algemene term BLWI, en soms is er duidelijker onderscheid te maken naar een specifiek ziektebeeld zoals bij faryngitis, tonsillitis, laryngitis subglottica, epiglottitis, bacteriële laryngo-tracheo-bronchitis. Het onderscheid tussen bovenste en onderste luchtweginfecties is wat kunstmatig, daar jonge kinderen vaak last hebben van de bovenste en onderste luchtwegen tijdens dezelfde ziekteperiode. Epiglottitis komt sinds de vaccinatie tegen *Haemophilus Influenzae* type B (HiB) veel minder voor, al is er de afgelopen jaren wel een evidente stijging te zien in het aantal invasieve HiB infecties bij jonge kinderen < 5 jaar naar 3,25 per 100.000 kinderen. Kenmerkend zijn het ernstige ziek zijn met snelle verloop van de klachten, hoge koorts, ernstige benauwdheid met inspiratoire stridor, slikklachten en kwijlen, met potentieel fatale afloop. Bacteriële laryngo-tracheo-bronchitis gaat eveneens gepaard met ernstig ziekzijn, koorts, blafhoest, inspiratoire stridor en dyspneu en wordt meestal voorafgegaan door een virale BLWI. Het gaat om een exsudatieve ontsteking van het slijmvlies van de grote luchtwegen met necrose en purulente secreties, in ernstige gevallen kan intubatie en beademing nodig zijn. Laryngitis subglottica wordt besproken in Hoofdstuk 27 van dit werkboek; de ziektebeelden sinusitis, otitis, mastoïditis, lymfadenitis colli, retrofaryngeaal en peritonsillair abces worden buiten beschouwing gelaten, hiervoor zijn de website Kinderinfectieziekten, de SWAB richtlijn en de betreffende NHG Standaarden goede informatiebronnen.

Ouders bezoeken regelmatig de huisarts of kinderarts vanwege bezorgdheid over de ernst of frequentie van het ziek zijn. Vooral in de eerste twee levensjaren, wanneer het immuunsysteem nog bezig is zich te ontwikkelen, maken kinderen jaarlijks gemiddeld 8 tot wel 10 klinisch manifeste virale BLWI's door, de meeste in de herfst- en winterperiode, die elk 7 tot 10 dagen kunnen duren. Ongeveer 50% van de kinderen is hersteld na 10 dagen, maar postviraal hoesten kan nog weken aanhouden. Bij jonge kinderen is ca. elke twee

weken een nieuw virus in de bovenste luchtwegen aantoonbaar. Expositie aan sigarettenrook, crèchebezoek, andere kinderen in het gezin en zwemmen in gechloreerd zwemwater zijn risicofactoren voor een BLWI.

Hoesten is het meest voorkomende symptoom. Aangezien hoestreceptoren zowel in de bovenste luchtwegen (neus, keel, gehoorgang en larynx) als in de lagere luchtwegen voorkomen, kan men op basis van hoesten alleen als symptoom geen onderscheid maken tussen infecties van de bovenste en van de onderste luchtwegen.

Viraal, bacterieel of allergisch. Specifieke ziektebeelden daargelaten (o.a. epiglottitis, mastoiditis), is het onderscheid tussen virale en bacteriële infecties op basis van anamnese en lichamelijk onderzoek meestal niet goed te maken. In veruit de meeste gevallen gaat het om virale infecties, waarbij het rhinovirus de meest voorkomende verwekker is. Bijkomende verschijnselen kunnen exantheem, conjunctivitis, gewrichtsklachten of diarree zijn. De kleur van de neusuitvloed zegt niets over het type verwekker.

Tabel 24-1 geeft een overzicht van de aandoeningen die predisponeren voor bacteriële BLWI's. Snelle, heftige progressie van het klinische beeld of een geprotraheerd verloop pleiten iets meer voor een bacteriële verwekker. Als de temperatuur in tweede instantie opnieuw oploopt, kan dit wijzen op een bacteriële infectie, maar ook op een nieuwe virale infectie.

Bij allergische rinitis ontbreekt de koorts; kenmerkend zijn seizoensgebonden chronische congestie, heldere neusuitvloed, niezen, jeuk in de neus en soms in de ogen en de 'allergische groet'. Daarbij past een positieve huidpriktest of een verhoogde sIgE tegen een of meer inhalatieallergenen. Overigens hebben kinderen met atopie vaker en langduriger last van virale BLWI's. Bij kinderen kan ook niet-allergische chronische rinitis voorkomen, veroorzaakt door hyperreactief neusslijmvlies. Het werkboek Kinderallergologie gaat verder in op de behandeling van allergische rinitis.

Tabel 24-1. Aandoeningen die predisponeren tot bacteriële bovensteluchtweginfecties

PREVALENTIE	AANDOENING
Frequent voorkomend	Adenoïdhypertrofie Downsyndroom
Weinig voorkomend	IgA-deficiëntie IgG-subklassedeficiëntie Antipolysacharide antistofdeficiëntie Cystische fibrose Anatomische afwijkingen (o.a. schisis)
Zeldzaam	Primaire ciliaire dyskinesie Complementdeficiëntie Agammaglobulinemie Hiv-infectie Common variable immune deficiency

Diagnostiek

Vaak zijn anamnese en lichamelijk onderzoek voldoende om de (algemene) diagnose BLWI te stellen. Soms kan het wel nuttig zijn om (beperkte) virale diagnostiek te doen, bijvoorbeeld als een patiënt opgenomen moet worden om de isolatie maatregelen te kunnen bepalen (COVID-19, RSV), als risico inschatting voor een ernstig beloop (RSV o.a. bij kinderen < 2 maanden of prematuren) of als het behandelconsequenties heeft (Influenza A of B behandelen met oseltamivir bij patiënten met een afweerstoornis, neutropenie of een chronische longziekte). Soms is een keelkweek op groep A streptokokken zinvol bij een tonsillitis of faryngitis, bijvoorbeeld bij patiënten met een verhoogd risico op complicaties (o.a. acuut reuma, zie Tabel 24-2), of bij uitbraken van roodvonk. Echter, een kweek kan niet differentiëren tussen dragerschap en ziekte; een stijging van de antistreptolysine O-titer (AST) of anti-DNaseB is dan behulpzaam echter alleen niet direct beschikbaar.

Ook bij een epiglottitis en bacteriële laryngo-tracheo-bronchitis is het zinvol om (virale en bacteriële) kweken af te nemen om het verdere antibiotische beleid richting te kunnen geven. Epiglottitis door HiB (of eigenlijk: een invasieve HiB infectie in bredere zin) is een meldingsplichtige ziekte. Een bacteriële laryngo-tracheo-bronchitis wordt vaak voorafgegaan door een virale infectie, de bacteriële verwekker is vaak een *S. Aureus*.

Zeer frequente, langdurige of ernstig verlopende BLWI's kunnen wijzen op atopie, lokale kno-problematiek, primaire ciliaire dyskinesie, gastro-oesofageale refluxziekte of een immunologisch probleem. In die gevallen kan het raadzaam zijn om verder onderzoek te

doen naar deze onderliggende ziektebeelden. Bepaalde patiëntengroepen, zoals kinderen met syndroom van Down, hebben meer kans op frequente en een ernstiger beloop van BLWI's.

Tabel 24-2. Indicaties voor antibiotische behandeling bij bovensteluchtweginfecties

Altijd
Epiglottitis Bacteriële laryngo-tracheo-bronchitis
(Preventie van) complicaties
Vermoeden van tonsillitis door bètahemolytische streptokokken van groep A Faryngitis/tonsillitis bij ernstig zieke patiënten Faryngitis/tonsillitis ter overweging bij risicofactoren (oa immuun gecompromitteerd, sikkelcelziekte, diabetes mellitus, acuut reuma in de voorgeschiedenis)

Behandeling

De behandeling van een virale BLWI is symptomatisch en ondersteunend. Er zijn slechts weinig goede studies naar het effect van therapie. Op basis van expert opinion kan worden gesteld dat de klachten van pasgeborenen en zuigelingen afnemen door spoelen van de neus met fysiologisch zout (slijmverdunnend effect) en intranasale toediening van xylometazoline (decongestie van het neusslijmvlies). Gezien de mogelijke bijwerkingen van xylometazoline bij kinderen (o.a. tachycardie, neusbloeding, hypertensie), met name < 2 jaar, wordt xylometazoline alleen aangeraden indien fysiologisch zout onvoldoende helpt en er hinder blijft bestaat van neusobstructie, bijvoorbeeld door minder drinken.

Paracetamol kan goed ingezet worden bij koorts en pijnklachten. Er is geen enkel middel met duidelijk bewezen effectiviteit tegen hoesten, terwijl het hoesten juist grote ziektelast geeft voor ouders en kinderen. Een Cochrane review laat mogelijk een klein effect zien van honing op de hoestklachten zonder dat er bijwerkingen optraden, honing kan daarom een overweging zijn bij kinderen ouder dan 1 jaar.

Ook bij een faryngitis of tonsillitis wordt in principe niet gekozen voor antibiotische therapie, uitzonderingen staan beschreven in Tabel 24-2.

Een bacteriële laryngo-tracheo-bronchitis en epiglottitis worden, gezien de bacteriële origine en ernstige ziekteverschijnselen met potentieel fatale afloop, behandeld met intraveneuze

antibiotica. Geadviseerd wordt om de SWAB richtlijn te raadplegen voor het actuele antibiotica advies.

De groep kinderen met recidiverende BLWI's met hierbij een flinke ziektelast (bijvoorbeeld op het gebied van nachtrust, ziekte verzuim etc) zonder dat er een onderliggende aandoening gevonden wordt, is een lastige groep om te begeleiden. Er is geen evidence voor welke ondersteunende therapie dan ook. Leefstijladviezen, waaronder gezonde voeding en staken van rookexpositie, kunnen wel verbetering van de klachten geven. Soms kan het een overweging zijn om toch een proefbehandeling met antibioticaprofylaxe te starten, met wel de voorwaarde om dit ook weer te staken bij onvoldoende effect én een proefstop te doen indien het wat langer goed gaat.

KNO-ingrepen. De rol van kno-ingrepen is beperkt. Een adenotomie is niet zinvol in het voorkómen van BLWI's. Alleen bij kinderen met zeer veel tonsillitiden, namelijk ≥ 7 per jaar, is een (adeno)tonsillectomie zinvol in het reduceren van het aantal episodes en nieuwe klachten. Bij kinderen met 4-6 episodes per jaar moeten de voordelen goed afgewogen worden tegen de nadelen en beperkte winst, en bij <4 episodes per jaar is het in het algemeen af te raden. Het effect van buisjes op otitis media is eveneens beperkt, het zal met name de mate van pijn verminderen, maar niet de kans op een otitis. De richtlijn Ziekten van adenoïd en tonsillen en de richtlijn Otitis Media bij kinderen in de tweede lijn van de Nederlandse vereniging voor KNO artsen heeft een duidelijke keuzehulp gemaakt die gebruikt kan worden om de voor- en nadelen af te wegen samen met ouders en kind.

Literatuur

Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid (SWAB) kinderen, website geraadpleegd op 7-7-2022
LCI Richtlijn Groep A-Streptokokkeninfectie van december 2012

Werkboek Kinderinfectieziekten via <https://werkboeken.nvk.nl/kinderinfectieziekten/>
geraadpleegd op 7-7-2022

Olabisi Oduwole, Ekong E Udoh, Angela Oyo-Ita et al. Honey for acute cough in children.
Cochrane Database Syst Rev 2018 Apr 10;4(4):CD007094. CD007094.pub5.

Martin J Burton, Paul P Glasziou, Lee Yee Chong et al. Tonsillectomy or adenotonsillectomy versus non-surgical treatment for chronic/recurrent acute tonsillitis. *Cochrane Database Syst Rev* . 2014;11:CD001802.

Ziekten van adenoïd en tonsillen. Richtlijndatabase Federatie Medisch Specialisten, op initiatief van Nederlandse Vereniging voor Keel-Neus-Oorheekunde en Heelkunde van

het Hoofd-Halsgebied, 2014.

Aardweg MT van den, Schilder AG, Herkert E, et al. Adenoidectomy for recurrent or chronic nasal symptoms in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD008282.

Kassel JC, King D, Spurling GK. Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(3):CD006821.

Hoofdstuk 25

INFECTIES VAN DE LAGERE LUCHTWEGEN

Ismé de Kleer en Eric de Groot

Inleiding

Ongeveer 7% van de kinderen in Nederland maakt één of meerdere lagere luchtweg infecties (LLWI's) door in de eerste twee levensjaren. LLWI's zijn dan ook verantwoordelijk voor een zeer groot gedeelte van de acute en geplande presentaties in de eerste en tweede lijn. In dit hoofdstuk worden de meest voorkomende en relevante lagere luchtweg infecties besproken: pneumonie, longabces, kinkhoest en recidiverende lagere luchtweginfecties. Bronchiolitis, protracted bronchitis, pleura-empyeem, tuberculose en luchtweginfecties bij CF komen aan bod in respectievelijk Hoofdstuk 26, 42, 28, 29 en 30.

Pneumonie

Pneumonie is een ontsteking van het longparenchym. Men kan verschillende vormen van pneumonie onderscheiden. Een bronchopneumonie (infiltratieve afwijkingen rond de bronchi), lobaire pneumonie (uitgebreidere ontsteking), en gegeneraliseerde pneumonie. Naast bacteriële micro-organismen kan pneumonie ook veroorzaakt worden door virussen en andere micro-organismen (bv *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*). Of door aspiratie van voedsel, vloeistoffen of vreemde voorwerpen (*aspiratiepneumonie*). Welk micro-organisme de meest waarschijnlijke verwekker is, hangt onder meer af van het klinisch beeld (Tabel 25-1), de leeftijd van de patiënt (Tabel 25-2) en de plaats waar de longontsteking is opgelopen, i.e. *community-acquired* (in de normale leefomgeving opgelopen) of *hospital-acquired pneumonia* (in het ziekenhuis opgelopen of nosocomiale longontsteking).

De meest voorkomende pneumonieën bij kinderen worden veroorzaakt door virussen zoals adenovirus en para-influenzavirus of door *Mycoplasma pneumoniae*. Virale pneumonieën genezen spontaan. Infecties met adenovirus kunnen ernstige blijvende longbeschadiging veroorzaken. *Mycoplasma*-infecties komen vooral voor bij kinderen vanaf de basisschoolleeftijd. Andere atypische verwekkers zijn *Chlamydia pneumoniae* en *Legionella pneumophila*. Longontsteking door *Legionella pneumophila* is bij kinderen zeer zeldzaam. De symptomen zijn dezelfde als bij volwassenen; naast hoest, koorts en kortademigheid komen neurologische symptomen voor zoals verwardheid en sufheid.

De voornaamste verwekkers van lobaire pneumonie zijn pneumokokken, Haemophilus influenzae en Moraxella catarrhalis. Menginfecties van bacteriën en virussen komen voor. Bij het gelijktijdig bestaan van een bovenste- en onderste luchtweginfectie kunnen de verwekkers overeenkomen, maar zijn ze doorgaans verschillend. Micro-organismen geïsoleerd uit de bovenste luchtwegen geven dus geen informatie over verwekkers van gelijktijdig bestaande onderste luchtweginfecties. In het geval van nosocomiale pneumonie worden vaak andere verwekkers gevonden zoals Staphylococcus aureus of gramnegatieve micro-organismen zoals Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae of Enterobacter. Deze verwekkers zijn in toenemende mate resistent voor eerstelijnsantibiotica. Aspiratiepneumonie wordt vooral gezien bij kinderen met psychomotorische retardatie of een verlaagd bewustzijn. Het kan zich manifesteren als chemische pneumonitis (steriel) of als infectieuze pneumonie. In dat laatste geval zijn de verwekkers pathogenen uit de mondkeelholte; waarbij grampositieve, gramnegatieve en anaerobe bacteriën betrokken kunnen zijn.

Tabel 25-1. Verschillen tussen lobaire (typische) pneumonie, atypische pneumonie en aspiratiepneumonie

KENMERK	LOBAIR	ATYPISCH	ASPIRATIE
Beloop	Acuut of chronisch	Subacuut of chronisch	Acuut
Voorkomen	Geïsoleerd	Familiair	Na aspiratie
Koorts	Hoog	Subfebriel	Hoog
Afwijkingen bij auscultatie	Gelokaliseerd	Diffuus	Gelokaliseerd of diffuus
Afwijkingen op thoraxfoto	Gelokaliseerd (lobair)	Diffuus	Gelokaliseerd of diffuus
Extrapulmonale symptomen	Afwezig	Frequent (exantheem, rhinitis, conjunctivitis)	Afwezig
Micro-organismen	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i>	<i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , influenzavirus, RSV, adenovirus	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> (anaeroben)

Tabel 25-2. Pneumonie: meest waarschijnlijke verwekker naar leeftijd

MICRO-ORGANISME	0 TOT 2 WEKEN	2 TOT 13 WEKEN	3 MAANDEN TOT 5 JAAR	BOVEN 5 JAAR
Bacteriën	++++	++	++	+
Virussen	+	++++	++	++
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	-	-	+	++++
<i>Chlamydia trachomatis</i>	-	++	-	-
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	-	-	+	+

Klinische verschijnselen. Pneumonie is een klinische diagnose. Kinderen hebben koorts en tachypneu. Verdere symptomen zijn hoesten, soms opgeven van sputum en cyanose. Er bestaat geen sterke relatie tussen symptomen en verwekker, maar kinderen met een lobaire pneumokokkenpneumonie hebben vaak hoge koorts en zijn systemisch ziek. Bij percussie kan een demping worden waargenomen. Bij auscultatie wordt over de aangedane longkwab verminderd ademgeruis gehoord. Soms is verscherpt ademgeruis of bronchiaal ademen hoorbaar, of zijn er crepitaties.

Bij een atypische pneumonie kunnen de bijkomende symptomen een aanwijzing geven over de verwekker. Bij oudere kinderen zijn huidafwijkingen (erythema exsudativum multiforme, syndroom van Stevens-Johnson) suggestief voor infectie met *Mycoplasma pneumoniae*. Etterige conjunctivitis bij een jonge zuigeling past bij infectie met *Chlamydia trachomatis*. Kortademigheid, piepen en waterige rinitis zijn bij een zuigeling suggestief voor infectie met een respiratoir virus.

Diagnostiek. Bij kinderen zonder onderliggende aandoening en met normale weerstand is aanvullende diagnostiek niet nodig. De thoraxfoto valt niet onder de routinediagnostiek, maar kan bij twijfel de diagnose pneumonie bevestigen. Het type afwijkingen op de röntgenfoto laat geen conclusie toe over de aard van de verwekker. De bijdrage van verdere diagnostiek (bloedbeeld, CRP, bezinkingssnelheid, sputumkeek, virologisch onderzoek, BAL) is gering. Bij ernstig zieke kinderen kan een bloedkweek worden ingezet, maar verder levert deze zelden een verwekker op. Vanwege de hoge kolonisatiegraad zijn keelkweek en antigeendetecie van pneumokokken in de urine niet zinvol. Ook is het testen op verwekkers van atypische pneumonie (inclusief *Mycoplasma*) zelden zinvol omdat het geen onderscheid maakt tussen infectie en asymptomatisch dragerschap. Zie voor meer informatie ook

hoofdstuk 17, Microbiologische Diagnostiek. Bij verdenking op een intra-pulmonale massa, anatomische afwijking of corpus alienum kan aanvullend onderzoek (CT, bronchoscope) geïndiceerd zijn.

Therapie. De behandeling is gericht op bestrijding van de vermoedelijke verwekker. De meeste pneumonieën kunnen primair oraal worden behandeld; bij zuigelingen met ernstige pneumonie of pneumonieën met complicaties (necrotiserende pneumonie, longabces of pleuraempyem) begint men met intraveneuze therapie. De antibioticakeuze hangt mede af van de lokale afspraken. Amoxicilline heeft bij kinderen de voorkeur. Infecties met *M. pneumoniae* of *Chlamydia* spp. kunnen worden behandeld met macroliden. Claritromycine en azitromycine hebben de voorkeur boven erytromycine vanwege het bredere werkingsspectrum, de betere tolerantie en de eenvoudiger dosering. Erytromycine wordt nog wel gebruikt bij intraveneuze behandeling. Vanwege de mogelijke betrokkenheid van zowel grampositieve, gramnegatieve als anaerobe bacteriën wordt aspiratiepneumonie behandeld met amoxicilline-clavulaanzuur. In het geval van nosocomiale pneumonie is een bredere therapie aangewezen en kan het beste overlegd worden met de lokale microbioloog. Voor antibioticum adviezen en doseringen verwijzen wij verder naar <https://children.swabid.nl/> en <https://www.kinderformularium.nl/>.

Longabces

Het longabces is een necrotische, met pus gevulde holte, ontstaan door destructie van longweefsel als gevolg van infectie. Abces kan ook in een bestaande holte ontstaan bij congenitale afwijkingen (congenital cystic adenomatoid malformation (CCAM), bronchogene cyste of sekwester). Het ontstaan van longabcessen en necrotiserende pneumonie wordt bevorderd door de aspiratie van geïnfecteerd materiaal en door gestoorde mucociliaire klaring. De verwekkers zijn dan ook vaak anaerobe micro-organismen en een enkele keer *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, schimmels, gisten of mycobacteriën. Bij syndroom van Lemierre ontstaan er abcessen in de long als gevolg van septische embolieën vanuit een KNO-infectie in het halsgebied (*Fusobacterium necrophorum*).

Klinische verschijnselen. De belangrijkste klinische symptomen zijn koorts en malaise, hoestklachten en andere symptomen van pneumonie.

Diagnostiek. Op thoraxfoto of CT-scan wordt een holte met vloeistofspiegel gezien, omgeven door ontstoken longparenchym. Een follow-up met diagnostiek (X-thorax/CT-

thorax) 6-8 weken na de behandeling is geïndiceerd om het bestaan van een pre-existente afwijking dan wel restafwijking vast te leggen.

Therapie. De behandeling van longabcessen bestaat uit langdurige (4 tot 6 weken) antibiotische therapie, aanvankelijk intraveneus. Na hoeveel tijd op orale behandeling kan worden overgegaan, hangt af van de ernst en de snelheid van herstel. Zo mogelijk wordt het antibioticum gekozen op geleide van de kweek van de abcesinhoud; anders bestaat de empirische therapie uit de intraveneuze toediening van clindamycine en ceftriaxon of cefuroxim, gevolgd door orale behandeling met clindamycine of amoxicilline/clavulaanzuur (zie ook <https://children.swabid.nl/>). Bij grotere abcessen moet primaire drainage worden overwogen.

Kinkhoest

Kinkhoest wordt veroorzaakt door de bacterie *Bordetella pertussis*. Een infectie met *Bordetella parapertussis* kan ook een kinkhoestachtige beeld geven maar is over het algemeen wat milder. Transmissie vindt plaats via aerosolen. De bacterie hecht zich aan het trilhaarepithel van de luchtwegen en produceert meerdere lokaal werkende pertussistoxinen. Deze toxinen veroorzaken lokale necrotiserende weefselschade. Kinkhoest is besmettelijk vanaf begin catarrale fase tot 3 weken na start van de hoestaanvallen (paroxismen).

Natuurlijke infectie biedt slechts gedurende 4 tot 12 jaar voldoende immuniteit. Iedereen maakt tijdens zijn leven dan ook 2 à 3 kinkhoestinfecties door, die meestal mild verlopen. In Nederland worden zuigelingen tegen kinkhoest gevaccineerd. De incidentie van kinkhoest neemt niettemin toe; de diagnose moet bij elk langdurig hoestend kind worden overwogen. Kinkhoest is een aangifteplichtige ziekte uit de B-categorie (zie ook RIVM richtlijn <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/kinkhoest>).

Klinische verschijnselen. De incubatietijd is 5 tot 21 dagen. Men onderscheidt de catarrale fase, de paroxismale fase en de convalescentiefase. De catarrale fase duurt 1 tot 2 weken en kenmerkt zich door neusverkoudheid, hoesten en milde temperatuurstijging. Bij zuigelingen kunnen niet-specifieke symptomen zoals voedingsproblemen of slecht groeien op de voorgrond staan.

De paroxismale fase gaat gepaard met heftige droge hoestbuien, eindigend met een gierende inspiratie. Tussen de hoestbuien door zijn er, afgezien van de milde algehele

malaise, geen klachten. Meestal is koorts afwezig. Dit paroxysmale stadium duurt ongeveer twee tot zes weken.

De convalescentiefase kan tot 3 maanden duren. Daarbij gaan de typische hoestbuien over in een losse hoest die nog enkele weken maar zelfs maanden kan aanhouden. De hoest neemt toe bij specifieke prikkels als mist, rook, inspanning en lachen, waardoor in deze fase nogal eens aan astma gedacht wordt.

Infecties bij zuigelingen kunnen zeer ernstig verlopen. Zuigelingen jonger dan 3 maanden kunnen stikken in de hoestbuien; ook kunnen ernstige apneu's voorkomen als enige symptoom, soms leidend tot plotselinge dood. Om de jonge zuigelingen beter te beschermen wordt sinds eind 2019 maternale kinkhoestvaccinatie aangeboden via het Rijksvaccinatieprogramma (zie <https://rijksvaccinatieprogramma.nl/>)

Complicaties. De meest voorkomende complicatie van kinkhoest is secundaire pneumonie. Het hoesten kan conjunctivabloedingen en huidbloedinkjes veroorzaken, vooral in het gelaat. Pneumothorax is zeer zeldzaam. Ook bronchiëctasieën als restschade van gecompliceerde kinkhoestinfecties zijn tegenwoordig zeldzaam.

Diagnostiek. Voor detectie van infectie met B.pertussis is PCR van nasofaryngeaal materiaal het meest gevoelig en aanzienlijk gevoeliger dan kweek. De gevoeligheid van PCR (en kweek) hangt sterk af van de ziekteduur op moment van bemonstering, en ook van leeftijd en vaccinatiestatus. De sensitiviteit is het hoogst (80-100%) in de catarrale fase (als meestal nog niet aan kinkhoest wordt gedacht) maar daalt snel in het paroxysmale stadium. Na meer dan 3 weken ziekte is de gevoeligheid van PCR heel erg laag en begint de antistofrespons op gang te komen. Men kan dan PCR achterwege laten en primair serologie inzetten. Bij kinderen < 1 jaar en ongevaccineerde kinderen <4 jaar is PCR altijd zinvol, ongeacht de ziekteduur, omdat bij hen de bacterie zich langer kan handhaven terwijl de antistof respons bij hen juist pas relatief laat op gang komt.

Therapie. Behandeling met een macrolide is alleen effectief gedurende de catarrale en vroege paroxysmale fase. Mogelijk kan men daarmee besmettelijkheid en ernst of duur van de paroxismen verminderen. Bij voorkeur geeft men azithromycine. Luchtwegverwijdende middelen en corticosteroïden hebben geen plaats in de behandeling. Profylactische behandeling van gezinsleden met azithromycine is zinvol indien er in het gezin van de kinkhoestpatiënt een niet of onvoldoende beschermd zuigeling is jonger dan 1 jaar of indien er in het gezin van de kinkhoestpatiënt een > 34 weken zwangere vrouw is die niet tijdens de zwangerschap tegen kinkhoest is gevaccineerd.

Recidiverende lagere luchtweginfecties

Per definitie is er sprake van recidiverende onderste luchtweginfecties indien er meer dan twee episodes in een jaar optreden of meer dan drie gedurende het leven, onafhankelijk van de leeftijd (zie ook het Werkboek Kinderinfectieziekten). Bij kinderen met een bekend onderliggend ziektebeeld is aanvullend onderzoek niet altijd nodig. Hier volstaat vermijdbare risicofactoren aan te pakken en onderhouds-antibiotica te overwegen. Als dit niet het geval is, is bij kinderen met recidiverende LLWI's onderzoek naar een onderliggende oorzaak aangewezen. Dit om onomkeerbare schade aan de longen te voorkomen of uit te stellen. Het gaat hier om kinderen met systemische aandoeningen zoals CF of PCD, een immuundeficiëntie of aangeboren of verworven anatomische afwijkingen. Het is de kunst deze kinderen van andere groepen te onderscheiden. De rode vlaggen bij anamnese en lichamelijk onderzoek staan vermeld in Tabel 25-3. In Tabel 25-4 staan de meest voorkomende oorzaken van recidiverende LLWI's vermeld.

Tabel 25-3. Rode vlaggen recidiverende LLWI's

BEVINDINGEN	MOGELIJKE ONDERLIGGENDE AANDOENING
ANAMNESTISCH	
SPUR (severe, persistent, unusual, recurrent) infecties	Immuundeficiëntie
Onverklaarde of persisterende respiratoire distress in een a terme neonat	PCD
Slikklachten, verslikken, gemakkelijk spugen	Anatomische afwijking, aspiratie
Opportunistische infecties	Immuundeficiëntie
Chronische BLWI's (rhinosinusitis, otitis media) vanaf de eerste levensmaand	PCD
Chronisch en recidiverende productieve hoest met purulent sputum > 4 weken	Protracted bacterial bronchitis, bronchiëctasieën
Chronisch hoesten, afvallen, vermoeidheid	Tuberculose
Positieve familie anamnese voor ernstige infecties, vroeg overlijden	Immuundeficiëntie
LICHAMELIJK ONDERZOEK	
Failure to thrive, matig groeien	CF

Stinkende rhinorroe en/of otorroe	PCD
Abnormale auscultatie > 8 weken	Bronchiëctasieën, tuberculose
Horlogeglasnagels, trommelstokvingers	Interstitiële longaandoening, chronische longziekte
Lymfadenopathie	Immuundeficiëntie, tuberculose
Nasale poliepen	CF

Tabel 25-5. Oorzaken van recidiverende LLWI's

TYPE AFWIJKING	AANDOENINGEN
Steeds dezelfde locatie	
Intraluminale obstructie	Corpus alienum Endobronchiale tumor Middenkwabsyndroom
Extraluminale compressie	Vergrote lymfklieren (infectie, tumor, sarcoidosis) Vergrote of aberrante vaten
Structurele aangeboren afwijkingen	Bronchogene cyste Longsekwester Cystadenomateuze misvorming Congenitaal lobair emfyseem (Ernstige) tracheobronchomalacie Tracheastenose, bronchusstenose Tracheo-oesofageale fistel
Overig	Bronchiëctasieën Bronchiolitis obliterans Scoliose
Wisselende locatie	
Functionele afwijkingen	Recidiverende aspiratie (psychomotorische retardatie, gastro-oesofageale refluxziekte) Cystische fibrose Primaire ciliaire dyskinesie Onderbehandeld astma ¹ Immunodeficiënties

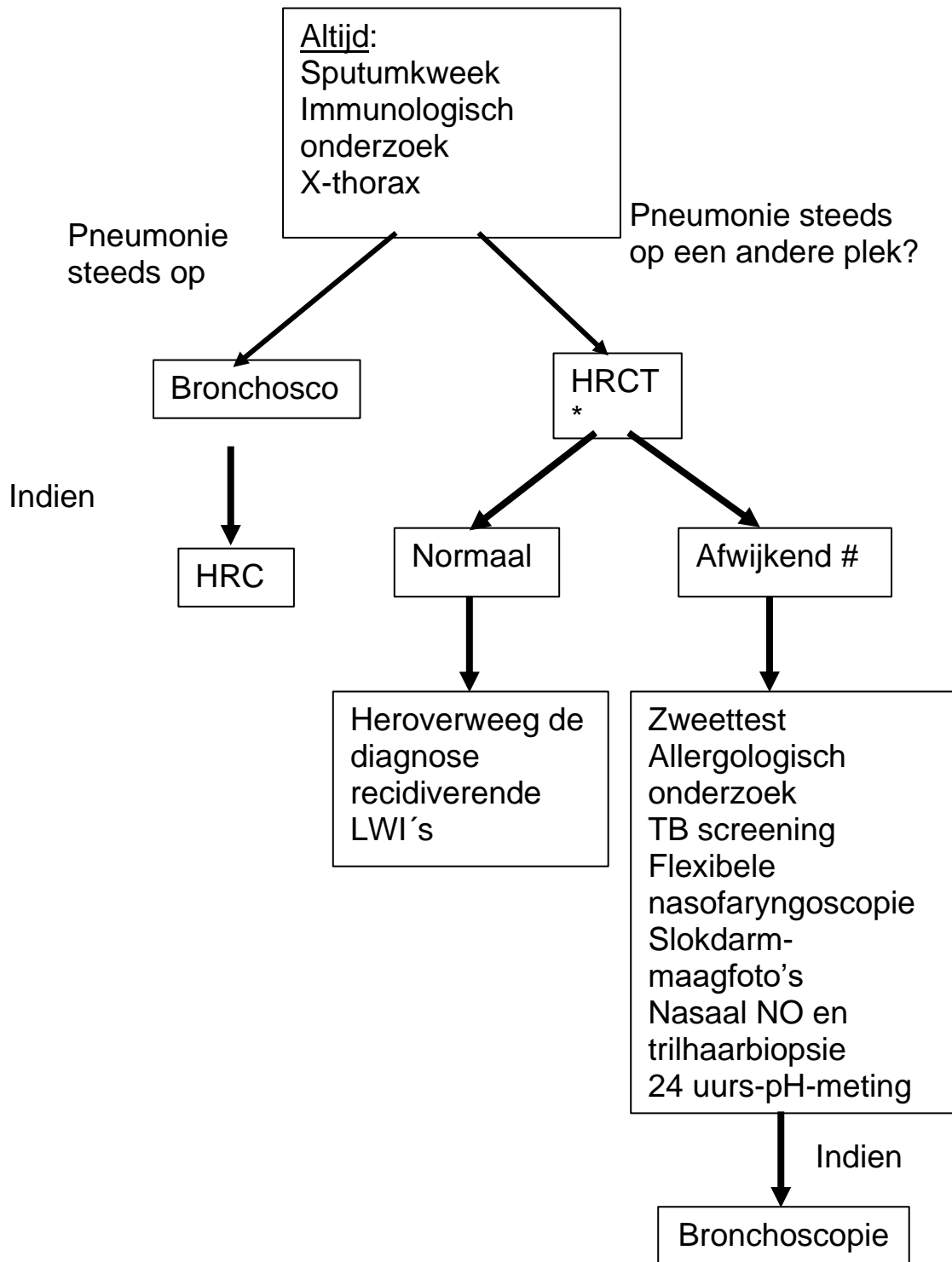
¹: Bij adequate onderhoudsbehandeling is astma zelden of nooit de oorzaak van recidiverende pneumonie.

Diagnostiek. Allereerst moeten aard, lokalisatie en recidiverend karakter van de luchtweginfecties worden geobjectiveerd en vastgelegd. Men zoekt naar anatomische en functionele afwijkingen die het recidiverend optreden van infecties kunnen verklaren. Bij de anamnese vraagt men naar infecties elders in het lichaam als aanwijzing voor afweerstoornissen.

Voor de keuze van aanvullende diagnostiek bij recidiverende pneumonieën moet men weten of deze steeds in hetzelfde gebied optreden of in wisselende longgedeelten. In het eerste geval ligt er meestal een lokale anatomische afwijking aan ten grondslag. Het relevante onderzoek staat vermeld in Figuur 25-1. Aan de hand van anamnese wordt bij voorkeur gericht diagnostiek ingezet. Het verdient aanbeveling tijdig te overleggen met een kinderarts-infectioloog/immunoloog of kinderarts-pulmonoloog (zie ook het Werkboek Kinderinfectieziekten).

Therapie. De behandeling van recidiverende luchtweginfecties wordt bepaald door het onderliggend lijden. Bij recidiverende bacteriële infecties kiest men vaak voor onderhoudsbehandeling met co-trimoxazol. Bij ernstige humorale afweerstoornissen kan behandeling met gammaglobuline noodzakelijk zijn. Sommige anatomische afwijkingen behoeven chirurgische correctie in een gespecialiseerd centrum.

Figuur 25-1. Onderzoek bij recidiverende lagere luchtweginfecties



* Bij verdenking aberrante vaten of pathologische lymfklieren met contrast

Anamnese is leidend in de aanvullende diagnostiek

Literatuur

- Lodha R, Kabra SK, Pandey RM. Antibiotics for community-acquired pneumonia in children. Cochrane Database Syst Rev 4 juni 2013. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004874.pub4>
- Lynch T, Bialy L, Kellner JD, et al. A systematic review on the diagnosis of pediatric bacterial pneumonia: when gold is bronze. PLoS One 2010;5:e11989. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011989>
- Tutor JD. Dysphagia and chronic pulmonary aspiration un children. Pediatrics in Review May 2020, 41 (5) 236-244; DOI: <https://doi.org/10.1542/pir.2018-0124>
- Patratoon-Ho P, Fitzgerald DA. Lung abscess in children. Paediatr Respir Rev 2007;8:77-84. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2006.10.002>
- Izadnegahdar R, Cohen AL, Klugman KP, Qazi SA. Childhood pneumonia in developing countries. Review, Lancet Respir Med 2013; 1: 574–84. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70075-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70075-4)

Hoofdstuk 26

BRONCHIOLITIS

Walter Balemans en Mark Ottink

Inleiding

Bronchiolitis is een vooral bij zuigelingen en jonge kinderen voorkomende acute virale infectie van de kleine luchtwegen (bronchioli). De aandoening wordt gekenmerkt door een acuut ontstekingsbeeld met oedeem, necrose van het bronchusepitheel, toegenomen mucusproductie en bronchusobstructie. In de Nederlandse situatie is bij gehospitaliseerde kinderen RSV de meest voorkomende verwekker (65-70%) en rhinovirus komt op de tweede plaats; andere verwekkers zijn andere bekende luchtwegvirussen.

De meeste infecties doen zich voor tussen oktober en april met jaarlijks een piek in december-januari. De piekincidentie vindt men bij zuigelingen van 2 tot 6 maanden. Sigarettenrook expositie verhoogd de kans op het doormaken van een bronchiolitis (OR 2,5). Bronchiolitis is de meest voorkomende opname-indicatie bij zuigelingen in Engeland en de Verenigde Staten. In Nederland betreft het 1500-2000 kinderen per jaar met een gemiddelde opnameduur van circa 3 tot 5 dagen. Tussen de 5-10% van de opgenomen kinderen heeft intensive care zorg nodig. Wereldwijd is bronchiolitis de op-één-na belangrijkste doodsoorzaak bij zuigelingen in lage inkomen-landen na malaria. In westerse landen is de mortaliteit zeer laag. Risicofactoren voor een ernstig beloop worden opgesomd in Tabel 26-1. RSV-bronchiolitis is in principe spontaan genezend met een ziekte duur van ongeveer 2 weken. De hoestklachten kunnen langer duren.

Tabel 26-1. Risicofactoren voor een ernstiger beloop van bronchiolitis

prematuriteit
jonger dan 4 weken
chronische longaandoening (bijvoorbeeld BPD)
aangeboren hartafwijking
syndroom van Down
anatomische afwijking aan de bovenste of onderste luchtwegen
neuromusculaire ziekte
immuundeficientie (cellulaire afweerstoornissen)

Pathofysiologie. RSV koloniseert het luchtwegepitheel en vermenigvuldigt zich daar, wat gepaard gaat met necrose van het epitheel en destructie van cilia. Hierdoor wordt een ontstekingsrespons uitgelokt met infiltratie van neutrofielen en lymfocyten en oedeem van de submucosa. Daarbij neemt de mucussecretie toe; mucus en afgestoten epitheelcellen vormen dikke pluggen die de bronchioli obstrueren. Dit kan zowel resulteren in *air trapping* als in atelectasevorming; de resulterende wanverhouding tussen ventilatie en perfusie veroorzaakt hypoxemie.

De incubatietijd is 2 tot 5 dagen. Het virus wordt overgedragen via grote druppels, via de handen of via voorwerpen. De *porte d'entrée* is de neus of de ogen, minder vaak de mond. De patiënt is besmettelijk van kort voor het begin van de ziekte tot het moment van klinisch herstel. De differentiaaldiagnose wordt gegeven in Tabel 26-2. De diagnose bronchiolitis wordt gesteld op het typerende klinische beeld.

Tabel 26-2. Differentiaaldiagnose van bronchiolitis

ORGAANSYSTEEM	AANDOENINGEN	FREQUENTIE
Pulmonaal	Episodisch viraal piepen Anatomische afwijkingen Corpus alienum Pseudokroep Pneumonie Kinkhoest Bronchiolitis obliterans (post-infectieus)	vaak zeldzaam zeldzaam vaak vaak incidenteel zeldzaam
Cardiaal	Congenitale hartafwijkingen Hartfalen (bijv. acute virale myocarditis) Ritmestoornis (langdurige SVT)	zeldzaam zeldzaam zeldzaam
Systemisch	Systemische infectie/Sepsis Intoxicatie Inhalatie chemicaliën	incidenteel zeldzaam zeldzaam
Gastro-intestinaal	Aspiratie voeding Trachea-oesofageale fistel	incidenteel zeldzaam

Klinische verschijnselen

Het klinisch beeld wordt gekenmerkt door rinorroe, hoesten, tachypneu en dyspneu met intrekkingen en wisselende temperatuurverhoging. Keelpijn, heesheid en oorpijn treden vaak op, evenals voedingsproblemen. Bij auscultatie vindt men vaak een verlengd expirium met expiratoire rhonchi of fijne crepitaties. Centrale apneus kunnen een presenterend symptoom zijn, nog voor de hoestklachten beginnen. Dit is niet typisch voor een bepaald virus. Risicofactoren voor apneus zijn een leeftijd onder 2 maanden, prematuriteit met eerdere apneus na de geboorte en onderliggende neurologische problemen, vooral hypotonie.

Tabel 26-3. Opname-indicaties bij bronchiolitis

Onrust, sufheid
Verhoogde ademarbeid
Apneus
Persisterende lage saturatie <93% (hiervoor is geen strikt afkappunt te definiëren)
Dehydratie of onvoldoende drinken voeding
Risicofactoren op een ernstig beloop (zie Tabel 26.1)

Diagnostiek

De diagnose bronchiolitis kan op basis van anamnese en klinisch beeld worden gesteld. Het onderscheid tussen bronchiolitis en een eerste periode van episodisch viraal piepen ('peuterastma') bij kinderen tussen de 1 en 2 jaar kan lastig zijn. Doorgaans wordt de bronchusverwijdende respons van salbutamol als diagnosticum gebruikt. Bij alle kinderen is saturatiemeting nodig en bij kinderen met risicofactoren ook apneumonitoring.

Bij verdenking op een bronchiolitis is in principe geen aanvullend onderzoek nodig. Bij twijfel over de diagnose of verdenking op complicaties kan aanvullende diagnostiek worden overwogen. Een thoraxfoto is alleen zinvol bij onduidelijkheid of twijfel over de diagnose en bij een abnormaal beloop. Bij bronchiolitis kunnen infiltratieve afwijkingen en atelectase zichtbaar zijn en differentieert dit niet van een bacterieel superinfect. Een bacteriële superinfectie bij kinderen met bronchiolitis buiten de intensive care afdeling komt niet vaak voor.

Virusdiagnostiek, zoals virale antigeen detectie (relatief laag sensitief) en virale PCR diagnostiek (hoog sensitief) worden wel eens gebruikt om kinderen in cohort te kunnen verplegen, maar cohortering alleen op basis van het klinische beeld met strikte contact isolatie wordt ook wel succesvol toegepast.

Complicaties

De belangrijkste complicatie van bronchiolitis is respiratoire insufficiëntie. Alarmsignalen voor dreigende respiratoire insufficiëntie zijn ernstige tachypneu, dyspneu of tekenen van uitputting, onvoldoende saturatie ondanks low flow zuurstoftoediening, (arteriële zuurstofsaturatie (S_aO_2) minder dan 93%) en dalende capillaire pH (onder 7,30) met respiratoire acidose (PCO_2 ; boven 7 kPa of 53 mm Hg). Verschillende dyspneuscores worden in de literatuur genoemd om de ernst vast te stellen. De meerwaarde van dergelijke scores is echter niet goed aangetoond. Monitoring van de Pediatric Early Warning Scale (PEWS), zuurstofsaturatie en ademhalingsfrequentie is op de Nederlandse kinderafdelingen inmiddels goed geïmplementeerd.

Apneus kunnen gezien worden als complicatie. Ze doen zich vaak vroeg in het ziektebeeld voor (zie onder *klinische verschijnselen*).

Andere (zeldzame) complicaties van bronchiolitis zijn inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH). Dit treedt vooral op bij ernstig zieke kinderen: monitor de diurese en doe eventueel onderzoek van serum- en urine Natrium bij lage urineproductie.

Tot slot is bacteriële superinfectie een complicatie die zeldzaam is en waar je op verdacht moet zijn bij persisterende koorts. Op de intensive care kan uit de endotracheale tube sputum worden gekweekt.

Therapie

Tot op heden is er geen therapeutische optie die het beloop van bronchiolitis wezenlijk verandert. De behandeling is dus ondersteunend en gericht op comfort, behouden van goede hydratatie- en voedingstoestand en ondersteuning van de ademhaling.

Zuurstoftherapie is een veel voorkomende reden van ziekenhuisopname. Er zijn geen evidence based saturatie afkapwaarden om te starten met O_2 suppletie. In de opnamefase van benauwdheid en verhoogde ademarheid zal die grens hoger liggen (ons voorstel $\leq 92\%$) dan in de ontslagfase (ons voorstel $< 90\%$). Het verlagen van de saturatiegrens naar 90% bij een kind die herstellende is verkort de opnameduur.

Het toedienen van verwarmde en bevochtigde zuurstof met *hoge flow* (High Flow Nasal Canula Therapy) heeft een positief effect op de ademarheid en wordt meestal zeer goed verdragen. Er zijn aanwijzingen dat de kans op therapiefalen op de gewone afdeling wordt verkleind door het gebruik van High Flow, maar de evidence is op dit moment onvoldoende om dit als routine therapie te adviseren.

Behandeling met salbutamol (via voorzetkamer of verneveling) wordt op basis van een

Cochrane review ontraden bij kinderen onder de 1 jaar (geen effect op dyspneuscores, zuurstofbehoefte en opnameduur). Bij twijfel over de diagnose bronchiolitis of viraal piepen kan proefbehandeling wel een plaats hebben. Over vernevelen met epinefrine bestaat nog controverse in de literatuur, wij adviseren deze behandeling niet.

Vernevelen met hypertoon zout lijkt niet beter dan vernevelen met fysiologisch zout (grote Nederlandse trial). Omdat er controverse is in de literatuur of dit meerwaarde heeft (het zou de opnameduur verkorten) wordt het niet als routine therapie geadviseerd, maar wordt ook niet afgewezen.

Systemische steroïden, inhalatie steroïden en antibiotica worden afgeraden, deze zijn bewezen niet effectief.

Tabel 26-4. Ondersteunende therapie bij bronchiolitis

OXYGENATIE EN ADEMHALING	
Low flow neusbriil (1-2 l flow)	bij dyspneu en sat <93% (geen evidence based grenswaarde!)
Non-rebreathing mask (10-15 l flow)	bij sat < 90% (ondanks low-flow)
High Flow (2 l/kg flow, verwarmd en bevochtigd)	bij ernstige dyspneu en sat <93%
HYDRATIE EN VOEDING	
Sondevoeding	bij onvoldoende eigen intake en uitputting
Intraveneus vocht	bij dreigende resp insufficiëntie
COMFORT EN PIJN	
Neustoilet	met NaCl 0,9%, evt. xylomethazoline (0,025-0,05%, 3x daags, maximaal 7 dagen)
Paracetamol	vanwege koorts en keel-/oorpijn (60-75 mg/kg/dag in 3-4x daags)

Bij tekenen van dreigende respiratoire insufficiëntie kan bewaking op de intensive care nodig zijn. Er is toenemend bewijs dat het ondersteunen van de ademhaling met non-invasieve technieken op de intensive care (CPAP, BiPAP, en non-invasieve beademing) het beloop gunstig beïnvloedt ten opzichte van klassieke endotracheale beademing. Goede afspraken met de lokale intensive care over tijdig en veilig transport maken het mogelijk om niet zondermeer ieder kind met (dreigende) respiratoire insufficiëntie endotracheaal te beademen. In sommige regio's wordt transport naar de kinder intensive care op indicatie succesvol met High Flow gedaan.

Post bronchiolitis piepen

Ongeveer 20-40% van de kinderen met een bewezen RSV bronchiolitis heeft last van recidiverend piepen in de periode na de opname. Behandeling met inhalatiecorticosteroiden of een leukotriënen receptor antagonist heeft geen invloed op dit beloop. Preventieve behandeling met Palivizumab ® bij laat-prematuuren (geboren bij 32-35 weken) in Nederland halveerde de kans op recidiverend piepen (NNT 10). De associatie tussen een doorgemaakte bronchiolitis en het ontwikkelen van episodisch viraal piepen is sterk, maar deze associatie dooft uit richting de schoolleeftijd.

Preventie

Er is nog geen regulier RSV-vaccin beschikbaar. Trials met vaccins bij zwangeren - naar analogie van kinkhoestvaccinatie in de zwangerschap - zijn veelbelovend. Maandelijks immunoprofylaxe met een monoclonaal antilichaam (palivizumab) wordt geadviseerd voor kinderen die zijn geboren bij een zwangerschapsduur onder de 32 weken en met een aangeboren hartafwijking (zie Tabel 26-5) In 2021 is het standpunt Passieve Immunoprofylaxe met Palivizumab herzien. Voor kinderen tussen 30 en 32 weken dienen risicofactoren meegewogen te worden Palivizumab profylaxe reduceert het aantal met RSV samenhangende ziekenhuisopnamen. Hoe korter de zwangerschapsduur, hoe groter het effect.

Op grond van bijzondere kenmerken van een individuele patiënt kan bij de verzekeraar een verzoek worden gedaan voor vergoeding buiten het standaard indicatiegebied.

Tabel 26-5 Indicaties RSV-profylaxe met Palivizumab

EERSTE LEVENSJAAR	
Ex-prematuren geboren < 30 0/7 wk,	met een kalenderleeftijd < 6 mnd bij de start van RSV seizoen.
Prematuren met BPD (28 dagen > 21% Fi O2)	die de 6 maanden voorafgaande aan de start van RSV seizoen behandeld zijn
Kinderen met een hemodynamisch significante Congenitale Hart Afwijking (CHD)	
OVERWEGEN	
Zuigelingen met een ernstig beloop van (zeldzamere) onderliggende longaandoeningen	b.v. ernstige longhypoplasie, congenitale hernia diafragmatica met veel symptomen (o.a. pulmonale hypertensie, groot defect), interstitiele longziekten, ernstig beloop van CF) , ernstige immunodeficiëntie *
SHARED DECISION	
gezonde prematuur, geboren tussen 30 en 32 0/7 weken oud en < 6 maanden	Passieve immunisatie mogelijk minder bijdragend maar kan wel zinvol zijn. Hiervoor geldt het ADVIES** zoals hieronder omschreven.
TWEEDE LEVENSJAAR	
Ex-prematuren met BPD	die de 6 maanden voorafgaande aan de start van RSV seizoen behandeld zijn
Kinderen met een hemodynamisch significante CHD hebben.	in principe GEEN indicatie. De behandelend arts kan wel een uitzondering maken op individuele basis

*Voor veel (zeldzamere) aandoeningen ontbreekt goed onderzoek over effectiviteit en/of NNT. Daarom lijkt het rationeel om een indicatiestelling te baseren op de kliniek en voorgeschiedenis van het kind, in combinatie met de inschatting van behandelend arts (c.q. expert opinion). De groep is gekozen om niet bij ieder kind in deze groep standaard Palivizumab te geven maar voor elk kind afzonderlijk in te schatten of er een indicatie bestaat.

** ADVIES: Er blijft een vooral de prematuren tussen 30 0/7 en 32 0/7 weken, waarbij er op individuele basis ingeschat moet worden of de patiënt baat zou kunnen hebben bij de

toediening van Palivizumab, waarbij dit dus ook in samenspraak met ouders dient te gebeuren (shared decision making). Hierbij kunnen een aantal extra risicofactoren meegenomen zoals: leeftijd, siblings, algehele conditie, maternaal astma, passief roken en crèche bezoek. Uit de literatuur komt wel duidelijk naar voren dat hoe korter de zwangerschapsduur hoe meer effectief Palivizumab is in het voorkomen van ernstige RSV-infecties en daarmee ook het voorkomen van ziekenhuisopnames.

N.B. Er is een aparte richtlijn voor de kinderen met het syndroom van Down. Voor kinderen met syndroom van Down wordt naar deze richtlijn verwezen.

Dosering en toediening: hiervoor verwijzen wij naar het Kinderformularium.

(met dank aan Louis Bont voor commentaren en correcties)

Literatuur

Do's en don'ts bij de behandeling van bronchiolitis. Van den Berg E, Bont L, Praktische
Pediatrie dec 2017

[A Randomized Trial of High-Flow Oxygen Therapy in Infants with Bronchiolitis.](#)

Franklin D, et al. N Engl J Med. 2018

Richtlijn High flow bij kinderen op de algemene kinderafdeling en de spoedeisende hulp.
NVK 2020

Bronchodilators for bronchiolitis.

Gadomski AM, Scribani MB. Gadomski AM, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jun
17;2014(6)

Efficacy of salbutamol in the treatment of infants with bronchiolitis: A meta-analysis of 13
studies.

Cai Z, Lin Y, Liang J. Cai Z, et al. Medicine (Baltimore). 2020 Jan;99(4)

Antibiotics for persistent cough or wheeze following acute bronchiolitis in children.

McCallum GB, Plumb EJ, Morris PS, Chang AB. McCallum GB, et al. Cochrane Database
Syst Rev. 2017 Aug 22;8(8)

Co-infections in children hospitalised for bronchiolitis: role of roomsharing. Jolita Bekhof
Joline Bakker, Roelien Reimink, Mirjam Wessels, Veerle Langenhorst, Paul L P
Brand, Gijs J H M Ruijs

J Clin Med Res. 2013 Dec;5(6):426-31

Oxygen saturation targets in infants with bronchiolitis (BIDS): a double-blind, randomised,

equivalence trial. Cunningham S, et al. Lancet. 2015 Sept; 12;386(9998):1041-8.

Infants with artificially elevated pulse oximetry levels less likely to be hospitalised during an episode of mild to moderate bronchiolitis. David King, Rebecca Amy Dicks, Ian D Wacogne

Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2016 Jun;101(3):162-3

Mechanical ventilation drives inflammation in severe viral bronchiolitis. Marije P Hennis, Adrianus J van Vught, Mark Brabander, Frank Brus, Nicolaas J Jansen, Louis J Bont
PLoS One 2013 Dec 11;8(12)

Leukotriene inhibitors for bronchiolitis in infants and young children.

Fang Liu , Jing Ouyang, Atul N Sharma, Songqing Liu, Bo Yang, Wei Xiong, Rufu Xu
Cochrane Database Syst Rev. 2015 Mar 16;(3)

The effect of 3% and 6% hypertonic saline in viral bronchiolitis: a randomised controlled trial.

Teunissen J, Hochs AH, Vaessen-Verberne A, Boehmer AL, Smeets CC, Brackel H, van Gent R, Wesseling J, Logtens-Stevens D, de Moor R, Rosias PP, Potgieter S, Faber MR, Hendriks HJ, Janssen-Heijnen ML, Loza BF. Eur Respir J. 2014 Oct;44(4):913-21

Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants

Linjie Zhang, Raúl A Mendoza-Sassi, Claire Wainwright, Terry P Klassen
Cochrane Database Syst Rev. 2017 Dec 21;12(12)

Viral bronchiolitis. Todd A Florin, Amy C Plint, Joseph J Zorc

Lancet 2017; 389: 211–24

Standpunt Passieve immunoprofylaxe met Palivizumab Versie februari 2022 NVK.nl

Hoofdstuk 27

LARYNGITIS SUBGLOTTICA

Han Hendriks en Ellen Croonen

Inleiding

Laryngitis subglottica (pseudocroup, valse kroep), is een veelvoorkomende virale infectie van de bovenste luchtweg met obstructie ter hoogte van het subglottische gebied. Het kenmerkt zich door een karakteristieke blafhoest, heesheid en een inspiratoire stridor. Vaak wordt het ziektebeeld voorafgegaan door aspecifieke symptomen als hoesten, rhinorroe en lichte koorts. Als ook de tracheobronchiale luchtweg betrokken is spreekt men van laryngotracheobronchitis.

Laryngitis subglottica is de meest voorkomende vorm van luchtwegobstructie bij kinderen van zes maanden tot zes jaar oud, waarbij de piekincidentie ligt tussen het eerste en tweede levensjaar. De incidentie van laryngitis subglottica onder kinderen jonger dan zes jaar is ongeveer 30 per 1000 per jaar. Jongens zijn vaker aangedaan dan meisjes. De laryngeale obstructie verdwijnt in 60% en 75% van de kinderen respectievelijk binnen 48 en 72 uur. Minder dan 5% van de kinderen moet worden opgenomen in het ziekenhuis. Bij slechts 1-3% van de opgenomen kinderen is er noodzaak tot intubatie. Overlijden door respiratoir falen is zeer zeldzaam (<0,5% van alle geïntubeerde kinderen). In sommige kinderen, met name jongens, is laryngitis subglottica een recurrenente ziekte welke minder wordt bij het ouder worden.

De aandoening kan het hele jaar voorkomen, maar presenteert zich met name in het najaar en de wintermaanden. De belangrijkste verwekkers zijn para-influenzavirus en rhinovirus, gevolgd door enterovirussen, RSV, influenza A virus, coronavirus, adenovirus, bocavirus en metapneumovirus. Co-infecties met meerdere verwekkers zijn niet ongewoon.

Klinische verschijnselen

De term 'kroep' verwijst naar een klinisch syndroom, gekenmerkt door een karakteristieke blafhoest, heesheid en een inspiratoire stridor. Andere begeleidende verschijnselen zijn veelal tachypnoe, intrekkingen en neusvleugelen. Als de tracheobronchiale luchtweg ook betrokken is kan er tevens sprake zijn van een expiratoire component, zoals een verlengd

en/of piepend expirium. Vaak wordt het ziektebeeld 1-2 dagen voorafgegaan door aspecifieke symptomen zoals hoesten, rhinorroe, keelpijn en lichte koorts.

Klinische kenmerken van een ernstige luchtwegobstructie zijn bleekheid, lethargie, ernstige intrekkingen, rusteloosheid, angst en/of tachycardie. Aanwezigheid van cyanose indiceert een zeer ernstige obstructie.

De klachten worden erger in de nacht, wat kan worden verklaard door het cyclische beloop van fysiologische processen (met name veranderingen in cortisol levels).

Diagnostiek

Laryngitis subglottica is een klinische diagnose; laboratoriumonderzoek of beeldvormende diagnostiek is niet nodig. Gezien het risico op hypoxemie is het meten van saturatie wel noodzakelijk. De ernst van de aandoening wordt primair ingeschat op basis van het klinische beeld. Daarbij let men zowel op de mate van ademerbeid, de effectiviteit van de ademhaling als op dreigende uitputting. Bij de beoordeling wordt gebruik gemaakt van de goed gevalideerde pseudocroupscore van Westley (Tabel 27-1).

Tabel 27-1. Westleyscore¹

KENMERK	AANTAL PUNTEN PER KENMERK					
	0	1	2	3	4	5
Intrekkingen	Geen	Mild	Matig	Ernstig		
Stridor	Geen	Met stethoscoop en/of bij opwinding	Zonder stethoscoop en/of in rust			
Cyanose (SpO2 < 92%)	Geen				Bij opwinding	In rust
Bewustzijn	Normaal					Verminderd
Ademgeruis	Normaal	Afgenomen	Sterk afgenomen			

¹: Interpretatie: 0-2: mild; 3-5: matig ernstig; 6-11: ernstig; 12-17: dreigend respiratoir falen.

In geval van recurrente episoden, atypische leeftijd van presentatie (ouder dan 6 jaar) en/of atypisch beloop moet differentiaal diagnostisch ook worden gedacht aan andere oorzaken van (acute) hoge luchtwegobstructie (Tabel 27-2). Hier dient, in de acute fase dan wel in een rustig stadium, naar te worden gehandeld ten aanzien van eventueel aanvullend onderzoek en behandeling.

Tabel 27-2. Differentiaaldiagnose van stridor

INCIDENTIE	AANDOENING
Frequent Infectieus	Pseudocroup Virale laryngotracheobronchitis
Minder frequent Verworven	Aspiratie corpus alienum (vaste voeding)
Zeldzaam Infectieus	Epiglottitis Bacteriële tracheïtis Retro-/parafaryngeaal abces
Allergisch	Angioneurotisch oedeem (Quincke oedeem)
Congenitaal	Laryngo- en/of tracheomalacie Larynxfissuur Stembandparese of -paralyse Larynxweb of -atresie Sacculaire cyste Subglottische stenose Hemangioom Externe compressie (o.a. schildklier, lymfoom, vaatring)
Verworven	Stembandparese of -paralyse Papillomatosis Subglottisch oedeem/stenose Tracheastenose Inhalatietrauma
Zeer zeldzaam Infectieus	Difterie
Congenitaal	Complete kraakbeenringen
Verworven	Neoplasmata

Behandeling

Laryngitis subglottica is veelal een mild en zelf limiterend ziektebeeld welke geen specifieke interventie noodzaakt. Afhankelijk van de mate van laryngeale obstructie, en daarmee de kliniek van het kind, kan behandeling genoodzaakt zijn.

De behandeling is tweeledig. Ten eerste probeert men het kind zo rustig en comfortabel mogelijk te houden. Minder ademerarbeid zorgt voor minder turbulente flow en daarmee een lagere luchtwegweerstand. Daartoe laat men het kind tijdens onderzoek en behandeling laagdrempelig op de schoot van de ouders zitten, rechtop en met geruststelling.

Ten tweede streeft men naar vermindering van het oedeem door het remmen van de ontsteking of het bevorderen van vasoconstrictie in het aangedane gebied (Tabel 27-3). Indien ondanks behandeling sprake is van aanhoudend hoge Westleyscore van ≥ 11 , dreigende respiratoire insufficiëntie, persisterend lage saturaties ($<95\%$), hoge zuurstofbehoefte, noodzaak tot $\geq 2x$ vernevelen met adrenaline en/of een verlaagd bewustzijn/uitputting wordt geadviseerd te overleggen met de kinderintensivist.

Tabel 27-3. Behandeling van laryngitis subglottica volgens Westleyscore

Score ≤ 5 (mild - matig)
<ul style="list-style-type: none">➤ Dexamethasondrank 0,15-0,6 mg/kg (maximaal 15 mg) in 1x➤ Afhankelijk van effect en thuissituatie: naar huis of minimaal 2 uur observatie
Score ≥ 6 (ernstig - dreigend respiratoir falen)
<ul style="list-style-type: none">➤ Rustige omgeving, minimale interventie (invasieve diagnostiek en behandeling trachten te vermijden)➤ Dexamethasondrank 0,6 mg/kg (maximaal 15 mg) in 1x➤ (eventueel vervangen door verneveling van budesonide 2 mg) Bij dreigende respiratoire insufficiëntie: verneveling van epinefrine 5 mg 1:1000➤ Overweeg bij $\text{SaO}_2 < 95\%$ extra zuurstoftoediening (tenzij agitatie daardoor toeneemt, dan eventueel alleen zuurstofslang bij neus en mond houden)➤ Minimaal 2 uur observatie en kliniek vervolgen middels Westleyscore

Zuurstof. Kinderen met het klinische beeld van laryngitis subglottica moeten bij dyspneu en/of lage saturatie continu (bevochtigde) zuurstof toegediend krijgen via een

gezichtsmasker. Daarbij wordt de O₂-saturatie (SaO₂) vervolgd om geïnformeerd te zijn over de ernst van de obstructie en de reactie op de therapie. Door toediening van te veel zuurstof kan hypoventilatie echter worden gemaskeerd. Daarom wordt zo mogelijk bij tussenpozen ook de SaO₂ bij het ademen van kamerlucht gecontroleerd.

Corticosteroiden. Corticosteroiden hebben een gunstig effect op het klinisch beloop bij milde tot ernstige laryngitis subglottica. Er is niet alleen sprake van een lagere Westleyscore, maar ook het aantal herbezoeken, (her)opnamen en opnameduur nemen af.

Budesonide wordt per inhalatie toegediend. Bij verneveling met budesonide wordt een dosering van 2 mg aanbevolen. Budesonide werkt binnen 10 à 30 minuten met een halfwaardetijd van 2 tot 4 uur. De lokale toediening door verneveling geeft minder systemische bijwerkingen.

Dexamethason kan oraal of intramusculair worden gegeven. Beiden zijn even effectief. Doses van 0,3 en 0,15 mg/kg lijken effectief te zijn voor milde tot matig ernstige laryngitis subglottica (Westleyscores < 7). Voor ernstige laryngitis subglottica is een lagere dosering dan 0,6 mg/kg niet onderzocht. Dexamethason werkt binnen 30 à 60 minuten met een halfwaardetijd van 36 tot 72 uur.

Er is een trend tot wat gunstiger resultaten van dexamethason ten opzichte van budesonide. Aanvullend wordt vanwege de simpelere toediening (inhalatie van budesonide leidt vaak tot weerstand) en de kosten meestal de voorkeur gegeven aan het geven van dexamethason oraal.

Epinefrine. Epinefrine wordt per inhalatie toegediend. De dosering is 5 mg (5 ml van 1 mg/ml oplossing). Epinefrine werkt binnen 10 à 30 minuten en werkt 1 tot 2 uur. Er zijn geen aanwijzingen dat epinefrine superieur is aan corticosteroiden met betrekking tot verandering in Westleyscore, het aantal herbezoeken, heropnamen en opnameduur. Bij ernstige laryngitis subglottica (Westleyscores > 5) kan adrenaline verneveling de periode tot het corticosteroid werkt overbruggen en de noodzaak tot intubatie uitstellen of zelfs afwenden. Epinefrine heeft als belangrijk nadeel dat de symptomen na twee uur weer in volle sterkte terug kunnen komen (*rebound*-effect).

Stomen. Sinds meer dan een eeuw hoort de blootstelling aan warme vochtige lucht tot het standaardbeleid bij pseudocroup en laryngotracheobronchitis. Inmiddels is duidelijk dat stomen niet effectiever is dan placebo. Kinderen met hyperreactiviteit van de luchtwegen voor hypotoon zout kunnen er juist door geprikkeld worden. Het mogelijke voordeel is dat het

kind rustiger wordt waarbij door een minder turbulente flow de luchtwegweerstand, en daarmee ademarbeid, lager wordt.

Antibiotica. Laryngitis subglottica is vrijwel altijd een virale aandoening. Antibiotica hebben dan ook geen plaats in de behandeling. Bacteriële superinfecties komen vooral voor bij kinderen die met een bacteriële laryngitis/tracheobronchitis (voorheen ook bij epiglottitis) opgenomen worden op de intensive care.

Literatuur

- Mazurek H, Breborowicz A, Doniec Z, et al. Acute subglottic laryngitis. Etiology, epidemiology, pathogenesis and clinical picture. *Adv Respir Med.* 2019; 87: 308–316
- Yang WC, Lee J, Chen CY, et al. Westley score and clinical factors in predicting the outcome of croup in the pediatric emergency department. *Pediatric Pulmonology.* 2017;52:1329–1334
- Gates A, Gates M, Vandermeer B, et al. Glucocorticoids for croup in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2018, Issue 8. Art. No.: CD001955
- Parker CM and Cooper MN. Prednisolone Versus Dexamethasone for Croup: a Randomized Controlled Trial. *Pediatrics.* 2019;144(3):e20183772
- Bjornson C, Russell K, Vandermeer B, et al. Nebulized epinephrine for croup in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013, Issue 10. Art. No.: CD006619.

Hoofdstuk 28

PLEURALE EFFUSIE EN EMPYEEM

Jolt Roukema, Niels Rutjes en Mariëlle Pijnenburg

Inleiding

Pleurale effusie ontstaat door een verstoorde balans tussen de aanmaak van pleuravocht en de afvoer ervan via de lymfevaten. De productie van pleuravocht bij kinderen is 1-2 ml/kg/dag. Pleuravocht van gezonde personen bevat weinig ontstekingscellen, weinig eiwit en weinig lactaatdehydrogenase (LDH). Het onderscheid tussen transsudaat, exsudaat en empyeem wordt gemaakt op basis van de concentraties van eiwit, LDH en glucose, volgens de Light-criteria (Tabel 28-1).

Tabel 28-1. Het onderscheid tussen transsudaat, exsudaat en empyeem.

PARAMETER	TRANSSUDAAT	EXSUDAAT	EMPYEEM
<i>Aspect</i>	Helder	Helder	Purulent
<i>Eiwit</i>	<30 g/L	>30 g/L	>30 g/L
<i>Eiwit, pleura-serum ratio</i>	<0,5	>0,5	>0,5
<i>LDH</i>	<200 U/L	>200 U/L	>1000 U/L
<i>LDH, pleura-serum ratio</i>	<0,6	>0,6	>0,6
<i>Glucose</i>		>2,2 mmol/L	<2,2 mmol/L

Transsudaat ontstaat wanneer vocht het capillaire vaatbed uittreedt door een toegenomen hydrostatische drukgradiënt of een lage eiwitconcentratie in het bloed. In de differentiaaldiagnose van transsudaat staat onder andere overvulling bij decompensatio cordis of nefrotisch syndroom, hypoalbuminemie en levercirrose met ascites.

Exsudaat ontstaat door toegenomen vaatpermeabiliteit en het uittreden van ontstekingscellen. De belangrijkste oorzaak voor exsudaat is infectie. Bij een luchtweginfectie in aangrenzend longweefsel kan pleurale inflammatie ontstaan met

toegenomen vaatpermeabiliteit en uittreden van ontstekingscellen in de pleurale ruimte. In de initiële fase is dit nog vaak steriel. In de differentiaaldiagnose van exsudaat staan naast infectie ook longembolie, maligniteit, infradiafragmale processen (pancreatitis, peritoneaal abces) en systemische aandoeningen zoals systemische lupus erythematoses en juveniele idiopathische artritis.

Empyeem ontstaat bij infectie van de pleurale effusie met bacteriën, waardoor pus ontstaat. In de ontwikkeling van pleura-empyeem worden drie fasen onderscheiden: de exsudatieve fase, de fibrinopurulente fase en de georganiseerde fase met schotvorming. In de fibrinopurulente fase worden neerslagen van fibrine gevormd op de pleura visceralis en parietalis waardoor in de georganiseerde fase schotvorming (lokettering) ontstaat. Uiteindelijk kan fibrosering van de pleura optreden.

Pleuravocht kan tevens bestaan uit *chylus* of *bloed*. Bij chylothorax is sprake van een hoog triglyceridgehalte (>1.24 mmol/L), lymfocytose (>85%) en/of aanwezigheid van chylomicronen. De belangrijkste oorzaken zijn een beschadiging van de ductus thoracicus en (congenitale) lymphangiectasieën zoals in het kader van RASopathie (bijv. Noonan- of Costello syndroom). Hematothorax ontstaat veelal door trauma, het hemoglobinegehalte van het pleuravocht komt overeen met bloed.

Klinische presentatie

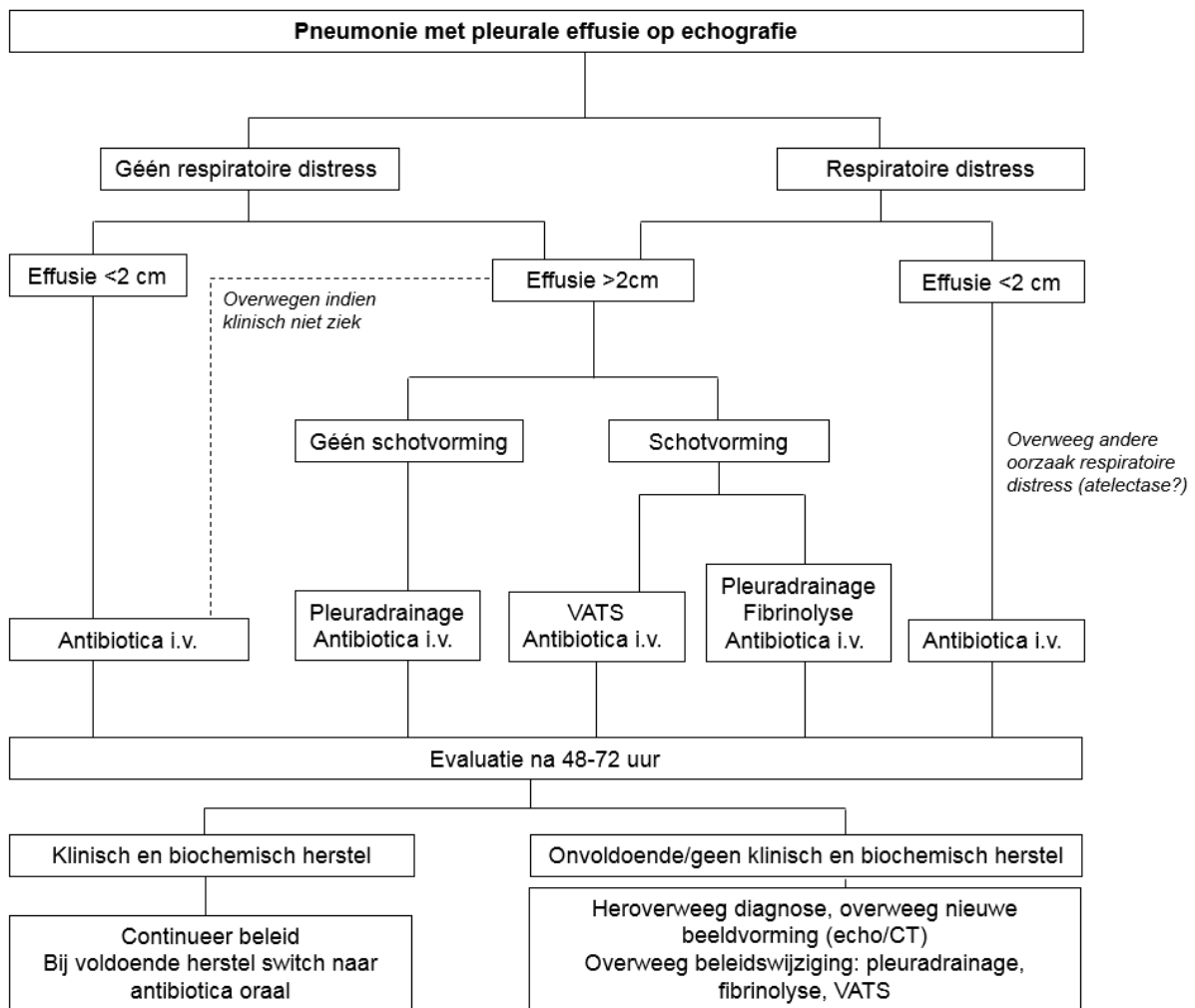
Ongeveer 10% van de pneumonieën bij kinderen gaat gepaard met kleine hoeveelheden pleura-exsudaat, hetgeen zelden symptomen veroorzaakt. Grotere hoeveelheden pleuravocht veroorzaken tachypneu en dyspneu. Omdat het pleuravocht meestal eenzijdig voorkomt, vindt men bij lichamelijk onderzoek een links-rechtsverschil, met verminderd ademgeruis en gedempte percussie aan de aangedane zijde. De verdere symptomatologie is afhankelijk van de onderliggende oorzaak. Als een pneumonie de oorzaak is, is er vrijwel altijd sprake van koorts en maakt het kind een zieke indruk.

Diagnostiek

Bij verdenking op een pleurale effusie dient dit bevestigd te worden met een X-thorax en daarna (of primair) met echografie van de thorax, waarmee informatie over de hoeveelheid pleuravocht en de aanwezigheid van schotten wordt verkregen. Indien de origine van de pleurale effusie onduidelijk is, deze te punteren is (> 1-2 cm bij echografie) en er geen aanwijzingen zijn voor een pneumonie met pleurale effusie, dient een diagnostische

pleurapunctie (of primair pleuradrainage) verricht te worden. Indien anamnese, lichamelijk onderzoek en aanvullende diagnostiek passend zijn bij pneumonie met pleurale effusie wordt het stroomdiagram (Figuur 28-1) gevolgd en wordt nadere diagnostiek verricht: volledig bloedbeeld, CRP, elektrolyten (cave SIADH), albumine, bloedkweek, serologisch onderzoek (antistreptolysine titer). Op indicatie wordt ook tuberculosedagnostiek verricht.

Figuur 28-1. Stroomdiagram pneumonie.



Pleurapunctie en -drainage

Indien er een indicatie bestaat voor pleurapunctie of -drainage dient pleuravocht verkregen te worden voor aanvullende diagnostiek:

- Chemie (LDH, totaal eiwit, albumine, cholesterol, triglyceriden, glucose, amylase, pH)
- Celtelling (leukocytdifferentiatie)
- Gram-kleuring en bacteriële kweek pleuravocht

- Indien beschikbaar directe PCR op respiratoire pathogenen. Eventueel 16S PCR
- Cytologie/PA op indicatie

Kinderen met een pneumonie met pleurale effusie worden bij presentatie vaak al behandeld met een antibioticum waardoor er een kleinere kans op een positieve kweek bestaat. In een voorbehandelde populatie werd in 24-33% van de gevallen een positieve kweek van het pleuravocht gevonden. 22% van de onderzochte kinderen had een positieve bloedkweek. Bij directe PCR op pleuravocht op de meest voorkomende verwekkers wordt in 84% van de antibiotisch voorbehandelde kinderen alsnog een verwekker gevonden.

Bij kinderen met een grote niet geloketteerde hoeveelheid pleuravocht en/of tachy-/dyspneu kan overwogen worden primair een pleuradrain in te brengen. Er kan dan pleuravocht voor aanvullende diagnostiek verkregen worden en er is slechts één interventie nodig. De drain wordt aangesloten op een waterslot of zuigdrainage. Tegenwoordig wordt veelal gebruik gemaakt van een digitaal thoraxdrainage- en monitoringsysteem in plaats van een los 3-kamersysteem (met opvang-, zuig- en waterslotkamer). Vochtproductie en luchtlekkage kunnen exact gemeten en afgelezen worden. Bijkomend voordeel is dat de digitale systemen veelal draagbaar zijn en de patiënt mobieler kan zijn.

De drain wordt in principe verwijderd als de productie gedaald is tot onder 50 ml/dag.

Aandachtspunt is de doorgankelijkheid van de drain, deze kan verstopt raken en moet zo nodig met fysiologisch zout doorgespoten worden (met re-aspireren).

Behandeling

Er bestaat geen evidence-based richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van pleura-empyeem bij kinderen. Bij de aanwezigheid van een pneumonie met pleurale effusie dient zeer laagdrempelig overlegd te worden met de kinderlongarts in de derde lijn ten aanzien van het beleid. Vaak is multidisciplinaire behandeling nodig met expertise van kinderlongarts, kinderinfectioloog en kinderchirurg. De gekozen behandeling is afhankelijk van de ernst van de symptomen, de omvang van de effusie (in relatie tot de leeftijd van het kind) en het stadium van de effusie. Ook speelt de lokaal beschikbare expertise, niet alleen van de kinder(long)arts maar ook van het verplegend personeel een rol bij de keuze voor een specifieke behandeling zoals thoraxdrainage. Het stroomschema in Figuur 28-1 kan richting geven in de besluitvorming. Gaandeweg kan de behandeling worden aangepast indien het beloop daar aanleiding toe geeft. Voor alle kinderen met pleura-empyeem geldt het advies om aandacht te hebben voor de voedingstoestand. Vaak zijn kinderen langdurig en ernstig ziek hetgeen het risico op ondervoeding en trager herstel vergroot. Mogelijke complicaties

die bij een pneumonie met effusie gezien worden zijn longabces en necrotiserende pneumonie.

Er zijn verschillende behandelopties:

- Intraveneuze antibiotica alleen.
- Intraveneuze antibiotica met pleura drainage, eventueel gecombineerd met spoelen met fibrinolytica.
- Intraveneuze antibiotica met chirurgische interventie middels video assisted thoracoscopic surgery (VATS) of thoracotomie.

Antibiotische behandeling

Bij een pneumonie met pleurale effusie is intraveneuze antibiotische behandeling geïndiceerd. Voor het empirisch antibioticabeleid wordt verwezen naar [SWAB-ID](#). Vanwege de ernst van infectie wordt in principe gekozen voor de maximale dosering van gebruikte antibiotica. De totale behandeling zal veelal 4 tot 6 weken bedragen, waarvan minimaal 10-14 dagen intraveneuze behandeling. Zolang een thoraxdrain *in situ* is zal intraveneuze behandeling geïndiceerd zijn. Bij goed herstel kan verdere behandeling plaatsvinden met antibiotica per os. Er dient een zorgvuldige overweging plaats te vinden alvorens over te gaan op orale behandeling. Er moet sprake zijn van: afwezigheid koorts (zonder antipyreticum) gedurende 48 uur, thoraxdrain moet verwijderd zijn, geen respiratoire distress of zuurstofbehoefte en normaliserende infectieparameters.

Het wordt aangeraden om 48-72 uur (of zo nodig eerder) na de start van adequate intraveneuze antibiotische behandeling het effect hiervan te beoordelen, afgaande op de klinische conditie van de patiënt, de aan- of afwezigheid van respiratoire distress en/of zuurstofbehoefte, de aan- of afwezigheid van koorts zonder antipyreticum, de hoeveelheid gedraineerd pleuravocht en de biochemische parameters. Men moet voorzichtig zijn om direct consequenties te verbinden aan één klinische parameter zoals koorts of zuurstofbehoefte, aangezien persisterende koorts of persisterende zuurstofbehoefte ook het gevolg kan zijn van zeer uitgebreide pulmonale ziekte, resorptie e.d.

Thoraxdrain gecombineerd met spoelen versus VATS bij georganiseerd pleura-empyeem

Bij aanwezigheid van georganiseerd pleura-empyeem is het plaatsen van enkel een drain inferieur aan het plaatsen van een drain gecombineerd met spoelen met fibrinolytica of

chirurgische drainage middels VATS. Uit een systematische review (2019) bleek dat klinische uitkomsten en complicaties van drainage met fibrinolyse vergelijkbaar zijn met VATS. Bij primaire VATS bleken minder re-interventies nodig en was de opnameduur iets korter. Er zijn aanwijzingen dat drainage met fibrinolyse vooral effectief is bij een kortere ziekteduur en dat bij gevorderde ziekte laagdrempeliger een VATS overwogen kan worden. Op basis van de huidig beschikbare literatuur is er vanuit medisch oogpunt geen duidelijke voorkeur voor één van beide opties, maar kan op basis van de lokale expertise de voorkeur gegeven worden. Bij langer bestaande ziekte en evidente en uitgebreide lokettering van het pleuravocht bij echografisch onderzoek wordt geadviseerd primair een VATS te verrichten.

Fibrinolytica

Een fibrinolyticum degradeert de gevormde fibrine neerslag waardoor enerzijds de lymfatische poriën vrijgemaakt worden en daardoor het (excessieve) pleuravocht beter geresorbeerd kan worden, en er anderzijds betere drainage door de thoraxdrain mogelijk is. De huidige literatuur ondersteunt dat drainage met fibrinolyse veilig en effectief is bij kinderen. Voor intrapleuraal spoelen met alteplase wordt geadviseerd: alteplase 0,1 mg/kg (max. 4 mg), opgelost in 30-50 ml NaCl 0,9%, 1dd gedurende 3 dagen. De oplossing wordt ingespoten in de thoraxdrain, waarna de thoraxdrain 1 (tot maximaal 6) uur afgeklemd wordt. Nadien wordt de thoraxdrain weer op zuigen gezet. Een alternatief voor alteplase is urokinase. Doorgaans is een 14 French thoraxdrain groot genoeg voor adequate drainage. Bij kinderen is géén meerwaarde aangetoond van het gebruik van rhDNase in combinatie met alteplase.

Aandachtspunten zijn dat de oplossing minimaal op kamertemperatuur wordt gebracht voor het inspuiten. Tevens dient men tijdens het afklemmen van de thoraxdrain de patiënt extra te monitoren vanwege het risico op het ontstaan van een (spannings)pneumothorax.

Contra-indicaties pleurale drainage met fibrinolyticum:

- Bronchopleurale fistel (borrelende thoraxdrain of geconstateerde luchtlekkage (bij digitaal systeem)
- (Verdenking op) necrotiserende pneumonie
- Allergie voor fibrinolyticum
- Recent trauma, thoraxchirurgie of grote bloeding
- Coagulopathie is een relatieve contra-indicatie

Mogelijke bijwerkingen pleurale drainage met fibrinolytica:

- Koorts
- Dyscomfort
- Intrapleurale bloeding, hemothorax (zeer zelden)
- Anafylaxie (zeer zelden)

Prognose en follow-up

De prognose van kinderen met pleura-empyeem is over het algemeen goed. Het grootste deel van de kinderen herstelt volledig. Meestal treedt er volledige normalisatie van de longfunctie op maar kunnen er milde restrictieve en obstructieve afwijkingen gezien worden, met hierbij normale inspanningstolerantie. Na 3 maanden is bij de meerderheid van de kinderen de thoraxfoto genormaliseerd en bij 90% van de kinderen wordt na 6 maanden normalisatie gezien.

Na ontslag dienen kinderen na 8-12 weken retour gezien te worden op de polikliniek kinderlongziekten en wordt een controle thoraxfoto verricht. Longfunctie-onderzoek kan op indicatie verricht worden. Bij een afwijkend beloop dient onderzoek ingezet te worden naar onderliggend lijden.

Chylothorax. Behandeling van chylothorax bestaat eveneens uit pleuradrainage bij dyspneu of onduidelijkheid over de aard van het vocht. Chylus bevat veel vetten en eiwitten, zodat men bij langdurige drainage onder meer rekening moet houden met hypogammaglobulinemie. Een dieet met middellangeketentriglyceriden (MCT) vermindert de chylusproductie. Bij persisterende chylothorax is totale parenterale voeding aangewezen. Verder kan proefbehandeling met octreotide intraveneus worden overwogen; startdosering bij neonaten 2-4 ug/kg/uur, bij oudere kinderen 0,5 ug/kg/uur, optitreren naar gelang het effect tot max. 10-12 ug/kg/uur – afbouwen in 4 dagen (dagelijks -25%). Octreotide vermindert het aanbod van chylus uit de tractus digestivus. In de diagnostiek naar oorzaken van chylothorax kan tegenwoordig MR-lymfangiografie worden overwogen in een gespecialiseerd centrum. Afhankelijk van de oorzaak van de chylothorax zijn er aanvullende behandelopties zoals pleurodese, chirurgie (hechten defect ductus thoracicus), sclerotherapie of behandeling met een mitogen-activated protein kinase (MEK)-inhibitor (bij congenitale chylothorax t.g.v. Costello- of Noonansyndroom).

Literatuur

- Balfour-Lynn IM, Abrahamson E, Cohen G, et al. BTS guidelines for the management of pleural infection in children. *Thorax* 2005;60(Suppl 1):i1-21.
- Crawford SE, Daum RS. Bacterial pneumonia, lung abscess, and empyema. In: Taussig LM, Landau LI (red). *Pediatric respiratory medicine*. 2e druk. Philadelphia: Mosby, 2008:501-54.
- Proesmans M, De Boeck K. Clinical practice: treatment of childhood empyema. *Eur J Pediatr* 2009;168:639-45.
- Sonnappa S, Jaffe A. Treatment approaches for empyema in children. *Ped Resp Rev* 2007;8:164-70.
- Soto-Martinez M, Massie J. Chylothorax: diagnosis and management in children. *Paediatr Respir Rev* 2009;10:199-207.
- Walker W, Wheeler R, Legg J. Update on the causes, investigation and management of empyema in childhood *Arch Dis Child*. 2011;96:482-8.
- Redden MD, Chin TY, van Driel ML. Surgical versus non-surgical management for pleural empyema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Mar 17;3:CD010651.
- Chiu CY, Wong KS, Huang YC, Lai SH, Lin TY. Echo-guided management of complicated parapneumonic effusion in children. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41(12):1226-1232
- Light R, Macgregor M, Luchsinger P, Ball W (1972). Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. Ann Intern Med. 77 (4): 507–13.*
- James CA, Braswell LE, Pezeshkmehr AH, Roberson PK, Parks JA, Moore MB. Stratifying fibrinolytic dosing in pediatric parapneumonic effusion based on ultrasound grade correlation. *Pediatr Radiol*. 2017;47(1):89-95
- Pacilli M, Nataraja RM. Management of paediatric empyema by video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) versus chest drain with fibrinolysis: Systematic review and meta-analysis. *Paediatr Respir Rev*. 2019;30:42-48
- Huysentruyt K, Alliet P, Raes M, Willekens J, De Schutter I, De Wachter E, Malfroot A, Devreker T, Goyens P, Vandenplas Y, De Schepper J. Nutritional status of children hospitalized for parapneumonic effusion. *PLoS One*. 2014 Apr 4;9(4):e94242

Hoofdstuk 29

TUBERCULOSE

Sanne Kloosterman en Charles Obihara

Inleiding

Tuberculose wordt veroorzaakt door de zuurvaste staaf *Mycobacterium tuberculosis*. De besmetting verloopt bijna altijd aërogeen. De belangrijkste risicofactoren voor tuberculose bij kinderen zijn contact met een persoon met open tuberculose, leeftijd jonger dan 5 jaar, cellulaire immunodeficiëntie (onder meer door hiv-infectie, immunosuppressiva zoals anti-TNF- α therapie of orgaan of hematologische transplantaties) en ernstige ondervoeding. Men spreekt van latente tuberculose (LTBI) bij besmetting met *M. tuberculosis* zonder aanwijsbare ziekteverschijnselen of radiologische afwijkingen en van tuberculose als er ziekteverschijnselen of radiologische afwijkingen aanwezig zijn en bij voorkeur microbiële bevestiging. De incubatieperiode varieert van 8 weken tot levenslang. Bij de meeste kinderen bij wie na infectie met *M. tuberculosis* tuberculose ontstaat, gebeurt dit binnen één jaar. De kans dat een besmet gezond kind tuberculose krijgt, wordt grotendeels bepaald door de leeftijd; bij zuigelingen is het risico 40 à 50%, tussen 1 en 5 jaar 5 à 25%, tussen 5 en 10 jaar 2% en boven 10 jaar 10 à 20%.

Tuberculose kan ook worden veroorzaakt door niet-humane mycobacteriële stammen, ook NTM of atypische mycobacteriën genoemd. Met *M. bovis*, *M. africanum*, *M. pinnipedii*, *M. caprae*, *M. canetti* en *M. microti* behoort *M. tuberculosis* tot het *M. tuberculosis-complex*, een specifieke groep in het genus *Mycobacterium*. Tot dat genus behoren nog meerdere andere NTM, waaronder *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. xenopi*, *M. gordonae*, *M. malmoense* en *M. avium*. Bij kinderen zijn NTM bekende verwekkers van eenzijdige cervicale lymfadenopathie; ze veroorzaken vrijwel uitsluitend pulmonale of systemische klachten in geval van immunodeficiëntie, sporadisch komt dit ook voor bij immuun competente kinderen.

Klinische verschijnselen

De pulmonale manifestaties van tuberculose bij kinderen kunnen variëren van een klein parenchymateus infiltraat in de longen (het ghonfocus of primaire complex) tot perihilaire of paratracheale lymfadenopathie en van pleura-effusie en pleura-empyem tot pericardeffusie. Extrapulmonale tuberculose manifesteert zich bij kinderen vooral als perifere lymfadenopathie, gegeneraliseerde (miliaire) tuberculose en tuberculeuze meningitis. Infectie

van skelet (wervellichamen), abdomen (terminale ileïtis, peritonitis) en urogenitaal stelsel is zeldzaam.

Aan tuberculose moet worden gedacht bij koorts, malaise, anorexie, aanhoudend hoesten en nachtzweeten in combinatie met mogelijk contact met iemand met tuberculose of na (terug)komst uit een land waar tuberculose endemisch voorkomt. Bij de helft van de kinderen bij wie in Nederland tuberculose wordt vastgesteld, gebeurt dat niet vanwege klachten, maar op grond van contactonderzoek.

Diagnostiek

De tuberculosedagnostiek valt uiteen in twee onderdelen: diagnostiek van (mogelijke) infectie (LTBI) en van actieve ziekte (tuberculose). Voor de diagnostiek van actieve ziekte wordt verwezen naar Hoofdstuk 17. Een thoraxfoto is geïndiceerd bij pulmonale klachten en bij positieve tuberculinetest of bloedtest. Deze twee tests differentiëren niet tussen LTBI en tuberculose. Verkrijgen van bacteriologische bevestiging bij verdenking actieve ziekte is van groot belang. Bij jonge kinderen wordt 3 dagen achtereen nuchtere maaginhoud afgenomen, bij oudere kinderen kan diagnostiek worden ingezet op sputum (opgehoest danwel geïnduceerd na verneveling met hypertoon zout onder begeleiding van een fysiotherapeut). Alle kinderen met actieve ziekte moeten een HIV test krijgen.

Tuberculinetest. De tuberculinereactie of mantoux-test is de meest gebruikte test om infectie vast te stellen. Hierbij wordt 0,1 ml *purified protein derivate* (PPD) intracutaan toegediend aan de binnenzijde van de linkeronderarm en gemarkeerd met watervaste stift. Dit veroorzaakt een papel. Na 72 uur wordt de ontstane induratie in twee richtingen afgelezen. Tabel 29-1 geeft een overzicht van de interpretatie van de test. De tuberculinetest is ook bruikbaar na vaccinatie met *bacille Calmette-Guérin* (BCG): een induratie van meer dan 10 mm wordt beschouwd als bewijs voor recente infectie. Bij ongeveer de helft van de gevaccineerden is het effect van vaccinatie op de tuberculinetest na 9 tot 12 maanden verdwenen en bij vrijwel iedereen na 5 jaar. Na besmetting kan het 3 maanden duren voordat de huidtest positief wordt. Fout-negatieve uitslagen kunnen voorkomen bij slecht uitgevoerde huidtests, bij slechte voedingstoestand, in een vergevorderd stadium van hiv-infectie en bij cellulaire immunodeficiëntie. De belangrijkste beperking van de tuberculinetest is verder dat deze niet goed discrimineert tussen LTBI, NTM-infectie, eerdere BCG-vaccinatie en actieve tuberculose.

Tabel 29-1. Beoordeling tuberculinetest bij kinderen.

Een tuberculinetest is positief indien:	
Induratie >5mm	Immuun gecompromitteerde kinderen (o.a. HIV positief, ernstige ondervoeding)
Induratie >10mm	Alle kinderen (al dan niet BCG gevaccineerd)

Bloedonderzoek. Er zijn twee typen diagnostische bloedtests beschikbaar: *interferon gamma release assay* (IGRA) en in-vitro-T-celtests. IGRA lijken bij volwassenen specifiek en potentieel gevoeliger dan de tuberculinetest, maar de ervaring bij kinderen is beperkt. IGRA maken onderscheid tussen infectie met *M. tuberculosis*, BCG-vaccinatie en infecties veroorzaakt door (de meeste) NTM, maar niet tussen LTBI en tuberculose. In de praktijk wordt bij kinderen met sterke klinische verdenking tuberculose vaak een mantouxtest én IGRA of in-vitro-t-celtest uitgevoerd, zeker ook bij kinderen jonger dan 5 jaar. Zie voor meer informatie ook hoofdstuk 17.

Behandeling

De behandeling van kinderen met tuberculose geschiedt in nauw overleg met GGD-arts en kinderarts-infectioloog en/of kinderarts-pulmonoloog. Men onderscheidt profylactische en curatieve behandeling (Tabel 29-2). Profylactische behandeling wordt ingesteld na expositie aan *M. tuberculosis* en bij aangetoonde latente infectie (LTBI).

De standaardtherapie van actieve tuberculose kent een inductiefase van 2 maanden en een onderhoudsfase van 4 maanden. Er wordt gestart met 4 middelen in de inductie/intensieve fase en versmald naar 3 middelen indien geen sprake is van resistentie. Bij aangetoonde resistentie wordt geadviseerd de behandeling (onderhoudsfase) te verlengen. Tabel 29-3 geeft een overzicht van de doseringen en bijwerkingen van de tuberculostatika. Bij adolescenten, kinderen met verhoogd risico van voedingsdeficiënties en patiënten met paresthesie wordt geadviseerd om aan isoniazide pyridoxine toe te voegen. Bij gelijktijdig gebruik van isoniazide en rifampicine is de kans op levertoxiciteit sterk verhoogd, advies controle leverchemie 1-2 weken na start behandeling. Bij ethambutolgebruik kunnen retrobulbaire neuritis en visusproblemen ontstaan; het advies is om twee weken na start van de behandeling controle te laten plaatsvinden door de oogarts.

Bij tuberculose meningitis wordt prednisolon aan de tuberculostatische behandeling toegevoegd. Dit vermindert morbiditeit en mortaliteit. Andere potentiële indicaties voor prednisolon zijn ernstige miliaire tuberculose, endobronchiale obstructie, pleura-effusie en pericardeffusie. De dosering is 2 mg/kg per dag gedurende 4 tot 6 weken, waarna de dosis over een periode van 2 tot 4 weken op geleide van het behandelingseffect wordt verminderd. Geadviseerd wordt om hierna verder af te bouwen volgens de NVK richtlijn afbouw glucocorticoiden.

Tabel 29-2. Empirische behandeling van tuberculose bij kinderen¹

MANIFESTATIE	THERAPIE	BEHANDELDUUR
Expositie of latente infectie	Isoniazide profylaxe ² of isoniazide + rifampicine of rifampicine	6 maanden 3 maanden 4 maanden
Pulmonaal (stam gevoelig voor isoniazide)	Isoniazide plus rifampicine plus pyrazinamide	6 maanden 6 maanden 2 maanden
Pulmonaal (stam mogelijk ongevoelig)	Isoniazide plus rifampicine plus pyrazinamide plus ethambutol	6 maanden 6 maanden 2 maanden 2 maanden
Extrapulmonaal	Isoniazide plus rifampicine plus pyrazinamide plus ethambutol	6 maanden 6 maanden 2 maanden 2 maanden
Osteoarticulair en meningeaal	Isoniazide plus rifampicine plus pyrazinamide plus ethambutol	9-12 maanden ³ 9-12 maanden ³ 2 maanden 2 maanden
Chronisch of <i>multi drug resistant</i>	Contact met deskundige	

¹: Gebaseerd op aanbevelingen van de Wereldgezondheidsorganisatie.

²: Alternatief: isoniazide en rifampicine, beide gedurende 3 maanden of rifampicine 4 maanden.

³: 9 maanden bij gegarandeerde compliance, 12 maanden als dit niet zo is.

Tabel 29-3. Dosering van tuberculostatica

NAAM	WERKING	DOSERING ¹	BIJWERKINGEN
Isoniazide	Bactericide	10 (10-15), max 300	Hepatitis, perifere neuropathie
Rifampicine	Bactericide en steriliserend	15 (10-20), max 600	Hepatitis, lichaamsvloeistoffen kleuren oranje
Pyrazinamide	Steriliserend	35 (30-40), max 2000	Hepatitis, artralgie
Ethambutol	Bacteriostatisch	20 (15-25), max 1600	Retrobulbaire neuritis
1: In mg/kg.dag, in 1x; maximumdosering in mg			

Preventie

Preventie van transmissie. Hoesthygiëne, mondmasker en adequate ventilatie zijn belangrijke factoren bij de transmissiepreventie. Bij mogelijke pulmonale tuberculose wordt het gebruik van mond-neusmaskers aangeraden; het betreft FFP2-maskers, met een filterbereik tot 1 µm. Kinderen zijn besmettelijk als de ziehl-neelsenkleuring van het sputum positief is, hetgeen duidt op een hoge mycobacteriële lading (ongeveer 10.000 kolonievormende eenheden per ml). Dit is onder de leeftijd van 13 jaar slechts het geval bij ongeveer 6% van de kinderen met tuberculose en neemt toe met de leeftijd. Bij pulmonale tuberculose met positief sputum wordt de patiënt gedurende de eerste 2 maanden van de behandeling als besmettelijk beschouwd. Twee maanden na aanvang van de behandeling worden nieuwe sputummonsters (indien mogelijk 3) afgenomen om vast te stellen of het kind inderdaad niet meer besmettelijk is, via sputum expectoratie danwel sputum inductie.

Preventie van infectie. De belangrijkste preventiemaatregel is BCG-vaccinatie. BCG is een levend verzwakt vaccin afgeleid van *M. bovis*. BCG-vaccinatie reduceert het risico van gegeneraliseerde tuberculose en daaraan gerelateerde complicaties met ongeveer 80%; de kans op pulmonale tuberculose neemt met ongeveer de helft af. In endemische landen worden pasgeborenen gevaccineerd; in Nederland wordt vaccinatie geadviseerd voor kinderen jonger dan 12 jaar van wie een van de ouders afkomstig is uit een land met een hoge tuberculose-incidentie.

De opsporing van contacten van besmettelijke patiënten is in Nederland zorgvuldig geprotocolleerd; de uitvoering ervan ligt in handen van de GGD. Daarbij wordt ook aandacht

besteed aan hoog risico contacten, zoals kinderen jonger dan 5 jaar en kinderen met verminderde afweer. Als infectieprofylaxe wordt isoniazide gegeven (Tabel 29-2).

Literatuur

Marais BJ, Schaaf HS. Tuberculosis in children. Cold Spring Harb Perspect Med. 2014 Jul 18;4(9):a017855.

Perez-Velez CM, Marais BJ: Tuberculosis in children. N Engl J Med 2012 Jul 26;367(4):348-61.

WHO. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. 2nd ed. 2014.

Richtlijn medicamenteuze behandeling van tuberculose. Herziene versie van de richtlijn van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose, vastgesteld op de ledenvergadering van 29 april 2005, hernieuwde vaststelling: 2 oktober 2014.

Handboek Tuberculose 2020. KNCV Tuberculosefonds. Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding; https://www.kncvtbc.org/kb/handboek-tuberculose-nederland/?gclid=EAlaIQobChMI7bH5stC76wIVmaI3Ch1pdwFbEAAYASAAEgIWkfD_Bw

Zar HJ, Hanslo D, Apolles P et al.: Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study. Lancet. 2005 Jan 8-14;365(9454):130-4.

LCI richtlijn tuberculose; <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/tuberculose>

Hoofdstuk 30

Cystic fibrosis

Lara van den Wijngaart, Kors van der Ent en Hettie Janssens

Inleiding

Cystic fibrosis (CF) is een autosomaal recessieve aandoening waarbij er een defect is in het CFTR-gen, dat codeert voor het Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-eiwit. Het CFTR-eiwit dat functioneert als chloridekanaal in epitheliale cellen, werkt niet of onvoldoende bij CF. Dit veroorzaakt een verstoring in de balans tussen zout en water op het epitheliale oppervlak van exocriene organen. Hierdoor worden excreties taai zoals bijvoorbeeld slijm in de luchtwegen en darmen, verteringsenzymen in de alvelesklier of gal in de lever. CF manifesteert zich dan ook in meerdere organen.

Inmiddels zijn er meer dan 2000 mutaties bekend, die kunnen worden ingedeeld in verschillende klassen (Tabel 30-1), welke gebaseerd zijn op het type defect van het CFTR-eiwit. De ernst en het beloop van CF worden voor een belangrijk deel bepaald door de mutatieklasse. In Nederland komt CF bij 1 op de 4500 pasgeborenen voor en CF is daarmee één van de meest voorkomende autosomaal recessieve aandoeningen. Eén op de 30 mensen is drager van een CF-mutatie. In Nederland heeft ruim 90% van de mensen met CF een F508del mutatie op één van beide allelen, ruim de helft is homozygoot voor F508del.

Tabel 30-1. Indeling CF-mutaties in klassen

Klasse	Type defect	Gevolg	Voorbeelden mutaties
I	Geen eiwit	Er wordt geen functioneel CFTR-eiwit aangemaakt en er ontstaat geen chloridekanaal	G542X R553X W1282X
II	Geen transport	CFTR-eiwit wordt aangemaakt maar is verkeerd gevouwen en bereikt hierdoor de celmembraan niet waardoor er geen chloridekanaal aanwezig is	G85E F508del N1303K

III	Geen functie	CFTR-eiwit wordt aangemaakt en bereikt de celmembraan maar het chloridekanaal functioneert niet naar behoren	V520F S549R G551D
IV	Verminderde functie	CFTR-eiwit wordt aangemaakt, er ontstaat een chloridekanaal maar de opening is defect waardoor het minder functioneert en er minder chloridetransport is	R117H R334W S1235R
V	Minder eiwit	CFTR-eiwit wordt aangemaakt maar er ontstaan minder chloridekanalen	A455E 1680-886A>G 2657+5G>A
VI	Minder stabiel	CFTR-eiwit wordt aangemaakt maar er ontstaan minder chloridekanalen en deze zijn minder stabiel	R508del Q1412X

Klinische presentatie en diagnose

Sinds 2011 worden alle pasgeborenen in Nederland met de hielprik (Hoofdstuk 19) gescreend op CF. De kinderen worden bij een positieve uitslag van de hielprik verwezen naar een CF centrum ter bevestiging van de diagnose middels een zweettest. Bij pasgeborenen met een meconium ileus is er in 80% van de gevallen sprake van CF, maar is er 20% kans op een vals negatieve hielprikscreening. Bij deze kinderen moet daarom altijd CF diagnostiek worden ingezet. Bij oudere kinderen moet men bedacht zijn op CF bij bijvoorbeeld achterblijvende groei, frequente luchtweginfecties en bronchiëctasieën. Ook op latere leeftijd kan CF nog gediagnosticeerd worden, waarbij patiënten vaak al jaren milde klachten van luchtwegen, bijholten, maag en/of darmen hebben. De diagnose CF wordt bij oudere kinderen en volwassenen gesteld op basis van een positieve zweettest (zweetchloride > 60 mmol/L) en -DNA diagnostiek. Bij een zweettestchloride minder dan 30 mmol/L is de uitslag normaal, en tussen 30-60 mmol/L dubieus. Bij een dubieuze of positieve zweettestuitslag dient DNA diagnostiek ingezet te worden. Bij CF DNA diagnostiek wordt er eerst getest op de 35 meest voorkomende mutaties in Nederland, dit dekt ongeveer 94% van alle CF gevallen. Indien daarmee geen of 1 mutatie gevonden wordt, kan een extended gene analysis (EGA) gedaan worden. Aangezien er vele mutaties van het CFTR-gen mogelijk zijn, en niet van alle mutaties de klinische relevantie bekend is, kan het zijn dat ook DNA diagnostiek niet de definitieve diagnose geeft. Indien er nog steeds een hoge verdenking op

CF is, kan electrofysiologisch onderzoek verricht worden naar de CFTR-functie in darmepitheel (Intestinal Current measurement (ICM) of Forskoline Induced Swelling (FIS)). Zie voor meer informatie hoofdstuk 19.

Met name sinds de invoering van de hieprikscreening worden steeds vaker kinderen gevonden met een inconclusieve CF diagnose. Er is vaak sprake van een normale of dubieuze zweetest, en 2 CF mutaties, met ten minste 1 onduidelijke klinische betekenis. In dit geval wordt er gesproken over een CFSPID (CF screen positive inconclusive diagnosis). Deze kinderen moeten met grote tussenpozen vervolgd worden, aangezien zij soms wel bronchiëctasieën kunnen ontwikkelen. Er zijn ook oudere patiënten met een inconclusieve CF diagnose. Zij presenteren zich vaak met mildere symptomen. Als deze patiënten zich presenteren met symptomen in één orgaansysteem, zoals infertiliteit op basis van een congenitale agenesie van de vas deferens (CBAVD), recidiverende pancreatitis, bronchiëctasieën, of neuspoliepen en ze hebben ook een CFTR dysfunctie, dan noemen we dit CFTR-related disorder.

Tabel 30-2. Mogelijke symptomen bij presentatie

Pulmonaal	Recidiverende luchtweginfecties Bronchiectasieën Hemoptoe
KNO	Neuspoliepen
Gastro-intestinaal	Meconium ileus Failure to thrive Steatorrhoe Recidiverende pancreatitis Cholestase
Metabool	Hyponatriëmie
Overig	Infertiliteit op basis van congenitale bilaterale agenesie van de vas deferens (CBAVD)

Behandeling en prognose

CF is een multi-orgaan ziekte, waarbij de pulmonale en gastro-intestinale klachten op de voorgrond staan. De behandeling van CF start op het moment van diagnose en richt zich op het voorkómen van longschade, behoud van de longfunctie, adequate lengtegroei met een

gewicht-naar-lengte op of boven het gemiddelde en een optimale kwaliteit van leven waarbij de patiënt zo goed mogelijk kan functioneren in de maatschappij. De prognose van CF is sterk afhankelijk van het optreden van pulmonale en gastro-intestinale complicaties.

Daarnaast is het van belang om endocriene en KNO-problemen adequaat te behandelen en aandacht te hebben voor psychosociale problemen.

Kinderen met CF worden in Nederland behandeld in een multidisciplinair team in één van de zeven CF centra, waarbij de kinderlongarts de hoofdbehandelaar is en de CF verpleegkundig specialist een belangrijke coördinerende functie in het team heeft. Andere vaste teamleden zijn de kinder-MDLarts, diëtiste, fysiotherapeut, maatschappelijk werker en psycholoog. Daarnaast dient er beschikking te zijn over een apotheker, KNO-arts, microbioloog, en klinisch chemicus die verstand hebben van CF. Controles vinden plaats conform de consensus richtlijn van Europese Cystic Fibrosis Society en de kwaliteitsstandaard CF. Kinderen worden volgens de richtlijn 4x per jaar poliklinisch gezien, afhankelijk van de leeftijd en problematiek. Jaarlijks vindt uitgebreid onderzoek plaats, inclusief longfunctieonderzoek, beeldvormend onderzoek van de thorax en abdomen, uitgebreid laboratoriumonderzoek voor onder andere lever en nierfunctie, stolling, en vitamines spiegels, multidisciplinaire beoordeling en glucosetolerantietest.

Respiratoire problemen

Bij CF wordt een groot deel van de mortaliteit en morbiditeit veroorzaakt door pulmonale problemen. Chronische endobronchiale infectie en ontsteking leidt tot progressieve en irreversibele schade aan het longweefsel, zoals bronchiëctasieën en cisteuze laesies. Eindstadium CF longziekte kan uiteindelijk resulteren in respiratoire insufficiëntie, waarbij alleen een bilaterale longtransplantatie het leven kan verlengen en de kwaliteit van leven kan vergroten. Bij de behandeling van CF is het daarom van belang zo vroeg mogelijk te streven naar voorkoming van longschade. Essentieel hierbij is de bevordering van mucociliaire klaring door middel van fysiotherapie, inhalatie van mucolytica en de preventie en bestrijding van infecties.

Fysiotherapie. De fysiotherapie bij CF is gericht op de bevordering van sputumevacuatie en het optimaliseren van de algemene lichamelijke conditie, inclusief de spierkracht. Dit wordt bereikt met intensieve (team)sportbeoefening, ademhalingstechnieken en het gebruik van hulpmiddelen als het *positive expiratory pressure* (PEP)-masker en de flutter. Het PEP-masker kan gebruikt worden vanaf de leeftijd van 5 jaar, maar kan ook bij jonge kinderen geprobeerd worden. Bij zuigelingen en jonge kinderen wordt fysiotherapie met name indirect

toegepast, gericht op intensievere ademhaling door lachen, stoeien en blaasspelletjes (zie Hoofdstuk 52).

Mucolytica. Inhalatie van mucolytica in combinatie met fysiotherapie verbetert de mucociliaire klaring. Volgens de richtlijnen dient hier vanaf de leeftijd van 6 jaar mee gestart te worden, maar op indicatie eerder. Frequente exacerbaties en tekenen van mucusplugging en bronchiëctasieën op de beeldvorming zijn redenen om eerder te starten. Als mucolyticum kunnen RhDNase of hypertoon zout (NaCl 7%) verneveld worden. Eerste keus op basis van effectiviteit in studies is RhDNase. De werking van RhDNase is gebaseerd op het splitsen van DNA in sputum dat afkomstig is van neutrofielen in apoptose waardoor de sputumviscositeit toeneemt. Eenmaal daags vernevelen heeft een positieve werking op de centrale en perifere luchtwegobstructie, de frequentie van pulmonale exacerbaties, en vermindert de achteruitgang in longfunctie. Als tweede keus of additioneel aan de RhDNase is de behandeling met hypertoon zout (NaCl 7%) Door de osmotische werking van hypertoon zout wordt sputum vloeibaarder en makkelijker ophoestbaar. Daarnaast geeft het een hoestprikkel wat ook de mucociliaire klaring bevordert. Eventueel kan salbutamol voorafgaand aan het hypertoon zout gegeven worden bij een ernstige hoestprikkel. Studies toonden een daling van het aantal exacerbaties bij 2 maal daags vernevelen. Voor verneveling met fysiologisch zout, N-acetylcysteïne of mercapto-ethaansulfonzuur is geen bewijs van effectiviteit. Voor de keuze van het vernevelapparaat zie hoofdstuk 51.

Overige inhalatietherapie: Bèta 2-sympathicomimetica kunnen worden gegeven als er een astmatische component aanwezig lijkt en als de inhalatietherapie bronchusobstructie veroorzaakt. Daarnaast kunnen Bèta 2-sympathicomimetica een activerend effect op het CFTR-eiwit hebben bij bepaalde mutatieklassen. Bij aangetoonde reversibiliteit van de luchtwegobstructie (Hoofdstuk 15) kan een proefbehandeling worden gegeven. Als onderhoudstherapie is geïndiceerd, kan het gebruik van een langwerkend bèta 2-sympathicomimeticum worden overwogen. Bij verdenking van astma kunnen luchtwegverwijders en ICS in combinatie worden voorgeschreven. ICS dienen niet routinematig gegeven te worden bij CF.

Infectiepreventie. Voorzorgsmaatregelen ter voorkoming van infecties zijn met name gericht op de acquisitie van *Pseudomonas Aeruginosa*. Chronische kolonisatie met PA geeft een snellere achteruitgang van de longfunctie en vermindering van de levensverwachting. Hoewel de invloed van virale infectie, en andere bacteriën als *Staphylococcus Aureus*, *Haemophilus Influenza*, *Stenotrophomonas Maltophilia* op longfunctie achteruitgang minder duidelijk is dan bij *P Aeruginosa*, kunnen ook deze micro-organismen pulmonale

exacerbaties veroorzaken. Ook chronische kolonisatie met *Aspergillus Fumigatus* is geassocieerd met toename van bronchiëctasieën en vermindering van longfunctie. Ter voorkoming van infecties zijn allereerst adequate hand- en hoesthygiëne voor patiënten, gezinsleden en het behandelteam noodzakelijk. Wanneer een patiënt vernevelt, is het belangrijk dat het vernevelapparaat na ieder gebruik goed schoongemaakt en gedroogd wordt om contaminatie met bijvoorbeeld bacteriën als *P Aeruginosa* te voorkomen (zie Hoofdstuk 51). Segregatie is -van belang om kruisbesmetting te voorkomen; dit houdt in dat contact tussen CF-patiënten voorkomen dient te worden. Hier moet zowel tijdens de poliklinische controles als klinische opnames aandacht voor zijn. Tijdens de poliklinische controles wordt routinematig een sputumkweek, aanhoestwat of oropharyngeale kweek afgenomen om geïnformeerd te zijn bij acute en chronische infecties. Hierbij is gerichte aandacht voor specifieke verwekkers zoals *S Auerus*, *P Aeruginosa* en *atypische mycobacteriën*.

Infectiebestrijding. Pulmonale exacerbaties uiten zich meestal in hoestklachten en/of benauwdheid, toename van de sputumproductie, algehele malaise, verminderde eetlust, gewichtsverlies, afwijkingen bij lichamelijk onderzoek (crepitations of rhonchi, tachypneu, dyspneu) en een dalende FEV₁. Pulmonale exacerbaties zijn op de kinderleeftijd veelal geluxeed door virale bovenste luchtweginfecties, gevolgd door een bacteriële infectie, meestal met *S Aureus*, *H influenzae* of *P Aeruginosa*. In geval van klachten wordt laagdrempelig antibiotica gestart, welke hoog worden gedoseerd en voor minimaal twee weken worden gegeven. De antibioticakeuze wordt bepaald door het antibiogram van de microbiologische kweek, of empirisch op basis van eerder aangetoonde effectiviteit bij een exacerbatie. Eerste keus voor orale behandeling zijn flucloxacilline, amoxicilline-clavulaanzuur en cotrimoxazol. Voor intraveneuze behandeling wordt gekozen als de orale therapie onvoldoende effectief is, bij ernstige of langdurige ziekteverschijnselen en in geval van resistente micro-organismen.

Bij een aangetoonde eerste infectie met *P Aeruginosa* wordt eradicatietherapie gegeven met tobramycine inhalatie of een combinatie met ciprofloxacine oraal met colistine per inhalatie. Als daarmee geen eradicatie wordt bereikt, kan de behandeling worden herhaald, een alternatief behandelingschema worden geprobeerd of intraveneuze behandeling worden gegeven. Intraveneuze behandeling bestaat uit een combinatietherapie met een bètalactamantibioticum (ceftazidim, piperacilline) en tobramycine. Bij chronische infecties, met *PA* wordt verneveling van tobramycine, colistine, of aztreonam toegepast, om de maand gegeven, eventueel aangevuld met azithromycine onderhoud oraal. Tobramycine en colistine kunnen geïnhaleerd worden via een vernevelaar of een droogpoederinhalator. Er is

onvoldoende bewijs voor primaire antibiotische profylaxe ter voorkoming van infecties met *P. Aeruginosa*.

Vaccinaties. Voor completering van het Rijksvaccinatieprogramma is bij CF extra aandacht nodig, omdat vaccinaties bij zieke kinderen immers vaak worden uitgesteld. Vanaf de leeftijd van 6 maanden wordt jaarlijkse vaccinatie tegen influenza aanbevolen.

Pulmonale complicaties. Onbegrepen ernstige pulmonale klachten –en het uitblijven van verbetering na behandeling kunnen te wijten zijn aan atelectasen, allergische bronchopulmonale aspergillosis (ABPA), resistentievorming van bacteriën en nieuwe verwekkers (*B. cepacia*, *S. maltophilia*, atypische mycobacteriën). Diagnostiek hiernaar moet tijdig worden ingezet, zodat adequate behandeling hiervan in een vroeg stadium kan worden gestart.

Gastro-intestinale problemen

Bij 80% van de kinderen met CF is er sprake van een exocriene pancreasinsufficiëntie. Deze leidt tot malabsorptie en ondervoeding, wat uiteindelijk nadelige invloed heeft op de prognose.

Voeding. Het bereiken en behouden van een optimale voedingstoestand staat bij de behandeling van CF voorop omdat dit de prognose beïnvloedt. Lengte en gewicht worden routinematig gemeten bij de poliklinische controles om ondervoeding tijdig te ondervangen. Vroegtijdige behandeling van ondervoeding en advisering over een volwaardig dieet is een belangrijke taak van de diëtiste, die een vast lid van het behandelteam vormt. Het risico van ondervoeding is groter bij exocriene pancreasinsufficiëntie en bij verhoogde ademarbeid. De combinatie fecesvetbalans, rustmetabolisme, activiteit, ziektestadium, groei en benodigde inhaalgroei kan door de diëtiste worden gebruikt om de basale energiebehoeften globaal te berekenen. Omdat er onduidelijkheid is over de meest effectieve methode, wordt voedingsinterventie zo veel mogelijk geïndividualiseerd. Wanneer de orale intake onvoldoende is voor de basale energiebehoeften, kan deze worden aangevuld met energieverrijkte voedingssupplementen of (nachtelijke) sondevoeding. Bij het verbeteren van de prognose is de ontwikkeling van overgewicht een toenemend aandachtspunt.

Vitaminen. Bij exocriene pancreasinsufficiëntie is suppletie nodig van de vetoplosbare vitaminen A, D, E en K. Zie voor doseringsadviezen Hoofdstuk 33 van het *Werkboek Kindermaag-darm-leverziekten*.

Pancreasenzymen. Bij het overgrote deel van de CF-patiënten is er sprake van exocriene pancreasinsufficiëntie. Bij hen is suppletie nodig van pancreasenzymen: lipase, amylase en proteasen. Bij asymptomatische kinderen gediagnosticeerd op basis van de hiehprik, wordt suppletie gestart als het faeces-elastase gehalte lager is dan 200 µg/g of bij een vetabsorptiecoëfficiënt lager dan 85%. Voor de suppletie worden gecoate pancreasenzymkorrels gebruikt; de sterkte van de preparaten wordt uitgedrukt in eenheden lipase. De startdosering bij zuigelingen is 2000 E lipase voor elke voeding. Bij oudere kinderen is de startdosering 1.500 à 2.000 E lipase/kg voor elke hoofdmaaltijd; bij tussendoortjes wordt de halve dosering gegeven. Als maximumdosering houdt men 10.000 E lipase/kg/dag aan. Op geleide van groei, ontlastingspatroon en vetexcretie wordt de dosering geoptimaliseerd.

Gastro-intestinale complicaties. De belangrijkste gastro-intestinale complicaties zijn meconiumileus, distaal intestinaal obstructiesyndroom (DIOS), invaginatie en rectumprolaps. Obstipatie en buikpijn kunnen voorbode zijn van deze aandoeningen en dienen in een vroeg stadium behandeld te worden. Bij een deel van de patiënten is ook de lever aangedaan, met stijging van de transaminasen, leversteatose en focale biliaire cirrose; deze afwijkingen ontstaan meestal voor de puberteit.

Endocriene problemen

Verschillende endocriene aspecten spelen een rol bij kinderen met CF. Allereerst kan door de continue infectiedruk de aanvang van de puberteit vertraagd zijn. Daarnaast zijn de meeste jongens met CF onvruchtbaar door congenitale bilaterale agenesie van het vas deferens. Meisjes zijn verminderd vruchtbaar, maar niet onvruchtbaar. Voorlichting over anticonceptie is dus nodig bij jongens én meisjes. Een belangrijk aspect is dat orale anticonceptie verminderd werkzaam is bij gebruik van antibiotica en de nieuwe CFTR modulators. Vanaf de leeftijd van 10 jaar -wordt er jaarlijks gescreend op CF-gerelateerde diabetes (CFRD). Ook bij onverklaarde achteruitgang van de longfunctie en bij toename van het aantal infecties moet aan CFRD worden gedacht. Losse glucosemetingen en bepalingen van HbA_{1c} zijn onbetrouwbaar als screeningsinstrumenten en meestal wordt een orale glucosetolerantietest- of continue sensormeting over 24 uur uitgevoerd. -Behandeling van CFRD vindt plaats middels insuline. Door malabsorptie kan een tekort zijn in vitamine D en calcium wat een versnelde botontkalking kan veroorzaken. Hier dient vanaf de leeftijd van 10 jaar routinematig op gescreend te worden door middel van een dexascan.

Keel, neus en oor problemen

Ook het slijm in de neus en de bijholten is taaier bij patiënten met CF. Hierdoor kunnen verstoppingen van de neus en bijholten ontstaan die kunnen leiden tot sinusitis. Daarnaast hebben patiënten met CF frequent poliepen in de neus en de bijholten. Bij persisterende bovenste luchtwegproblemen is verwijzing naar een KNO-arts dan ook op zijn plaats. Spoelen met zoutoplossing, antibiotica en nasale corticosteroïden kunnen KNO-klachten verminderen. Operatieve resectie van bestaande neuspoliepen kan eveneens geïndiceerd zijn.

Psychosociale problemen

De diagnose CF heeft voor de patiënt en het gezin ingrijpende gevolgen. De aandacht, energie en tijd die ziekte, behandeling en verzorging vergen, maken inbreuk op de alledaagse activiteiten van kind en gezin. Goede voorlichting en educatie van de ouders is daarbij essentieel. Zorgen en onzekerheden over de toekomst kunnen de psychische en sociale ontwikkeling bedreigen. Er is een verhoogd risico op het ontwikkelen van angst en depressie bij zowel de kinderen als de ouders. Medische handelingen kunnen traumatische ervaringen zijn. Medebehandeling door psychosociale medewerkers die ervaring hebben in de begeleiding van ouders en kinderen met CF is daarom noodzakelijk. Tevens moet er oog zijn voor de broers en zussen van kinderen met CF. De puberteit is een extra belastende periode voor kinderen met CF. De behandeling is doorgaans belastend en therapietrouw kan vooral in de puberteit en in de periode van transitie naar de longarts een probleem zijn. Het transitieproces is een jarenlang proces op weg naar zelfstandigheid van de chronisch zieke jong volwassene, daarbij is educatie over de ziekte en de werking van de gebruikte medicatie essentieel.

CFTR-modulatoren

De afgelopen jaren zijn zogenaamde CFTR-modulatoren beschikbaar gekomen. Deze medicamenten hebben een direct en indirect effect op de werking van het CFTR-eiwit. Er zijn meerdere CFTR-modulatoren beschikbaar die allen een verschillend effect hebben op het chloridekanaal en alleen werkzaam zijn bij specifieke mutaties. Afhankelijk van de klasse mutatie (Tabel 30-1) wordt bepaald welke CFTR-modulator effectief zou kunnen zijn. Enkele CFTR-modulatoren zijn al een tijd geregistreerd voor de dagelijkse zorg voor kinderen met CF (ivacaftor (Kalydeco®), lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) en tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®). De werking is gebaseerd op het potentiëren van de functie (potentiators) of het corrigeren van de vouwing van het CFTR-eiwit (correctors). De huidige CFTR-modulatoren

laten op groepsniveau een gunstig effect zien op bijvoorbeeld longfunctie, aantal exacerbaties, BMI, kwaliteit van leven en zweetest. De individuele respons op de huidige geregistreerde CFTR-modulatoren is variabel. Sinds 2022 is een nieuwe CFTR-modulator (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI)(Kaftrio®)) beschikbaar gesteld voor alle patiënten met CF vanaf 6 jaar met tenminste 1 dF508 mutatie. In studies waarin het effect van ETI is onderzocht (t.o.v. eerdere CFTR-modulatoren en placebo) werd een aanzienlijk klinisch effect gezien bij patiënten met minimaal 1 F508del mutatie: Significante verbetering van de longfunctie (FEV1) met +/- 10-14%, een daling van het zweetchloride met +/- 40-45 mmol/l, een vermindering van pulmonale exacerbaties tot één derde, een sterke verbetering van kwaliteit van leven, en de voedingstoestand. Het is goed te beseffen dat ook bij ETI de individuele respons variabel is en dat het van belang is (vooral in het eerste jaar) de respons goed te monitoren en regelmatig op bijwerkingen te screenen. De bijwerkingen van ETI zijn onder andere leverschade, huiduitslag, hoofdpijn, duizeligheid, keelpijn, verstopte neus, buikpijn en diarree. Veel van de bijwerkingen zijn van voorbijgaande aard. Bij leverproblemen kan een lagere dosering gebruikt worden. Bij kinderen moet gescreend worden op cataract. Er zijn ook meldingen dat ETI psychiatrische bijwerkingen heeft zoals depressies, psychoses en brainfog. Tevens moet men bedacht zijn op interactie van CFTR-modulatoren met andere medicatie, aangezien ETI zowel inducerende als remmende werking op het CYP3A4 enzym heeft. Medicatie zoals azolen en antidepressiva kunnen minder effectief zijn. Monitoring van serum spiegels of aanpassing van doseringen wordt hierbij geadviseerd.

Op basis van de huidige studies zijn er vooralsnog geen aanwijzingen dat het effect van Kaftrio na verloop van tijd afneemt. Maar om de effectiviteit van CFTR-modulatoren op het voorkomen van progressie van CF te evalueren, is een lange termijn follow-up noodzakelijk. Landelijk zijn er afspraken gemaakt om de effectiviteit van CFTR-modulatoren te monitoren. Bij onvoldoende effectiviteit of teveel bijwerkingen dient overwogen te worden de medicatie te staken.

Op het moment van dit schrijven wordt ETI in Nederland alleen vergoed voor mensen met CF van 6 jaar en ouder met tenminste 1 dF508. De verwachting is dat de komende jaren de vergoeding wordt uitgebreid voor jongere leeftijden. Ook zijn er aanwijzingen dat ETI werkzaam is in een aantal niet-dF508 mutaties. Dit is veelal gebaseerd op in vitro testen. Klinische studies om effectiviteit aan te tonen in mensen met CF zonder een dF508 mutatie zijn gaande.

Zeer effectieve CFTR modulatoren hebben een enorme positieve impact op de levens van mensen met CF. De keerzijde is echter dat voor de mensen met niet responsieve mutaties er geen modulatoren beschikbaar zijn, waarmee de verschillen erg groot worden tussen de behandelde en niet behandelde groep. Er zijn wel verschillende therapieën in ontwikkeling die ook voor deze groep veelbelovend zijn.

Door verbetering van de behandeling worden de meeste kinderen met CF tegenwoordig volwassen; in Nederland is de mediane levensverwachting thans circa 45-50 jaar. De verwachting is dat door het beschikbaar komen van CFTR-modulatoren de levensverwachting de komende jaren verder zal gaan stijgen.

Literatuur

Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, et al. *The future of cystic fibrosis care: a global perspective*. Lancet Respir Med. 2020 Jan;8(1):65-124. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30337-6. Epub 2019 Sep 27. PMID: 31570318

Castellani C, Duff AJA, Bell SC, et al. *ECFS best practice guidelines: the 2018 revision*. J Cyst Fibros. 2018 Mar;17(2):153-178.

Federatie Medisch Specialisten. *Kwaliteitsstandaard Cystische Fibrose (CF)*.

https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/kwaliteitsstandaard_cystic_fibrosis_cf/startpagina_-_cf.html. 2019

Gramegna A, Contarini M, Aliberti S, Casciaro R, Blasi F, Castellani C. *From Ivacaftor to Triple Combination: A Systematic Review of Efficacy and Safety of CFTR Modulators in People with Cystic Fibrosis*. Int J Mol Sci. 2020 Aug 16;21(16):5882. doi: 10.3390/ijms21165882. PMID: 32824306

Turck D, Braegger CP, Colombo C, et al. *ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis*. Clin Nutr. 2016 Jun;35(3):557-77. doi: 10.1016/j.clnu.2016.03.004. Epub 2016 Mar 15. PMID: 27068495

Hoofdstuk 31

LUCHTWEGMALACIE

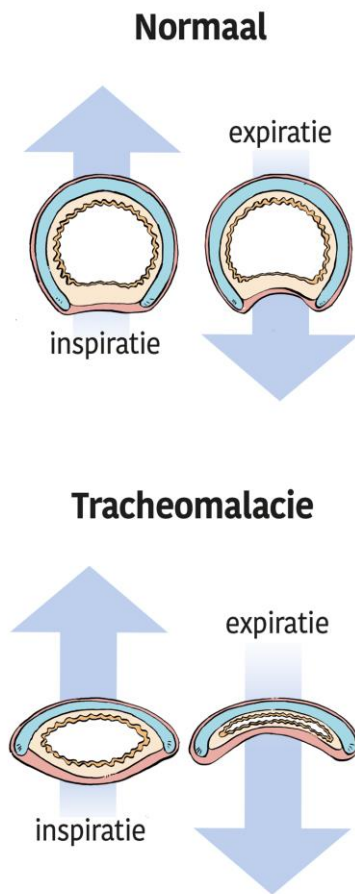
Ilya de Vreede en Peter Merkus

Inleiding

Luchtwegmalacie is een functionele afwijking waarbij een deel van de luchtweg samenvalt tijdens de ademhaling. Men onderscheidt laryngomalacie, tracheomalacie, bronchomalacie en tracheabronchomalacie. In dit hoofdstuk worden de malacie van trachea en hoofdbronchi beschreven. Bij een extrathoracaal gelegen tracheomalacie collabeert de trachea tijdens inspiratie en bij een intrathoracaal gelegen malacie collabeert de trachea of bronchus tijdens (geforceerde) expiratie. De normale trachea heeft 16 tot 20 hoefijzervormige kraakbeenringen die de luchtweg openhouden met aan de dorsale zijde een fibro-elastische membraan, het zgn. 'pars membranacea'.

Bij een tracheomalacie is er sprake van verzwakte, vervormde of afwezige kraakbeenringen en/of een zwakte van het pars membranacea waardoor de compliantie van de luchtweg toeneemt en het lumen van het aangedane gebied een afgeplatte vorm heeft met een afgenomen voor-achterwaartse diameter van de trachea (Figuur 31-1). De diameter van het aangedane segment neemt af tijdens expiratie, vooral bij momenten van geforceerde expiratie zoals hoesten, huilen en hijgen. Een ernstige tracheomalacie kan met levensbedreigende luchtwegobstructie gepaard gaan. Een trachea- en/of bronchomalacie kan congenitaal zijn, vaak 'primair' genoemd, of secundair zijn ontstaan aan andere pathologie (Tabel 31-1). Een primaire luchtwegmalacie is vaak geïsoleerd, maar kan ook onderdeel uitmaken van een syndroom of genetische aandoening. De meest voorkomende oorzaak van een secundaire tracheomalacie is uitwendige compressie veroorzaakt door een vaat anomalie. Vanwege de gemeenschappelijke origine in de embryonale ontwikkeling van de trachea en oesofagus, is een tracheomalacie tevens een vaak voorkomend probleem bij kinderen met een oesofagus atresie. De incidentie van een congenitale tracheomalacie wordt geschat op 1: 2100 kinderen.

Figuur 31-1. Tracheomalacia



Tabel 31-1. Oorzaken van trachea- en bronchomalacie.

MECHANISME	OORZAKEN
Primair	
Idiopathisch	
Aanlegstoornis	Aangeboren afwijkingen van de kraakbeenringen Oesophagusatresie met of zonder TE-fistel Prematuriteit / BPD
Kraakbeenziekten	Dyschondroplasie Chondromalacie Chondrodysplasie Polychondritis
Syndromen	Ehlers Danlos syndroom, syndroom v Marfan Mucopolysacharidosen Down syndroom

	22q11 deletie Diverse zeldzame(re) syndromen
Secundair	
Lokale beschadiging	Langdurige beademing Ernstige tracheabronchitis Chronische longziekten Posttraumatisch
Compressie	Vaatring (dubbele aortaboog, rechtsdescenderende aorta, aberrant vaatverloop) Dilatatie linkeratrium Mediastinale massa Lymfadenopathie Congenitale cyste
Skeletafwijkingen	Scoliose Pectus excavatum

Klinische verschijnselen

Er bestaat grote variatie in de klachten die bij een trachea- en/of bronchomalacie kunnen voorkomen. De mogelijke symptomen zijn samengevat in Tabel 31-2. Ten tijde van een luchtweginfectie zie je vaak klachten als een luideen laagfrequente (blaf)hoest, langdurig aanhoudende hoestklachten en problemen om sputum effectief op te hoesten. Meer specifieke klachten zoals piepen, zagen, inspanningsintolerantie en recidiverende lagere luchtweginfecties leiden soms ten onrechte tot de diagnose astma. Bij kinderen met een luchtwegmalacie verbeteren de klachten echter niet na inhalatie van beta2 mimetica of wordt een paradoxaal effect gezien doordat tonusverlaging van het gladde spierweefsel de neiging tot collaps van de luchtweg doet toenemen. Een monofoon expiratoir piepend geluid bij auscultatie past bij een intrathoracale trachea- en/of bronchomalacie. Inspiratoire stridor komt vooral voor bij laryngomalacie, maar kan ook een symptoom zijn van een ernstige, of deels extrathoracale tracheamalacie. Kinderen met een ernstige luchtwegmalacie kunnen in de eerste levensmaanden periodes doormaken van acute ernstige luchtwegobstructie met hypoxemie en cyanose. De meest ernstige gevolgen hiervan zijn zogenaamde 'dying spells' die het beeld van een ALTE kunnen geven. Ze ontstaan door een vicieuze cirkel van toenemende ademerarbeid en toenemende collaps van de trachea, vaak doordat sputum in de trachea of voedsel in de slokdarm voor een acute ernstige luchtwegobstructie zorgt. Wanneer er bewustzijnsverlies ontstaat opent de luchtweg zich weer doordat de compressie wegvalt waarna het kind weer bijkomt.

Naarmate een kind ouder wordt, neemt de luchtwegdiameter toe en worden de kraakbeenringen steviger. Bij de meeste kinderen met een luchtwegmalacie verminderen de symptomen geleidelijk en vormen luchtweginfecties steeds minder vaak een probleem. De typische luide hoest kan langer blijven bestaan, evenals de verminderde inspanningstolerantie.

Tabel 31-2. Mogelijke symptomen van luchtwegmalacie.

Blafhoest ('zeehondenhoest')
Chronische productieve hoest
Stridor
Recidiverend piepen
Recidiverende onderste luchtweginfecties
Dyspnoe
Zagende ademhaling / 'vol zitten'
Verminderde inspanningstolerantie
Voedingsproblemen
Cyanotic spells
Moeizame weaning van beademing

Diagnostiek

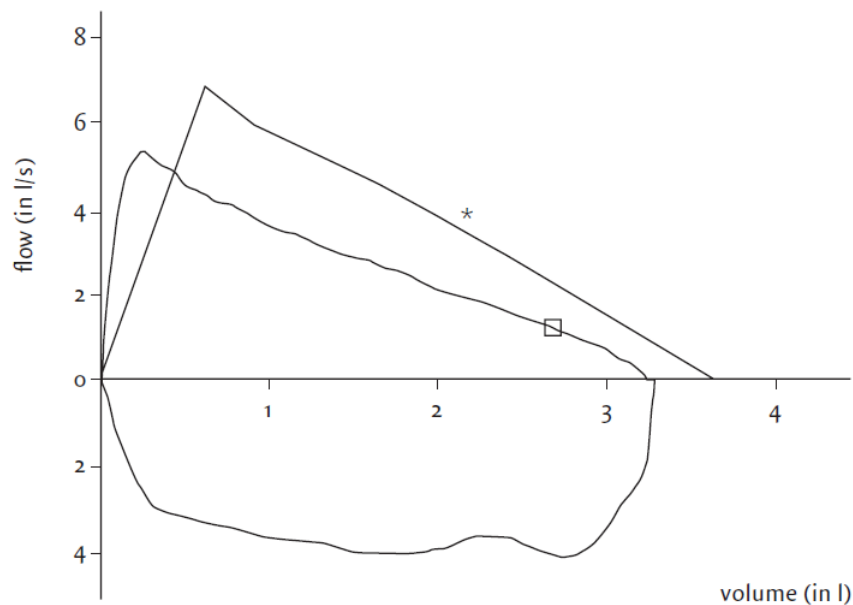
De leeftijd waarop de diagnose wordt gesteld varieert en is afhankelijk van de klachten van het kind. Bij 50% van de kinderen wordt de diagnose pas gesteld na het derde jaar. Op basis van anamnese en lichamelijk onderzoek kan een vermoeden van een luchtwegmalacie ontstaan. De diagnose wordt vervolgens gesteld door middel van directe visualisatie tijdens een flexibele bronchoscopie onder narcose met spontane ademhaling. Er zijn geen strikte criteria voor trachea- of bronchomalacie. Meestal worden een ratio tussen de omtrek van kraakbeen en pars membranacea van minder dan 3:1 en een excessieve collaps bij hoesten of rustig doorademen tijdens bronchoscopie als criteria gehanteerd.

Ook een CT scan met in- en expiratieopnames en dynamische reconstructie kan een trachea- of bronchomalacie aantonen. Tevens kan gebruik van contrastvloeistof een vaatanomalie aantonen.

Een X-thorax kan een luchtwegmalacie niet in beeld brengen, maar kan wel een mediastinale massa of een rechts descenderende aortaboog vaststellen. Middels echografie van het hart kan soms een vaatring worden vastgesteld.

Longfunctieonderzoek kan het vermoeden van een luchtwegmalacie ondersteunen maar is niet diagnostisch. Bij een typische spirometrie wordt een lage piekflow gezien met een verlaagde expiratoire flow gedurende de hele meting en een afgeplatte, maar niet concave curve (Figuur 31-2). Verder is het FIV1 normaal en duidelijk groter dan de FEV1 wat wijst op een variabele dynamische obstructie. Er is geen effect van beta 2 mimetica en bij ongeveer een derde van de kinderen wordt een afname van de expiratoire flowsnelheid gezien. Spirometrie differentieert niet tussen tracheomalacie en bronchomalacie en is bij kinderen < 4 jaar niet uitvoerbaar.

Figuur 31-2. Spirometrie.



Flow volume curve van een kind met een tracheomalacie. Wat opvalt is de verlaagde piekflow (PEF) en de verlaagde expiratoire flow. De flow volume curve verbetert niet na toediening van bronchusverwijding (niet weergegeven).

Therapie

De behandeling van een tracheomalacie hangt af van de etiologie en ernst van de klachten. Er is nauwelijks onderzoek gedaan naar de effectiviteit van verschillende behandelingen en adviezen berusten veelal op expert opinion. Bij een milde tot matig ernstige trachea- en/of bronchomalacie is de behandeling primair gericht op het verbeteren van de mucociliaire klaring door middel van het aanleren van hoesttechnieken en/of gebruik van een PEP

masker, eventueel in combinatie met verneveling van hypertoon zout. Daarnaast wordt laagdrempelig gestart met antibiotica bij luchtweginfecties. Afhankelijk van de ernst en frequentie van de klachten kan antibioticaprofylaxe worden geven. Ook kan influenza vaccinatie worden geadviseerd en moeten algemene adviezen zoals het vermijden van passieve blootstelling aan sigarettenrook worden besproken.

Bij meer ernstige vormen van tracheomalacie komen vaak inspanningsbeperking en voedingsproblemen vanaf de geboorte voor. Het kan nodig zijn om ter overbrugging enkele maanden sondevoeding te geven. Ook kan de luchtweg tijdelijk worden opgehouden door behandeling met non invasieve beademing, waarbij CPAP de meest gebruikte vorm is. Bij een vaatring wordt het beleid bepaald door de ernst van de symptomen. Na correctie van een vaatring blijft de luchtwegmalacie wel bestaan, maar kunnen de klachten net als bij een primaire niet syndromale luchtwegmalacie wel verbeteren.

Chirurgische behandeling is aangewezen bij een ernstige tracheomalacie met cyanotic spells, cyanose, voedingsproblemen, falen van extubatie en recidiverende pneumonieën ondanks conservatieve behandeling. Een aortopexie kan bijdragen aan een betere luchtwegdoorgankelijkheid. Hierbij wordt de aorta ascendens naar ventraal getrokken en met de adventitia vastgehecht aan de achterkant van het sternum. De trachea krijgt dan meer ruimte in het voor-achterwaartse vlak, waardoor hij mogelijk minder gemakkelijk samenvalt. Reïmplantatie van grote arterieën (b.v. bij het innominate artery compression syndrome door de truncus brachiocephalicus) wordt alleen bij een zeer ernstige malacie overwogen.

Literatuur

Hysinger EB, Panitch HB. Paediatric tracheomalacia. *Pediatr Respir Rev* 2016;17:9-15

Kamran A, Jennings RW. Tracheomalacia and tracheobronchomalacia in pediatrics: an overview of evaluation, medical management, and surgical treatment. *Front. Pediatr* 2019; 7:512

Wallis C, Alexopoulou E, Antón-Pacheco JL, et al. ERS statement on tracheomalacia and bronchomalacia in children. *Eur Respir J* 2019; 54:1900382

Boogaard R, Huijsmans SH, Pijnenburg MW, Tiddens HA, de Jongste JC, Merkus PJ. Tracheomalacia and bronchomalacia in children: incidence and patient characteristics. *Chest*. 2005 Nov;128(5):3391-7. doi: 10.1378/chest.128.5.3391. PMID: 16304290.

Hoofdstuk 32

CONGENITALE LONGAANDOENINGEN

Gerard H. Koppelman, J. Marco Schnater en Mariëlle W.H. Pijnenburg

Inleiding

Congenitale afwijkingen aan longen en luchtwegen kunnen zich vroeg of later in het leven op uiteenlopende manieren presenteren. Een deel van de kinderen met een congenitale longaandoening is asymptomatisch. De diagnose wordt vaak al gesteld tijdens prenatale echografie bij een amenorroeduur van 20 weken. Bij pasgeborenen kunnen dyspneu, hoorbare inspiratie of expiratie, hydrops foetalis, en voedingsproblemen wijzen op een congenitale longafwijking, terwijl bij oudere kinderen recidiverende lage luchtweginfecties – vaak op steeds dezelfde locatie –, hoesten tijdens de voeding of hemoptoë op de voorgrond kunnen staan.

De symptomen worden veroorzaakt door verdringing van longweefsel door bijvoorbeeld cysteuze afwijkingen of door infecties van abnormaal longweefsel. Ook kunnen symptomen worden veroorzaakt door obstructie van luchtwegen, hetzij veroorzaakt door afwijkingen die het lumen van de luchtwegen vullen, zoals hemangiomen, of de wand betreffen, zoals luchtwegmalacie, hetzij door afwijkingen die de luchtweg van buitenaf comprimeren, zoals een vaatring.

Dit hoofdstuk bespreekt verschillende congenitale afwijkingen van de luchtwegen, long en andere thoraxorganen, met achtereenvolgens aandacht voor afwijkingen van de glottis en trachea, de grote intrathoracale vaten, slokdarmafwijkingen en –fistels, en tenslotte afwijkingen van de intrathoracale luchtwegen en longen.

Afwijkingen van glottis en trachea

Laryngotracheale (glottische of subglottische) stenose, intratracheaal web en stembandparese. Deze afwijkingen kunnen ernstige stenose van de luchtweg veroorzaken en manifesteren zich dan vanaf de geboorte met inspiratoire stridor en tekenen van respiratoire insufficiëntie, waarvoor intubatie noodzakelijk kan zijn. Bij minder ernstige stenose kan de vernauwing in de eerste levensjaren leiden tot frequent optreden of ernstig verlopen van laryngitis subglottica.

Subglottische stenose is meestal verworven door herhaalde intubatie bij pasgeborenen. Heesheid bij huilen kan wijzen op stembandparese. Oorzaken van een stembandparese zijn beschadiging door intubatie of diep uitzuigen en beschadiging van de nervus recurrens (door geboortetrauma of ligeren van de ductus arteriosus). Een dubbelzijdige stembandparalyse heeft meestal cerebrale oorzaken en kan ernstige respiratoire distress geven.

De diagnose van hoge luchtwegobstructies wordt gesteld met flexibele laryngotracheoscopie tijdens spontane ademhaling. Afhankelijk van de oorzaak en ernst van de stenose wordt gekozen voor conservatief beleid, chirurgische resectie of plaatsing van een tracheacanule.

Intratracheaal hemangioom. Subglottische hemangiomen presenteren zich vaak in de eerste drie levensmaanden met symptomatische luchtwegobstructie. De helft van deze kinderen heeft ook cutane hemangiomen. Hemangiomen worden gediagnosticeerd met flexibele of starre laryngotracheobronchoscopie. Er zijn verschillende behandel mogelijkheden, waaronder als eerste keus de orale toediening van bètablokkers; als dit onvoldoende (snel) werkt zijn inspuiten met corticosteroiden, lasertherapie en embolisatie alternatieven.

Afwijkingen van de grote vaten

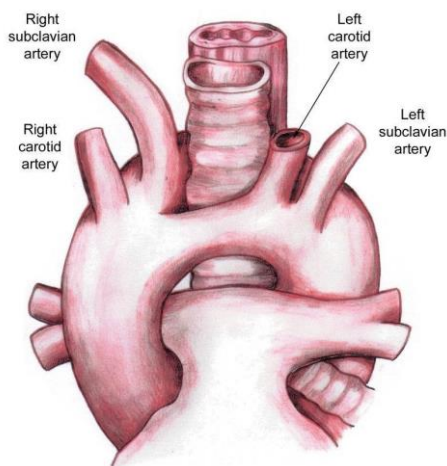
Boogafwijkingen. Boogafwijkingen ontstaan door ongewone regressie van delen van de vroeg-embryonale symmetrische dubbele aortaboog, die trachea en slokdarm omcirkelt. In sommige gevallen stroomt bloed door beide bogen, in andere gevallen persisteert een van de bogen als een streng. Als beide aortabogen blijven bestaan, ontstaat er een ring van grote bloedvaten rond trachea en slokdarm, waardoor compressie van de trachea optreedt (Figuur 32-1). Ongewone regressie kan ook leiden tot een abnormaal verloop van de arteria pulmonalis sinistra, die dan rechts om de distale trachea en dorsaal van de trachea naar links verloopt ('*pulmonary sling*') (Figuur 32-2). Ook de rechts descenderende aorta is het gevolg van regressieafwijkingen (Figuur 32-3). Andere mogelijke afwijkingen zijn een abnormale oorsprong van de arteria subclavia dextra (arteria lusoria) – als restant van de linkerboog – en van de arteria subclavia sinistra – als restant van de rechterboog. In het laatste geval is de oorsprong van de abnormale arteria subclavia sinistra vaak verwijd, een afwijking die divertikel van Kommerell wordt genoemd. Zo'n divertikel kan op zich ook al een trachea-impresie veroorzaken.

Boogafwijkingen manifesteren zich in de eerste levensjaren doorgaans met inspiratoire of expiratoire stridor en problemen met de voeding. Op latere leeftijd kunnen zich ook

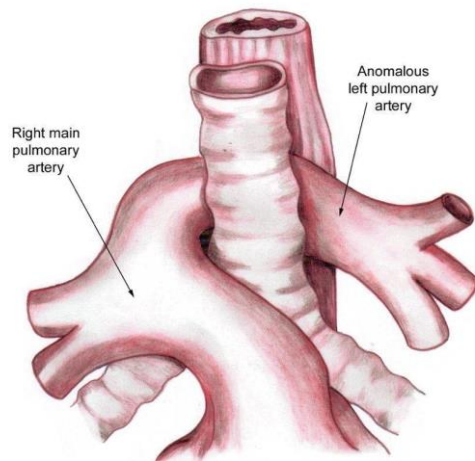
recidiverende pneumonieën en – soms moeilijk van astma te onderscheiden – benauwdheid bij inspanning voordoen. De diagnose kan worden vermoed als op de thoraxfoto de trachea een impressie vertoont, in geval van rechts descenderende aorta aan de rechterzijde, waarbij de contour die normaal gevormd wordt door een links descenderende aorta ontbreekt (Figuur 32-4). Ook contrastfoto's van de slokdarm kunnen een impressie tonen, vooral bij laterale opnamen. Voor verdere beeldvorming komen CT met angiografie, MRI van het mediastinum en tracheobronchoscopie in aanmerking.

De behandeling is chirurgisch en bestaat uit het klieven van de delen van de persisterende boog die de omcirkeling compleet maken. De *pulmonary sling* wordt behandeld door reïmplantatie van de linker arteria pulmonalis op de bifurcatie, zodat de *sling* is opgeheven. Door dit vroeg in het leven te doen, kan men de kans op blijvende trachea-afwijkingen beperken.

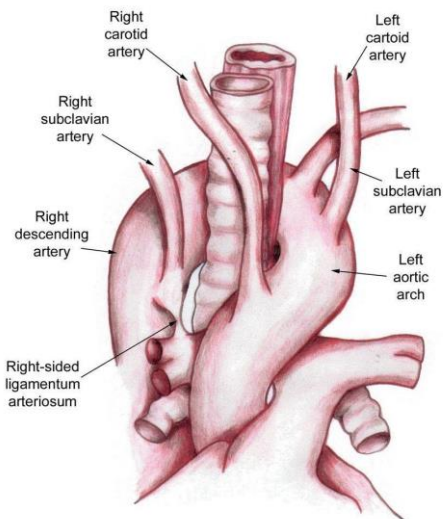
Figuur 32-1. Bloedvaten rondom trachea en slokdarm.



Figuur 32-2. Pulmonary Sling



Figuur 32-3. Regressieafwijking in aorta decendens



Figuur 32-4. Thoraxfoto trachea en aorta



Innominate artery compression syndrome. Dit syndroom betreft de truncus brachiocephalicus (arteria anonyma), waarvan de oorsprong uit de aortaboog meer naar links en naar dorsaal ligt dan gebruikelijk. Het is geen afwijking in strikte zin, maar geeft bij jonge kinderen soms klachten door druk op de trachea, wat een tracheomalacie-achtig beeld kan geven, met stridor, ademhalingsmoeilijkheden, cyanose en apneu tijdens de voeding. Sommige kinderen overstrekken om de trachea te 'bevrijden' van de druk van de arterie. De diagnose kan worden gesteld met flexibele of starre tracheo-bronchoscopie tijdens spontane ademhaling en CT met contrast of MRI. Meestal is geen behandeling nodig; als regel verdwijnen de symptomen in de loop van het eerste levensjaar door groei van de trachea.

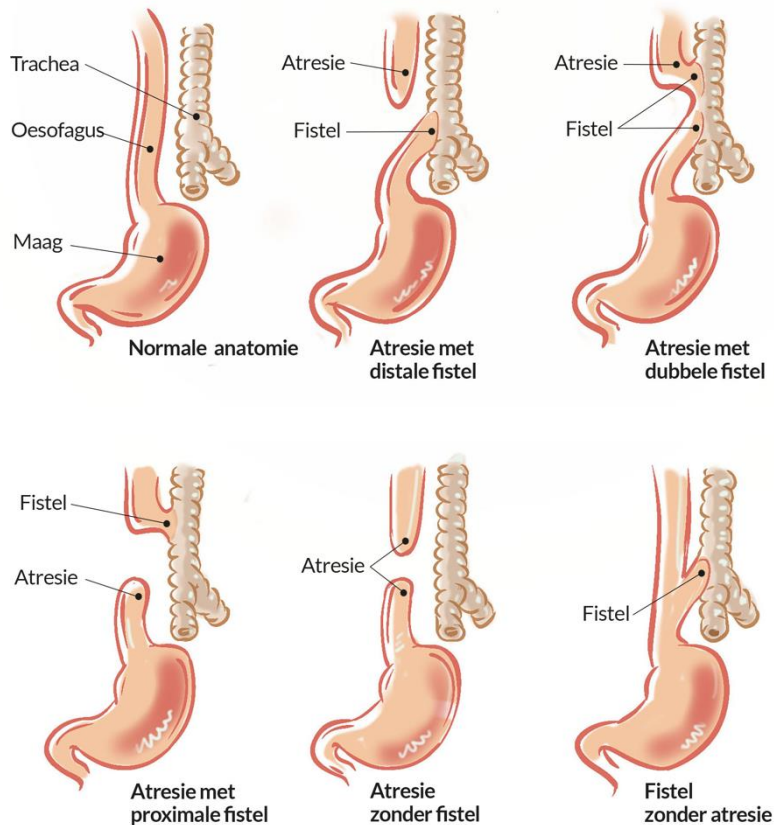
Slokdarmatresie en tracheo-oesofageale fistel

De meest voorkomende vorm van slokdarmatresie (type C) (Figuur 32-5) manifesteert zich kort na de geboorte doordat het kind 'bellen blaast' en aspireert. Bij deze vorm vindt men een proximale blindzak en een fistel tussen trachea en distale slokdarmsegment. De diagnose wordt gesteld doordat er geen maagsonde kan worden opgevoerd. Op de thoraxfoto is te zien dat de maagsonde ter hoogte van de bovenste thoraxapertuur opgekruld ligt, op de buikoverzichtsfoto bevindt zich lucht in maag- en darmstelsel (teken van een bestaande fistel). Indien er geen lucht op de buikoverzichtsfoto wordt gezien spreken we van een long-gap slokdarmatresie zonder fistel. Deze patiënten krijgen postnataal een gastrostomie voor enterale voeding waarna meestal na ca. 3 maanden de slokdarm lang genoeg gegroeid is en kan worden gereconstrueerd. Slokdarmatresie gaat vrijwel altijd gepaard met tracheobronchomalacie. De behandeling is chirurgisch en bestaat uit sluiten van de tracheo-oesofageale fistel en herstel van de slokdarmcontinuïteit. Na de operatie kunnen langdurig luchtwegproblemen blijven bestaan, zoals vol zitten en recidiverende lagere luchtweginfecties. Een groot deel van de aan slokdarmatresie geopereerde kinderen heeft, naast stenosering van de slokdarm, problemen als gevolg van de tracheobronchomalacie en gastro-oesofageale reflux, met klachten van hoesten, aspiratie en achterblijven in groei door voedingsproblemen. De meeste kinderen krijgen na de geboorte dan ook zuurremming.

Geïsoleerde tracheo-oesofageale fistel ('H-fistel') is veel zeldzamer en kan in eerste instantie gemakkelijk worden gemist (Figuur 32-5). Vanaf de geboorte bestaan daarbij klachten van frequente luchtweginfecties, vol zitten en heftige acute aanvallen van dyspneu en hoesten, soms met ernstige cyanose en vooral tijdens de voeding. De diagnose wordt meestal pas na enkele weken vermoed. De fistel kan met contrastonderzoek worden aangetoond, maar soms is flexibele of starre tracheoscopie nodig, waarbij wat methyleenblauw in de slokdarm

wordt gespoten, dat na korte tijd zichtbaar wordt in de trachea of de diagnose wordt gesteld door catheterisatie van de fistel. De behandeling bestaat uit chirurgisch sluiten van de fistel.

Figuur 32-5. Diverse varianten van oesofago-tracheale fistel.



Afwijkingen van intrathoracale luchtwegen en longen

De terminologie van aangeboren luchtwegafwijkingen staat ter discussie. Hier wordt de nieuwe nomenclatuur gebruikt, met tussen haakjes de klassieke benaming.

Tracheale bronchus (bronchus suis of varkensbronchus). Een tracheale bronchus is meestal een rechterbovenkwabsbronchus die aftakt uit de trachea in plaats van uit de rechter hoofdbronchus. Dit komt voor bij 0,5 tot 2% van de mensen, geeft meestal geen klachten, maar kan gepaard gaan met recidiverende luchtweginfecties in een van de segmenten van de rechterbovenkwab. Meestal betreft het een toevallige bevinding bij bronchoscopie of beeldvorming en is geen interventie nodig. Alleen in het uitzonderlijke geval van

recidiverende infecties is chirurgische interventie aangewezen; deze bestaat uit resectie van het longgedeelte dat door de tracheale bronchus wordt belucht.

Congenitale hyperlucente longkwab, ook genoemd congenitale lobaire hyperinflatie (congenitaal lobair emfyseem). Bij deze aandoening zijn een of meer longkwabben aangedaan. Meestal worden de betrokken kwabben in de loop van het eerste levensjaar geleidelijk 'opgeblazen' door *air trapping* achter een ventiel mechanisme als gevolg van een malacie of in aanleg afwijkende bronchus. Hart en mediastinum worden verplaatst naar de gezonde zijde. Afhankelijk van de omvang van de laesie ontstaat milde of progressieve dyspneu; verder kunnen zich in de aangedane segmenten recidiverende infecties voordoen. Een enkele keer kan snelle verdringing van de gezonde longdelen in de neonatale periode leiden tot ernstige kortademigheid en eventueel cyanose welke beademing of ECMO noodzakelijk maakt.

De thoraxfoto toont hyperlucentie ter plaatse van het aangedane longgedeelte. Verdere diagnostiek kan bestaan uit bronchoscopie en CT, waarbij bronchoscopie in het geval van een slijmplug ook therapeutisch kan zijn. Bij progressieve dyspneu, recidiverende infecties en voedingsproblemen bestaat de behandeling uit operatieve verwijdering van de aangedane segmenten of kwab. Als er geen of geringe dyspneu is en de groei goed, kan worden afgewacht.

Differentiaal diagnostisch kan hyperinflatie optreden door intrinsieke obstructie (bijvoorbeeld een mucusplug) of extrinsieke compressie met ventielmechanisme. Bronchusatresie kan leiden tot een hyperlucente long door collaterale ventilatie via de poriën van Kohn vanuit aangrenzend normaal longweefsel.

Afwezige long, congenitaal kleine long (longagenesie, longhypoplasie). Als een long gedeeltelijk of niet is aangelegd, leidt dat meestal tot min of meer ernstige dyspneu, soms met recidiverende infecties. Symptomen kunnen echter ontbreken. Bij prenatale echografie kan oligohydramnion zichtbaar zijn. De afwijking kan solitair voorkomen, waarbij meestal ook de arteria pulmonalis aplastisch is, en als onderdeel van een chromosomale of syndromale afwijking. Vaak gaat deze afwijking gepaard met cardiale afwijkingen. De diagnose kan bij lichamelijk onderzoek worden vermoed door het achterblijven bij de ademhaling van de aangedane thoraxhelft. De thoraxfoto kan verplaatsing van het hart naar de aangedane zijde tonen en een hyperlucient beeld van de niet-aangedane long. Aan de aangedane zijde kunnen ribafwijkingen zichtbaar zijn. CT of MRI kan de diagnose bevestigen. Volgens recente nieuwe inzichten lijkt een intrathoracale prothese een optie om verdere afplatting van

de luchtweg, en daarmee progressie van dyspneu, tegen te gaan door de shift zoveel als mogelijk te voorkomen.

Congenitale thoracale aanlegstoornissen. Hieronder vallen de cystemeuze afwijkingen, waarvan de varianten onder verschillende namen bekend zijn (congenitale pulmonale luchtwegmalformatie (CPAM), voorheen congenitale cystadenomateuze malformatie (CCAM) genoemd, longsekwester en bronchogene cyste). Congenitale pulmonale aanlegstoornissen kunnen op meerdere plaatsen in de longen voorkomen. Ze kunnen vrijwel asymptomatisch verlopen of direct na de geboorte min of meer ernstige dyspneu veroorzaken; later in het leven kunnen ze leiden tot recidiverende pneumonieën. De afwijkingen worden vooral gevonden langs trachea of slokdarm, vlak bij de carina en in de onderkwabben.

Bij asymptomatische kinderen bij geboorte (antenataal bekend) wordt een thoraxfoto gemaakt en een CT met contrast of MRI na ongeveer 6 maanden. Bij symptomatische kinderen bij geboorte wordt de CT met contrast eerder gemaakt, in de eerste 2 weken. Bij dyspneuklachten, voedingsproblemen en recidiverende infecties bestaat de behandeling uit operatieve verwijdering van het aangedane longgedeelte. Asymptomatische afwijkingen kunnen conservatief behandeld worden met goede follow up maar consensus ontbreekt (zie later).

CPAM. Vijf verschillende subtypen worden onderscheiden, waarbij type I, dat is gekarakteriseerd door grote cyste(s), het meest voorkomt. Bij subtype I en IV bestaat een kleine kans op maligne ontaarding, iets wat zich niet beperkt tot de cystemeuze afwijkingen zelf, zodat ook na excisie de follow-up moet worden gecontinueerd. Maligne ontaarding is geassocieerd met mutaties van het DICER-1 gen.

Longsekwesters hebben geen directe verbinding met de bronchiale boom. De vaatvoorziening verloopt afwijkend. Sekwesters kunnen zowel intrapulmonaal (75%) als extrapulmonaal (25%) gelegen zijn en kunnen zich uiten met recidiverende pneumonieën die zich steeds op dezelfde plaats voordoen maar ook met volumebelasting en slechte groei. De beslissing om te behandelen hangt vooral af van frequentie en ernst van de symptomen. De therapie is chirurgisch en bestaat uit verwijdering van het aangedane longgedeelte of selectieve embolisatie van de sekwester met *coils*. Bijzondere aandacht verdient de arteriële vaatvoorziening van de laesie; dat betreft vrijwel altijd een (of meer) aberrant(e) bloedvat(en) dat ontspringt uit de aorta descendens.

Ook hybride laesies, die bestaan uit een combinatie van laesies met afwijkende bloedtoevoer en cystemeuze longlesies komen voor.

Bronchogene cystes komen solitair voor en ontstaan uit een afwijkende ontwikkeling van de embryonale voordarm. Ze kunnen op elke plaats in trachea of bronchiaalboom voorkomen. Deze cystes presenteren zich vaak als een plaats voor infectie; waarop het advies is over te gaan tot chirurgische resectie.

Follow-up van congenitale thoracale aanlegstoornissen. Prenataal ontdekte aanlegstoornissen veroorzaken bij de ouders vaak onrust en angst. Prenatale counseling is dus essentieel. Als de afwijking een grote kans geeft op neonatale complicaties, worden neonatoloog, kinderarts-pulmonoloog en kinder(thorax)chirurg al tijdens de zwangerschap ingelicht. De echografisch bepaalde grootte van de afwijkingen (ratio CPAM /hoofdomtrek > 1.6) voorspelt hydrops foetalis. In dit soort gevallen kan een kuur antenatale steroïden worden overwogen. Meestal is geen antenatale interventie nodig; wel laat men de bevalling bij voorkeur in een tertiair ziekenhuis plaatsvinden. De behandeling is afhankelijk van de ernst van de symptomen.

Het optimale beleid bij zuigelingen zonder symptomen staat niet vast. Er zijn twee mogelijke benaderingen. Bij de 'agressieve' benadering gaat men, als het om een grote afwijking gaat, in het eerste levensjaar over tot operatieve verwijdering van de laesie. Tot die tijd is de kans op longcomplicaties klein en zo heeft het kind de kans eerst te groeien. Bovendien bestaat de kans dat de afwijking kleiner wordt of verdwijnt. Bij de 'expectatieve' benadering wordt ongeacht de grootte van de aanlegstoornis alleen geïntervenieerd bij symptomen of complicaties. Met name over deze asymptomatische patiënten is geen consensus over de beste behandeling (conservatief vs. operatief). Een op korte termijn startende Europese multicenter trial zal hier mogelijk antwoord op geven.

Omdat weinig bekend is over het beloop van congenitale thoracale aanlegstoornissen, wordt geadviseerd om de patiënt tot het 18e levensjaar op gezette tijden poliklinisch terug te zien. Inmiddels wordt ook een deel van deze patiënten protocollair doorverwezen naar de volwassen longartsen (transitie). De prospectieve verzameling van gegevens over het beloop is essentieel om te kunnen komen tot een onderbouwd diagnostisch en therapeutisch protocol.

Literatuur

- Bush A, Chitty L, Harcourt J, Hewitt RJ, Nicholson AG. Congenital Lung Disease. In: RB Williams, R Detering, A Li, F Ratjen, P Sly, HJ Zar, A Bush (red). *Kendig's Disorders of the respiratory tract in children*. 9e druk. Philadelphia: Elsevier, 2019: 18; 289-337.
- David M, Lamas-Pinheiro R, Henriques-Coelho T. Prenatal and Postnatal Management of Congenital Pulmonary Airway Malformation. *Neonatology*. 2016;110(2):101-15.
- Eber E, Pflieger A. Airway malformations. In: Eber E, Midulla F. *Pediatric Respiratory Medicine*, 1e druk. European Respiratory Society, Sheffield, UK. 2013; 435-44.
- Sacco O, Panigada S, Solari N, Ribera E, Gardella C, Rosina S, Ghezzi M and Rizzo F. Vascular malformations. In: Eber E, Midulla F. *Pediatric Respiratory Medicine*, 1e druk. European Respiratory Society, Sheffield, UK. 2013; 452-460.

Hoofdstuk 33

BRONCHOPULMONALE DYSPLASIE

Liesbeth Duijts en Elianne Vrijlandt

Inleiding

Bronchopulmonale dysplasie (BPD) is een chronische longziekte die wordt gekenmerkt door persisterende respiratoire problemen, zuurstofbehoefte en karakteristieke radiologische afwijkingen. Tegenwoordig wordt BPD vooral bij extreem prematuur geboren kinderen gezien, die bij de geboorte nog onvoldoende alveoli hebben en waarbij ook het vaatbed onvoldoende ontwikkeld lijkt te zijn. BPD wordt vaak gebruikt als synoniem van chronische longziekte van prematuren (chronic lung disease, CLD). De term CLD wordt echter gebruikt voor alle chronische longafwijkingen die bij te vroeg of à terme geboren zuigelingen in de neonatale fase ontstaan en die persisteren. CLD omvat daarmee ook andere ziektebeelden dan BPD die langdurige zuurstofbehoefte kunnen geven, zoals bijvoorbeeld longhypoplasie, persisterende pulmonale hypertensie van de pasgeborene (PPHN), en secundaire longproblemen door hernia diafragmatica, congenitale hartafwijkingen en neuromusculaire aandoeningen. Dit hoofdstuk beperkt zich tot de classificatie, diagnostiek en behandeling van BPD na ontslag van de neonatale intensive care.

Definitie en classificatie

Men spreekt van BPD als op de postmenstruele leeftijd van 36 weken cumulatief gedurende ≥ 28 dagen meer dan 21% zuurstof is toegediend. De ernst van de BPD wordt bepaald door de mate van respiratoire ondersteuning op de gecorrigeerde postmenstruele leeftijd van 36 weken (Tabel 33-1). De zogenaamde zuurstofreductietest onderscheidt de vormen milde, matig-ernstige, of ernstige BPD. Om uniformiteit te bereiken in de diagnose wordt in Nederland voorgesteld om alle zuigelingen die low flow ondersteuning hebben op de gecorrigeerde postmenstruele leeftijd van 36 weken aan 1 l/min flow te leggen en de zuurstof gedurende de dag te titreren. Wanneer de zuigeling meer dan 30% zuurstof nodig heeft om een saturatie van $>90\%$ te houden is volgens de criteria sprake van een ernstige BPD en hoeft geen zuurstofreductietest gedaan te worden. Bij de overige zuigelingen wordt met de zuurstofreductietest op de gecorrigeerde postmenstruele leeftijd van 36 weken onder meting van de SpO₂ de toediening van extra zuurstof gestaakt. Wanneer de zuurstofsaturatie gedurende een uur boven 88% blijft zonder dat zich apneus of bradycardiën voordoen, is sprake van milde BPD. Als in die periode de SpO₂ gedurende 1 minuut beneden 80% komt,

of gedurende 5 min tussen 80 en 87%, is sprake van matig-ernstige BPD. Mogelijk dat in de toekomst de zuurstofreductietest komt te vervallen en met name de wijze van toegediende ademhalingsondersteuning op 36 weken postmenstruele leeftijd, ongeacht aanvullende zuurstof gebruik, bepalend zal zijn voor de ernst van BPD. De ernst van de BPD correleert goed met het risico van zuurstofafhankelijkheid bij ontslag naar huis, de lengte van de opnameduur, de kans op heropnamen in het eerste levensjaar vanwege longproblemen en pulmonale en neurologische problemen op latere leeftijd.

Tabel 33-1. BPD bepaling.

Amenorroeduur	< 32 weken	≥ 32 weken
Tijdstip waarop gemeten	36 weken PML of ontslag naar huis, wat het eerste plaatsvindt	> 28 dagen maar < 56 dagen na geboorte of ontslag naar huis, wat het eerste plaatsvindt
	Behandeling met O₂ > 21% gedurende tenminste 28 dagen én:	
Milde BPD	ademt kamerlucht (al dan niet met snor 1 l/min)	ademt kamerlucht (al dan niet met snor 1 l/min)
Matig ernstige BPD	O₂ behoefte < 30%	O₂ behoefte < 30%
Ernstige BPD	O₂ behoefte ≥30% en/of positieve druk (beademing, nasale CPAP of HFNC)	O₂ behoefte ≥ 30% en/of positieve druk (beademing, nasale CPAP of HFNC)

Epidemiologie en pathologie

Het risico op BPD is groter naarmate de zwangerschapsduur korter is en het geboortegewicht lager. Bij een geboortegewicht tussen 1000 en 1500 g ontstaat BPD bij 25%, tussen 700 en 1000g bij 70% en onder 700 g bij circa 100% van de kinderen. Het gemiddelde risico is ongeveer 30%. Dit komt ongeveer neer op 300 nieuwe kinderen met de diagnose BPD per jaar aangezien in Nederland elk jaar ongeveer 1000 kinderen geboren worden met een zwangerschapsduur van minder dan 30 weken of een geboortegewicht van minder dan 1250 g.

De belangrijkste risicofactor voor ("Nieuwe") BPD is de mate van vroeggeboorte: hoe korter de zwangerschapsduur hoe groter de ontwikkelingsachterstand van de luchtwegen en

longen. Daarbij kunnen risicofactoren als pre-eclampsie van de moeder, intra-uteriene groeivertraging, respiratory distress syndroom (RDS), zuurstoftoediening bij een nog onrijp antioxidanssysteem van de long, volumetrauma en barotrauma door beademing, open ductus Botalli, neonatale (long)infecties, bijvoorbeeld met *Ureaplasma urealyticum* en CMV, en ondervoeding een rol spelen. Over de rol van genetische factoren is weinig bekend.

Histologisch werd de “Klassieke BPD” gekenmerkt door afwijkingen ontstaan door beschadiging en littekenvorming als complicatie van zuurstoftoediening en beademing. Hierbij was er sprake van stilstand in de ontwikkeling van de alveoli en een chronisch inflammatie-beeld met excessieve bindweefselvorming en weefselverlies. Vanwege de verbeterde beademingstechnieken, prenatale maternale systemische corticosteroiden en postnatale intratracheale surfactant toediening wordt het beeld bij de nieuwe BPD vooral gekenmerkt door een globale alveolaire en vasculaire ontwikkelingsachterstand waarbij het vasculaire endotheliale groei factor (VEGF)-A een belangrijke rol speelt. De achterstand in de alveolarisatie in combinatie met de achterstand in de ontwikkeling van het vaatbed versterkt elkaar (op een negatieve manier) bij de gaswisseling. De precieze ontwikkelingspatronen van de luchtwegen, longen en gerelateerde vaten in het ontstaan en beloop van BPD vanaf de neonatale fase tot in de volwassenheid is echter niet geheel bekend maar kan leiden tot chronische long- en vaatziekten met mogelijk een verkorte levensverwachting.

Klinische verschijnselen

De belangrijkste kenmerken van BPD zijn in het eerste jaar hypoxemie door chronische verstoring van het evenwicht (*'mismatch'*) tussen ventilatie en perfusie, hypercapnie, tachypneu met relatief klein teugvolume bij verlaagde compliantie, sub- en intercostale intrekkingen en verlengd expirium door luchtwegobstructie. Luchtwegobstructie komt vaak voor en berust vaak niet op chronische ontsteking, zoals bij astma, maar op de veranderde structuur en functie van de luchtwegen. Daarnaast neigen kinderen met BPD tot vochtretentie, met overmatige groei (meer dan 20 g/kg per dag), oedeem van de oogleden en voeten, hepatomegalie en crepitaties over de longen. De oorzaak hiervan is onduidelijk. Kinderen met BPD hebben een gecompromitteerde longfunctie en behoefte aan langdurige respiratoire ondersteuning met onder andere extra zuurstof. BPD heeft ook (middel-) lange termijn gevolgen. In de eerste levensjaren hebben kinderen met BPD vaker klachten van benauwdheid, piepen en volzitten dan á terme geboren kinderen zonder BPD (tot 5 keer) en worden ze vaker opgenomen in het ziekenhuis vanwege luchtweginfecties. Op de langere termijn blijken kinderen met BPD een slechtere longfunctie en een (geringe) afgenomen

inspanningstolerantie te hebben. Bij een atypische presentatie dienen andere of bijkomende diagnoses overwogen te worden (Tabel 33-2).

Tabel 33-2. Andere of bijkomende diagnoses bij een atypische presentatie van BPD

Hogere luchtwegproblemen (o.a. tracheo(broncho)malacie, laryngotracheale stenose of cleft)
Pulmonale hypertensie
Interstitiële longziekten (o.a. surfactantdeficiëntie, ABCA3)
Primaire ciliaire dyskinesie
Cystische Fibrose
Congenitale hartafwijkingen
Gastro-oesophageale reflux
Aangeboren afwijking oesophagus / maag (o.a. oesofagus atresie met tracheo-oesophageal fistel, sliding hernia)
Immuundeficiëntie

Diagnostiek

De bloedgasanalyse toont een metabool gecompenseerde respiratoire acidose. Deze is meer uitgesproken bij diureticagebruik. Dit laatste is een indicatie voor regelmatige controle van de serumelektrolyten.

Op de thoraxfoto kan een sterk wisselend beeld te zien zijn, variërend van een fijne honingraatstructuur tot een streperige of moppige longtekening, vaak gecombineerd met wisselende luchthoudendheid, waarbij gebieden met hyper- en hypolucentie elkaar afwisselen. Bij de ernstigere vormen van BPD kunnen ook hyperlucente, cysteuze afwijkingen zichtbaar zijn met daartussen hypolucente gebieden met fibrose of plaatatelectasen (Tabel 33-3). Bij een CT van de thorax vallen onder meer lineaire opaciteiten, hyper- en hypolucente gebieden en subpleurale driehoekige verdichtingen op (Figuur 33-1). Herhaling van het radiologisch onderzoek bij de follow-up van BPD- patiënten is alleen zinvol bij plotselinge verandering van het klinische beeld, zoals toenemende dyspneu, tachypneu of zuurstofbehoefte, ernstige BPD, chronische respiratoire symptomen, of recidiverende ziekenhuis opnames. MRI van de thorax wordt vooralsnog alleen in research setting gebruikt.

Bij jonge zuigelingen toont (in het kader van wetenschappelijk onderzoek verricht) longfunctieonderzoek afwijkingen die wijzen op luchtwegobstructie en toegenomen bronchiale hyperreactiviteit. Het is belangrijk dat men zich realiseert dat kinderen met BPD ook inspiratoire belemmeringen kunnen hebben zoals bij een subglottische stenose na langdurige intubatie of stembandparese na een ductusclip. Dit kan leiden tot afwijkingen in de inspiratoire flow-volumecurve zoals een afgeplatte curve of verlaagde FIV1 (forced inspiratory volume in 1 second). Bevindingen over (in)homogene ventilatie zijn niet consistent hoewel bij multiple breath washout testen (MBW) in de jongste leeftijdscategorie milde afwijkingen worden gevonden zoals een (licht) verhoogde lung clearance index (LCI) en verlaagde functionele residuele capaciteit (FRC). Bij oudere kinderen zijn persisterende longfunctieafwijkingen beschreven zoals (perifere) luchtwegobstructie, air trapping, hyperinflatie, verlaagde compliantie, bronchiale hyperreactiviteit en/of milde inspanningsbeperking. Het meten van longfunctie, met name spirometrie voor en na een luchtwegverwijder, wordt aangeraden bij alle kinderen met BPD vanaf de leeftijd van ongeveer 5 jaar. De literatuur is niet eenduidig over de rol van het meten van de diffusiecapaciteit. De meeste kinderen op de schoolgaande leeftijd hebben een (bijna) normale LCI. Bij cohort onderzoeken lijkt sprake van “tracking” (goede longfunctie blijft goed, matige longfunctie blijft matig). Enkele studies tonen een verder achteruitgaande longfunctie in de loop van het leven bij patiënten met ernstige BPD.

Tabel 33-3. Afwijkingen bij CT (√=voorkomend, √√=veel voorkomend)

Auteur	Leeftijd	bronchuswandverdichting	lineaire verdichting	subpleurale verdichting	hypolucente gebieden	hyperlucente gebieden	mosaic	verdikte septa	emfyseem	bullae	fibrose	bronchiëctasieën
Tonson la Tour	0-1 j	√√	√√	√	√√				√	√		√
Brostrom	6-8 j			√√	√√	√√	√√	√√	√		√√	√√
Wong	adol	√			√				√√			√
Aukland	10+adoles		√√	√√	√	√	√					
Aquino	5-18 j		√√	√√	√√	√√	√√					
Maastricht	alle	√√	√√	√√	√√							

Figuur 33-1. CT-scan van thorax



Therapie

De behandeling van BPD bestaat in eerste instantie uit het zoveel mogelijk voorkómen van verdere longschade en het bestrijden van symptomen, wat wil zeggen dat men streeft naar goede oxygenatie en groei. Tot dusver zijn er geen mogelijkheden om de longontwikkeling te stimuleren of de longafwijkingen te verbeteren. Omdat er weinig gerandomiseerde studies zijn naar de effecten van verschillende typen behandeling, varieert de behandeling van BPD van ziekenhuis tot ziekenhuis. De hieronder gegeven adviezen zijn meestal op basis van een zeer lage tot lage kwaliteit van bewijs (Tabel 33-4).

Tabel 33-4. Lange termijn monitoring en behandeling BPD (laag tot zeer laag bewijs)

WAT	INDICATIE
Slikonderzoek	Hoesten of desaturaties bij inname voeding, verdenking stemband- of andere luchtwegafwijkingen, persisterende zuurstofbehoefte of pulmonale hypertensie, chronische of anders verlopende luchtweginfecties
Polysomnografie	40 weken postmenstruele leeftijd en nog apneu's, terugkerende desaturaties of bradycardiëën of slaapgerelateerde symptomen, verminderde groei of zuurstof > 2 jaar. Overweeg eerst meting met nachtelijke saturatiemeter.
Spirometrie met reversibiliteit	Vanaf 5 jaar

CT thorax, dynamische MRI thorax*	Ernstig beloop BPD, ernstige luchtwegklachten en / of terugkerende ziekenhuisopnames voor longproblemen, als bronchoscopie voor uitsluiten malacie niet mogelijk is.
Bronchoscopie	Bij onverklaarbare klachten als chronische hoest, piepende ademhaling, beademing afhankelijk, persisterende hypoxemie, stridor of zacht huilen na ductus clip voor persisterende ductus arteriosus
Kinderdagverblijf	In overleg met ouders
Inhalatie bronchodilatoren	Proefperiode bij ernstig beloop BPD, ernstige luchtwegklachten en / of terugkerende ziekenhuisopnames voor longproblemen, terugkerende luchtwegklachten (droge hoest, piepende ademhaling), inspanningsintolerantie of reversibele longfunctie
Inhalatie steroïden	Geen indicatie. Eventueel proefperiode te overwegen bij terugkerende luchtwegklachten (droge hoest, piepende ademhaling)
Systemische steroïden	Geen indicatie
Diuretica	Geen indicatie. 'Uit groeien' of afbouwen naar eigen inzicht.

*Uitgevoerd zonder sedatie met juiste technische beeldacquisitie en minimale radiatiedosis

Zuurstoftherapie. Goede oxygenatie bevordert de groei van kinderen met BPD. Bij extreem prematuur geboren kinderen zijn de veilige saturatiegrenzen niet bekend. Te hoge grenzen geven meer prematurenretinopathie (ROP), te lage grenzen zijn geassocieerd met oversterfte. Zuurstof is als een geneesmiddel, met therapeutische effecten en bijwerkingen. De zuurstoftoediening moet dus nauwkeurig bewaakt worden. Voor de SpO₂ wordt bij kinderen onder 34 weken postmenstruele leeftijd aangehouden dat de streefwaarden tussen 90 en 92% liggen, met uitersten van 88 en 95%. Bij kinderen boven 32 weken postmenstruele leeftijd is dat respectievelijk tussen 92 en 96%, met uitersten van 86 en 98%. Het staat niet vast tot wanneer deze saturatiegrenzen moeten worden aangehouden. In de praktijk gaat men er meestal van uit dat na 36 weken de hogere grenzen kunnen worden gebruikt, omdat dan het risico van ROP geweken is. De diverse manieren van zuurstoftoediening staan beschreven in Hoofdstuk 55. Bij zuurstoftoediening thuis moet regelmatig, bijvoorbeeld eenmaal per maand, de nachtelijke SpO₂ worden vastgelegd. De saturatie is 's nachts immers meestal lager dan overdag tijdens een poliklinische controle. Er is geen eenduidige richtlijn met criteria voor stoppen van zuurstoftherapie maar dit kan op geleide van een nachtelijke opgenomen saturatieprofiel of polysomnografie plaats vinden.

Voor een andere complicatie, pulmonale hypertensie, wordt tegenwoordig meer alertheid gevraagd. Een nieuwe Europese consensus voor Pulmonale Hypertensie bij kinderen (2019) adviseert bij (matig) ernstige BPD te screenen op pulmonale hypertensie omdat met name bij ernstige BPD de prevalentie van pulmonale hypertensie oploopt tot 40%. Ten aanzien van het beste moment van screenen worden verschillende opties beschreven, namelijk al in de eerste levensweek (nog voordat de diagnose is gesteld bij kinderen met het risico op pBPD vanwege korte gestatieduur en of dysmaturiteit), op de á terme leeftijd en/of rond de gecorrigeerde leeftijd van 6 maanden. Bij pulmonale hypertensie worden vaak hogere zuurstofsaturatiegrenzen geadviseerd.

Voeding Bij patiënten met BPD zijn het metabolisme en de ademerbeid toegenomen, waardoor de energiebehoefte hoger is, gemiddeld 150 kcal/kg (630 kJ/kg) per dag. Als in deze behoefte niet wordt voorzien, kan dat leiden tot groeivertraging. In principe wordt een normaal vochtbeleid met 150 à 160 ml/kg per dag gevolgd. Vochtretentie wordt in eerste instantie bestreden met diuretica en pas als dat onvoldoende effect heeft wordt de vochttoediening beperkt tot 130 à 150 ml/kg per dag. Adequate energie-inname kan worden bereikt door concentreren van de voeding (17 g in plaats van 13 g poeder per 100 ml) maar de voorkeur heeft de toevoeging van extra vet (middellangeketentriglyceriden of maïsolie), koolhydraten (dextrine-maltose) of eiwit (Protifar®). De maximaal toelaatbare eiwitbelasting per dag is 4 g/kg.

De meeste BPD-patiënten hebben voedingsproblemen, mogelijk vanwege negatieve sensaties in het mondgebied in de neonatale periode door de langdurige beademing en de voedingssonde. Voor verbetering van de ontwikkeling van de mondmotoriek en van de voedingsacceptatie kan prelogopedische begeleiding van nut zijn.

Diuretica. In de initiële fase, vaak nog tijdens opname op de neonatale intensive care, verbeteren diuretica de oxygenatie en longcompliantie maar deze hebben geen effect op mortaliteit, duur van de zuurstoftherapie of opnameduur. Lisdiuretica, vooral furosemide, verminderen vooral in de initiële ontstekingsfase van BPD de aanwezige hoeveelheid interstitieel vocht in de longen. Er lijkt een tijdelijk positief effect op longfunctie en ventilatie-perfusieverhouding. Chronisch gebruik van diuretica leidt echter tot elektrolytstoornissen, metabole alkalose en (passagère) nefrocalcinose. Intermitterende orale toediening van furosemide (2 à 3 mg/kg per keer, eenmaal per 3 dagen) lijkt veiliger en effectief te zijn, maar wetenschappelijk bewijs ontbreekt.

In de chronische fase speelt interstitieel longvocht geen rol meer, maar zijn diuretica soms nodig ter behandeling van vochtretentie. Men combineert dan vaak een thiazidediureticum (chloorthiazide, 1 à 3 mg/kg per dag in 2x) met een kaliumsparend diureticum (triamtereen of spironolacton, 1 à 3 mg/kg per dag in 2x). Vanwege de kans op hyponatriëmie is regelmatige controle van de serumelektrolyten nodig. Bij patiënten die met ontslag zijn of ouder dan 36 weken postmenstruele leeftijd lijkt het gebruik van diuretica geen effect te hebben op de duur van zuurstoftherapie, ziekenhuisopnames of longfunctie.

Inhalatietherapie. Bij jonge zuigelingen is de longdepositie van vernevelde medicamenten laag (minder dan 2%), zodat hoge doseringen nodig zijn. Bij tekenen van luchtwegobstructie kan inhalatietherapie per jetvernevelaar of per dosisaerosol met voorzetkamer effectief zijn. Hiervoor geldt dat deze therapieën op groepsniveau niet bewezen effectief zijn, maar dat individuele patiënten er soms goed op reageren, bijvoorbeeld patiënten met ernstige BPD, astma-achtige klachten, herhaaldelijke ziekenhuisopnames, verminderde inspanningstolerantie of reversibele obstructie bij longfunctie onderzoek. Bèta-2-agonisten (puffen salbutamol in een dagdosering van 2 à 8 x 200 tot 400 µg of vernevelen 2 à 8 x 2,5 mg/dosis), in combinatie met anticholinergica (ipratropiumbromide puffen 20-40 µg of vernevelen 0,25 mg/dosis) kunnen baat hebben. Individuele evaluatie is nodig aan de hand van een proefbehandeling.

Inhalatiecorticosteroiden worden bij patiënten met BPD soms langdurig toegepast, hoewel de effectiviteit ervan niet vaststaat. Bij patiënten met ernstige BPD, ernstige luchtwegklachten, herhaaldelijke ziekenhuisopnamen, en blijvende luchtwegklachten ondanks regelmatig gebruik van bronchodilatoren kan een proefbehandeling met inhalatiecorticosteroiden overwogen worden voordat het langdurig gegeven wordt. Hierbij is fluticason (dagdosering 2x 125-250 µg) of beclomethason in extra fijne deeltjes (Qvar®, 2x 100 à 200 µg) als dosisaerosol via een voorzetkamer de eerste keus. Als alternatief kan inhalatietherapie worden gegeven met een vernevelaar. Het effect wordt pas na 7 dagen merkbaar en is maximaal na enkele maanden.

Vaccinaties. Zuigelingen met BPD krijgen hun vaccinaties volgens het Rijksvaccinatieprogramma op de gebruikelijke postnatale leeftijd, dus niet gecorrigeerd voor de vroeggeboorte. Bij kinderen die nog apneus hebben of ze recent nog hebben gehad kan een toename van de apneuactiviteit optreden zodat bij hen monitorbewaking aangewezen is. Influenzavaccinatie is mogelijk zinvol vanaf de postnatale leeftijd van 6 maanden maar bewijs daarvoor ontbreekt echter grotendeels. Men geeft de eerste keer tweemaal de halve volwassen dosis met één maand tussenruimte. In de eerste twee levensjaren komen

kinderen met BPD die persisterende zuurstofbehoefte hebben in aanmerking voor bescherming tegen RSV met palivizumab. Dit vermindert de kans op ziekenhuisopnamen.

Antibiotische profylaxe. Het nut van de profylactische toediening van trimethoprim of co-trimoxazol (in de halve therapeutische dosering) is omstreden, omdat niet zozeer bacteriële, maar vooral virale infecties voor deze kinderen bedreigend zijn. Wel tonen meta-analyses aan dat profylactisch azitromycine in de eerste levensweken gegeven aan extreem prematuren het risico op BPD kan verminderen.

Kinderdagverblijf Kinderen met BPD hebben meer last van virale infecties dan andere kinderen. Daarom wordt soms ontraden om ze naar een dagverblijf / oppas te laten gaan. Er is geen literatuur om dit advies te onderbouwen. Op individuele basis zal moeten worden afgewogen of de risico's opwegen tegen de voordelen.

Prognose

Na ontslag uit het ziekenhuis blijven BPD-patiënten een kwetsbare groep. Vaak zijn er voedingsproblemen en blijven zij ondanks alle inspanningen achter in groei. Ook intercurrente virale infecties kunnen persisterende luchtwegklachten veroorzaken. De kans op heropname in het eerste levensjaar is ongeveer 50% en de opnameduur is dubbel zo lang als bij zuigelingen zonder BPD. Bij ernstige luchtwegproblemen en onvoldoende reactie op therapeutische behandeling dient diagnostiek naar zeldzame longaandoeningen zoals interstitiële longziekten (waaronder surfactant deficienties), pulmonale hypertensie of syndromale aandoeningen overwogen te worden.

Op de langere termijn persisteren de groei problemen vaak en staat ook de psychomotorische ontwikkeling onder druk. Dit geldt vooral als in de acute fase hooggedoseerde corticosteroïdtherapie nodig is geweest. Op basisschoollleeftijd hebben de kinderen gemiddeld een kortere lichaamslengte, een lager IQ, meer ADHD en slechtere schoolprestaties. Tot op volwassen leeftijd is de longfunctie significant slechter dan die van personen zonder problemen als zuigeling en in sommige aspecten zelfs slechter dan die van voormalige prematuren zonder BPD. Bij longfunctieonderzoek wordt vooral persisterende bronchusobstructie gevonden, maar daarnaast ook verlaagde diffusiecapaciteit, inhomogene verdeling van de ventilatie en een lager dan gemiddeld inspanningsvermogen. Ook wordt een verminderde cardiale reserve, kleinere hartkamers, verhoogde vaatwandstijfheid en hogere druk van het pulmonale en systemische vaatbed gezien. BPD is een chronische

longziekte met lange termijn gevolgen tot in de late volwassenheid. Optimale zorg en behandeling blijft daarom van uiterst belang, ook na ontslag van de neonatale intensive care.

Literatuur

- Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med* 2007;357:1946-55.
- Cristea I, Ren CL, Amin R, et al. Outpatient Respiratory Management of Infants, Children, and Adolescents with Post-Prematurity Respiratory Disease An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2021 Dec 15;204(12):e115-e133.
- den Dekker HT, Sonnenschein-van der Voort AMM, de Jongste JC, Anessi-Maesano I, Arshad SH, Barros H, Beardsmore CS, Bisgaard H, Phar SC, Craig L, Devereux G, van der Ent CK, Esplugues A, Fantini MP, Flexeder C, Frey U, Forastiere F, Gehring U, Gori D, van der Gugten AC, Henderson AJ, Heude B, Ibarluzea J, Inskip HM, Keil T, Kogevinas M, Kreiner-Møller E, Kuehni CE, Lau S, Mélen E, Mommers M, Morales E, Penders J, Pike KC, Porta D, Reiss IK, Roberts G, Schmidt A, Schultz ES, Schulz H, Sunyer J, Torrent M, Vassilaki M, Wijga AH, Zabaleta C, Jaddoe VWV, Duijts L. Early growth characteristics and the risk of reduced lung function and asthma: A meta-analysis of 25,000 children. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Apr;137(4):1026-1035. doi: 10.1016/j.jaci.2015.08.050. Epub 2015 Nov 11.
- Moschino L, Stocchero M, Filippone M, Carraro S, Baraldi E. Longitudinal assessment of lung function in survivors of bronchopulmonary dysplasia from birth to adulthood. the padova BPD study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(1):134-137.
- Kotecha S, Clemm H, Halvorsen T, Kotecha SJ. Bronchial hyper-responsiveness in preterm-born subjects: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(7):715-725.
- Simpson SJ, Turkovic L, Wilson AC, et al. Lung function trajectories throughout childhood in survivors of very preterm birth: A longitudinal cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018;2(5):350-359.
- van Mastrigt E, Logie K, Ciet P, et al. Lung CT imaging in patients with bronchopulmonary dysplasia: A systematic review. *Pediatr Pulmonol*. 2016;51(9):975-986.
- Arjaans S, Zwart EAH, Ploegstra MJ, et al. Identification of gaps in the current knowledge on pulmonary hypertension in extremely preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2018;32(3):258-267.
- Hurst JR, Beckmann J, Ni Y, Bolton CE, McEniery CM, Cockcroft JR, Marlow N. Respiratory

and Cardiovascular Outcomes in Survivors of Extremely Preterm Birth at 19 Years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Aug 1;202(3):422-432.

Lewandowski AJ, Levy PT, Bates ML, McNamara PJ, Nuyt AM, Goss KN. Impact of the Vulnerable Preterm Heart and Circulation on Adult Cardiovascular Disease Risk. Hypertension. 2020 Aug 17

Duijts L, van Meel ER, Moschino L, et al. European Respiratory Society guideline on long-term management of children with bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J.* 2020 Jan 2;55(1):1900788

Hoofdstuk 34

OBSTRUCTIEF SLAAPAPNEUSYNDROOM

Koen Joosten, Gwen van Heesch, Bas Pullens

Inleiding

OSAS (Obstructief Slaap Apneu Syndroom) wordt als onderdeel van een spectrum van gestoorde obstructieve ademhalingsproblemen in slaap gezien. Dit spectrum bestaat uit primair snurken, het bovenste luchtweg weerstandssyndroom, obstructieve hypoventilatie en OSAS (Tabel 34-1). Op alle leeftijden komt OSAS voor, met een piekincidentie bij kinderen tussen het tweede en zesde jaar, wanneer het adenoid en de tonsillen het grootst zijn in relatie tot de orofaryngeale diameter. Risicofactoren voor OSAS zijn anatomische afwijkingen van de bovenste luchtwegen al dan niet als onderdeel van een genetisch syndroom of craniofaciale malformatie, obesitas of een neuromusculaire aandoening (Tabel 34-2).

Tabel 34-1. Definities van obstructieve ademhalingsproblemen in slaap en het klinisch spectrum

Definitie	
Obstructieve ademhalingsproblemen in slaap	Een syndroom van disfunctie van de bovenste luchtweg tijdens slaap gekarakteriseerd door snurken en/of toegenomen ademarbeid dat voorkomt uit een verhoogde luchtweg weerstand en een samenvallen van de farynx
Klinisch spectrum	
Primair snurken	Habitueel snurken (>3 nachten per week) zonder apneus, hypopneus, frequente arousals van slaap of abnormale bloedgas veranderingen
Bovenste luchtweg weerstandssyndroom (Upper Airway Resistance syndrome)	Snurken, toegenomen ademarbeid, frequente arousals, maar geen obstructieve gebeurtenissen of abnormale bloedgas veranderingen
Obstructieve hypoventilatie	Snurken en abnormaal verhoogde eind-expiratoire koolstofdioxide druk en

	afwezigheid van obstructieve gebeurtenissen
Obstructief slaap apneu syndroom	Intermitterende partiële bovenste luchtwegobstructie en/of complete obstructie (hypopneu, obstructieve of gemengde apneu), met een verstoring van de normale ademhaling gedurende slaap, het normale saturatieprofiel en het slaappatroon

Tabel 34-2. Risicofactoren voor OSAS

Verminderde doorgankelijkheid of collaps bovenste luchtweg	Adenotonsillaire hypertrofie Obesitas Macroglossie Glossoptosis Laryngomalacie Pharyngomalacie
Craniofaciale afwijkingen, o.a.	Syndromale craniosynostosis Hemifaciale microsomie Pierre Robin sequentie
Genetische aandoeningen, o.a.	Neuromusculaire aandoeningen Stapelingsziekten (mucopolysacharidosen) Down syndroom Achondroplasie Prader-Willi syndroom

Pathofysiologie

Bij OSAS is de balans tussen de anatomie van de bovenste luchtwegen en de ademhalingsregulatie verstoord. Voor het openblijven van de bovenste luchtwegen tijdens de inademing is een samenspel vereist tussen een adequate spiertonus van de bovenste luchtwegen en de aanzuigende werking van de passerende luchtstroom. Als de orofaryngeale spieren onvoldoende spiertonus hebben of als de orofaryngeale ruimte te klein is, worden tijdens de inademing de wanden van de farynx naar binnen gezogen en/of valt de tong naar achteren. Hierdoor wordt de orofarynx afgesloten. Of dat leidt tot OSAS, hangt vooral af van de voor-achterwaartse en zijdelingse diameter van de orofarynx. De disbalans tussen anatomie en spiertonus van de bovenste luchtwegen komt bij OSAS voornamelijk tot uiting tijdens de REM-slaap als de spiertonus het laagst is.

Diagnostiek

Er bestaat verdenking op OSAS op basis van specifieke symptomen en bevindingen bij de anamnese en het lichamelijk onderzoek (Tabel 34-3). Er is geen eenduidig scoringsstelsel dat de diagnose betrouwbaar kan stellen. Snurken is het meest voorkomende symptoom, maar het is niet mogelijk om onderscheid te maken tussen primair snurken en OSAS. De Brouillette-score waarbij 3 vragen gesteld worden (Tabel 34-4) kan van nut zijn bij de diagnostiek. De Pediatric Sleep Questionnaire combineert de anamnestiche vragen (waaronder de Brouillette-score) met bevindingen van lichamelijk onderzoek en is bruikbaar voor de klinische praktijk.

Over het algemeen kan men bij kinderen zonder risicofactoren de beslissing om te behandelen baseren op een goede anamnese en gericht lichamelijk onderzoek. Bij twijfel kan het nuttig zijn om de ouders te vragen een filmpje te maken van het kind in de slaap. Men laat de kno-arts de bovenste luchtwegen beoordelen, eventueel gevolgd door endoscopie van de bovenste luchtwegen om het niveau van de obstructie te bepalen. Een endoscopie zal in slaap plaatsvinden en er dient gebruik gemaakt te worden van een gestandaardiseerd scoringsstelsel, een voorbeeld hiervan is de SERS (sleep endoscopy rating system) waarbij op 6 niveaus de bovenste luchtweg wordt beoordeeld. Beeldvormende diagnostiek met CT of MRI heeft een beperkte waarde maar kan in zeldzame gevallen aanvullende informatie geven. Om de gevolgen van ernstige OSAS in kaart te brengen, wordt cardiologisch onderzoek verricht naar rechterventrikelhypertrofie en pulmonale hypertensie.

Tabel 34-3. Symptomen OSAS

1. Belangrijkste symptomen OSAS	Frequent snurken, moeite met ademen Stokkende ademhaling of stoppen met ademen tijdens slaap Onrustige slaap Gedrags- of concentratieproblemen of slaperigheid overdag
2. Overige symptomen	Abnormale slaaphouding, overmatig transpireren, bedplassen, mondademhaling, ochtendhoofdpijn
3. Bevindingen bij lichamelijk onderzoek	Vergrote tonsillen, open mondademhaling, failure to thrive, macroglossie, retrognathie

Tabel 34-4. Brouillette score

Criterium	Score				Vermenigvuldigingsfactor	Deelscore
	0	1	2	3		
Ademhalingsmoeilijkheden <i>'Ervoor moeten werken'</i>	Nooit	Soms	Vaak	Altijd	x1,42	
Apneus tijdens slaap <i>Stokkende ademhaling</i> <i>Stoppen met ademen</i> <i>Blokkerende ademhaling</i> <i>(borstkas op en neer</i> <i>zonder luchtverplaatsing)</i>	Nee	Ja	-	-	x1,41	
Snurken	Nooit	Soms	Vaak	Altijd	x0,71	
Totale score (>3,5 = sterke verdenking van OSAS)						

Polysomnografie.

De gouden standaard om de diagnose OSAS te stellen is het verrichten van een level I polysomnografie. Polysomnografie is een (slaap)onderzoek waarmee verschillende parameters tegelijk gemeten worden, zoals ademhalingsbewegingen, oronasale luchtstroom hartfrequentie of ECG, saturatiemeting, tcPCO₂ (transcutane CO₂) en een EEG om de slaapstadia en arousals te detecteren. Polysomnografie kan op verschillende manieren worden uitgevoerd: volledig door een laborant of video geobserveerd, in een slaaplaboratorium uitgevoerd; eveneens klinisch, maar onbewaakt; ambulantly met een draagbaar registratieapparaat.

Soms wordt alleen een nachtelijke saturatiemeting en/of transcutaan CO₂ meting verricht. Deze beperkte methode, voornamelijk gericht op nachtelijke saturatiemeting, is onderzocht bij kinderen met adenotonsillaire hypertrofie en kan worden gebruikt bij kinderen boven 1 jaar met OSAS. De negatief voorspellende waarde is echter laag. Bovendien kan een dergelijke meting geen onderscheid maken tussen obstructieve apnoe en centrale apnoe.

Bij de beoordeling van een polysomnografie worden volgens de ASM criteria het aantal obstructieve, centrale, gemengde apneus en hypopneus gescoord. Daarbij wordt een obstructieve apneu gescoord als de aanwezigheid van borst- en/of buikbewegingen is geassocieerd met afwezigheid van oronasale luchtflow met een duur van >2 ademcycli. Hierbij wordt hypopneu gedefinieerd als meer dan 50% afname van de amplitude van de

oronasale luchtstroom, gepaard gaande met een desaturatie van meer dan 3% of met wakker worden (arousal). Er moeten tenminste twee ademcycli ontbreken.

OSAS wordt geclassificeerd in mild, matig ernstig en ernstig. Dit is afhankelijk van het aantal episoden van apneu en hypopneu per uur (obstructieve apneu/hypopneu index (OAH)). Een OAH van 1 tot 4 is mild afwijkend, een AHI van 5 tot 10 matig en boven 10 wordt de AHI ernstig afwijkend genoemd. De diagnose milde, matig ernstige of ernstige OSAS wordt verder beoordeeld aan de hand van de ernst van de klinische klachten tijdens slaap en overdag, de diepte van desaturaties, de hoogte van het pCO₂ gehalte en aanwezigheid van cardiovasculaire comorbiditeit.

Therapie

Bij de behandeling wordt onderscheid gemaakt tussen drie categorieën: gezonde kinderen met OSAS, kinderen met obesitas en OSAS en kinderen met aandoeningen die een verhoogd risico op OSAS hebben.

Gezonde kinderen met OSAS. Bij deze kinderen berust het OSAS meestal op adenotonsillaire hypertrofie. De primaire behandeling is dan adenotonsillectomie. Bij 60 tot 80% van de kinderen leidt dat tot significante afname van de klachten. Bij kinderen die geen effect van de ingreep hebben heeft het de voorkeur om een polysomnografie te verrichten. Kortdurende behandeling met nasale corticosteroiden bij kinderen met mild tot matige OSAS kan overwogen worden.

Kinderen met obesitas en OSAS. Adenotonsillectomie is de eerste keus van therapie bij adenotonsillaire hypertrofie en kan vermindering van de klachten kan geven, de kans is echter groot dat OSAS blijft bestaan. Behandelingsstrategieën gericht op gewichtsreductie zijn bij hen dan ook van belang.

Kinderen met comorbiditeit. Bij kinderen met multipele en complexe afwijkingen op verschillende kno-niveaus, kan adenotonsillectomie weliswaar vermindering van OSAS geven, maar moet de indicatie met grote zorgvuldigheid worden gesteld, met afweging van voor- en nadelen en risico's. De behandeling van OSAS bij kinderen met een complexe of multiple co-morbiditeit dient bij voorkeur plaats te vinden in een academisch ziekenhuis met ruime expertise voor deze zeldzame patiëntengroep.

Bij zuigelingen met het Pierre Robin syndroom wordt vaak een verbetering van de obstructieve ademhaling gezien na een periode van 3 maanden na geboorte. Overbrugging

tot die tijd kan door middel van non-invasieve maatregelen als buikligging, zuurstof therapie of een nasofaryngeale tube gedurende een periode van 6-12 weken.

Bij persisterende OSAS is niet-invasieve beademing met een neus-mondmasker in de vorm van CPAP of *bilevel* positivedrukbeademing (BiPAP) effectief. Bij ernstige nachtelijke hypoxie kan ook (tijdelijke) nachtelijke zuurstoftoediening zinvol zijn. Daarbij moet wel vooraf worden vastgesteld dat het wegvallen van de hypoxemische ademhalingsprikkel niet leidt tot toename van de hypercapnie. Bij zeer ernstige OSAS die vaak direct na de geboorte al aanwezig is, kan het nodig zijn een tracheacanule te plaatsen. Bij ernstige mandibulaire hypoplasie kan een mandibuladistractie worden uitgevoerd.

Literatuur

Berry RB, Gamaldo CE, Harding SM, Brooks R, Lloyd RM, Vaughn BV, Marcus CL.

AASM Scoring Manual Version 2.2 Updates: New Chapters for Scoring Infant Sleep Staging and Home Sleep Apnea Testing. *J Clin Sleep Med*. 2015;11:1253-1254.

Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, et al. Sleep disordered breathing in children in a general population sample: prevalence and risk factors. *Sleep* 2009;32:731-6.

Brietzke SE, Katz ES, Roberson DW. Can history and physical examination reliably diagnose pediatric obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome? A systematic review of the literature. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;131:827--32.

Brouillette R, Hanson D, David R, et al. A diagnostic approach to suspected obstructive sleep apnea in children. *J Pediatr* 1984;105:10-4 .

Kaditis AG, Alonso Alvarez ML, Boudewyns A, Alexopoulos EI, Ersu R, Joosten K, Larramona H, Miano S, Narang I, Trang H, Tsaoussoglou M, Vandebussche N, Villa MP, Van Waardenburg D, Weber S, Verhulst S. Obstructive sleep disordered breathing in 2- to 18-year-old children: diagnosis and management. *Eur Respir J* 2016;47:69-94.

Kaditis AG, Alonso Alvarez ML, Boudewyns A, Abel F, Alexopoulos EI, Ersu R, Joosten K, Larramona H, Miano S, Narang I, Tan HL, Trang H, Tsaoussoglou M, Vandebussche N, Villa MP, Van Waardenburg D, Weber S, Verhulst S. ERS statement on obstructive sleep disordered breathing in 1- to 23-month-old children. *Eur Respir J* 2017 Dec 7;50(6)

Kaditis A, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Pediatric OSAS: Oximetry can provide answers when polysomnography is not available. *Sleep Med Rev* 2015;27:96-105.

Lam DJ, Weaver EM², Macarthur CJ, Milczuk HA, O'Neill E, Smith TL, Nguyen T, Shea SA
Assessment of pediatric obstructive sleep apnea using a drug-induced sleep
endoscopy rating scale *Laryngoscope* 2016 Jun;126(6):1492-8.

Villa MP, Paolino MC, Castaldo R, Vanacore N, Rizzoli A, Miano S, Del Pozzo M, Montesano
M. Sleep clinical record: an aid to rapid and accurate diagnosis of paediatric sleep
disordered breathing. *Eur Respir J* 2013;41:1355-1361.

Hoofdstuk 35

INTERSTITIËLE LONGAANDOENINGEN

Sanne Kloosterman, Brigitte Willemse en Suzanne Terheggen-Lagro

Inleiding

Interstitiële longaandoeningen op de kinderleeftijd (chILD) zijn zeldzaam en gaan gepaard met een hoge morbiditeit en mortaliteit. ChILD is een verzamelterm voor verschillende diffuse longziekten, een deel hiervan heeft een (nog onbekende) genetische mutatie als onderliggend mechanisme. Het bestaan van vele fenotypes maakt herkenning van het ziektebeeld moeilijk. Indien een kind zich presenteert met tenminste 3 van de volgende 4 criteria moet men aan chILD denken:

1. pulmonale symptomen zoals hoesten, dyspnoe of gestoorde inspanningstolerantie;
2. tekenen van een respiratoire aandoening bij lichamelijk onderzoek zoals tachypnoe, intrekkingen, pulmonale bijgeluiden, trommelstokvingers, *failure to thrive*;
3. hypoxemie;
4. diffuse afwijkingen op röntgenfoto of CT-thorax.

ChILD is een heterogene groep van inflammatoire en fibroserende ziekten van de longen. Het type aandoeningen, de frequentie van voorkomen, de klinische verschijnselen en de prognose verschilt voor een groot deel van ILD bij volwassenen. Het moment van presentatie loopt uiteen van de neonatale periode tot (jong) volwassen leeftijd.

Omdat chILD erg zeldzaam zijn en heterogeen in uitingsvorm, is het bepalen van de incidentie en prevalentie een uitdaging. De prevalentie loopt uiteen van 0,1 tot 16,2 gevallen per 100.000 kinderen. In de bestaande literatuur verschilt de beschreven mortaliteit sterk, afhankelijk van welke ziektebeelden en leeftijden worden meegenomen.

Organisatie van zorg

Ondersteund door de sectie kinderlongziekten van de NVK werd in 2018 Kenniscentrum chILD-NL opgericht. Kenniscentrum chILD-NL wordt aangestuurd door de auteurs van dit hoofdstuk en heeft meerdere doelstellingen.

Als eerste doelstelling heeft het kenniscentrum het vervullen van een expertise/consultatieve functie bij nieuwe en al eerder gediagnosticeerde patiënten met chILD binnen Nederland. Het multidisciplinaire team bestaat uit kinderlongartsen, klinisch geneticus, kinderradioloog,

patholoog en op consultatieve basis kinderimmunoloog, kinderreumatoloog en kinderarts metabole ziekten.

De tweede doelstelling is het opzetten van een landelijk chILD register. Dit register zal aansluiten bij de bestaande Europese registers, met als grootste de chILD-EU database. Dit landelijke register is noodzakelijk om onderzoek te kunnen doen nationaal maar vooral ook internationaal met als doel de diagnostiek, behandeling en prognose van kinderen met chILD te verbeteren.

De derde doelstelling is het verbeteren van informatie- en hulpmiddelenvoorziening voor kinderen met chILD en hun ouders, teneinde kwaliteit van leven te bevorderen.

Pathofysiologie en classificatie

De termen interstitiële longziekten en diffuse parenchymale longziekten worden in de literatuur door elkaar gebruikt. De term interstitieel kan misleidend zijn indien strikt gehanteerd omdat andere componenten van het parenchym zoals bloedvaten, epitheel, luchtwegen en pleura ook aangedaan kunnen zijn. Aan de basis van het ziekteproces staat veelal fibroserende alveolitis, vasculitis of een combinatie van beide. Vooral alveolaire septa, andere steunweefsels en vaten worden aangedaan. Dit geeft het beeld van interstitiële longafwijkingen met of zonder pleuritis en pleuravocht. In pathogenetisch opzicht is de alveolitis vaak het centrale element. Na beschadiging door uiteenlopende, via luchtwegen of bloedbaan aangevoerde factoren, kan de normale alveolaire architectuur hersteld worden door re-epithelisatie of gefibroseerd raken door remodelering.

Genetische factoren kunnen hierbij een rol spelen; de bekendste zijn afwijkingen in surfactant eiwitten B en C en surfactant transporter eiwit *ABCA3*. Bij auto-immuunziekten staat vasculitis centraal.

De afgelopen jaren zijn verschillende classificatiesystemen voor chILD verschenen. De oorzaken van chILD zijn bij kinderen onder 2 jaar doorgaans anders dan bij oudere kinderen. De bestaande classificatiesystemen berusten veelal op histologie. Door nieuwe genetische technieken is het bij een deel van de met name jongere kinderen niet meer noodzakelijk om een longbiopt te verrichten. Tabel 35-1 is gebaseerd op de classificatie van Griese et al.

Tabel 35-1. Indeling chILD op basis van klinisch pathologische kenmerken en genetica. Indeling op basis van leeftijd van presentatie.

Type chILD Presentatie < leeftijd 2 jaar	Voorbeelden
Diffuse ontwikkelingsstoornissen	ACD/MPV, congenitale alveolaire dysplasie
Deficiënte alveolarisatie	Pulmonale hypoplasie, BPD geassocieerd met chromosomale afwijkingen (bijv. trisomie 21)
Onbekende etiologie	Chronische tachypnoe, NEHI, PIG
Alveolaire surfactant afwijkingen	SFTPb, SFTPC, ABCA3
Type chILD Presentatie op alle leeftijden	Voorbeelden
Systeemziekten	Langerhanscelhistiocytose, idiopathische pulmonale hemosiderose, granulomatose met polyangiitis
Blootstelling, intacte afweer	Bestralingspneumonitis, postinfectieus (adenovirus), hypersensitiviteitspneumonitis
Immuun dysregulatie of gecompromitteerd immuunsysteem	Post transplantatie, interferonopathieën
Structurele afwijkingen in longvasculatuur	Pulmonale hypertensie, PVOD
Reactieve lymfoïde laesies	Lymfocyttaire interstitiële pneumonitis

ACD/MPV: alveolaire capillaire dysplasie met misalignment van pulmonale vaten; NEHI: Neuroendocrine Hyperplasia of Infancy; PIG: pulmonale interstitiële glycogenose; PVOD: pulmonale veno-occlusieve ziekte.

Klinische verschijnselen

De klinisch presentatie van chILD is zeer uiteenlopend. Symptomen die voorkomen zijn tachypnoe (75-93%), dyspnoe, (droge) hoest, verminderde inspanningstolerantie, malaise, failure to thrive en afhankelijk van de aandoening soms ook koorts en hemoptoë.

Bevindingen bij lichamelijk onderzoek kunnen zijn: tachypnoe, verhoogde ademarbeid in rust en/of bij inspanning, crepitaties, trommelstokvingers/horloge glas nagels en pseudoharrisonse groeven. Tekenen van luchtwegobstructie zoals een verlengd expirium kunnen aanwezig zijn. Bij ernstige vormen van chILD kan door vasculitis en/of parenchym schade pulmonale hypertensie ontstaan.

Afhankelijk van het onderliggend lijden kan het beloop self limiting of (langzaam) progressief zijn, al dan niet met exacerbaties.

Bij auto-immuunziekten/systeemziekten staan de extrapulmonale bevindingen en symptomen meestal op de voorgrond, zoals gewrichtsafwijkingen, lymfadenopathie, lever- en miltvergroting, pericarditis, ascites, koorts, huidafwijkingen (waaronder erythema nodosum), Raynaudfenomeen. Soms is sprake van (primaire) acute pulmonale presentatie.

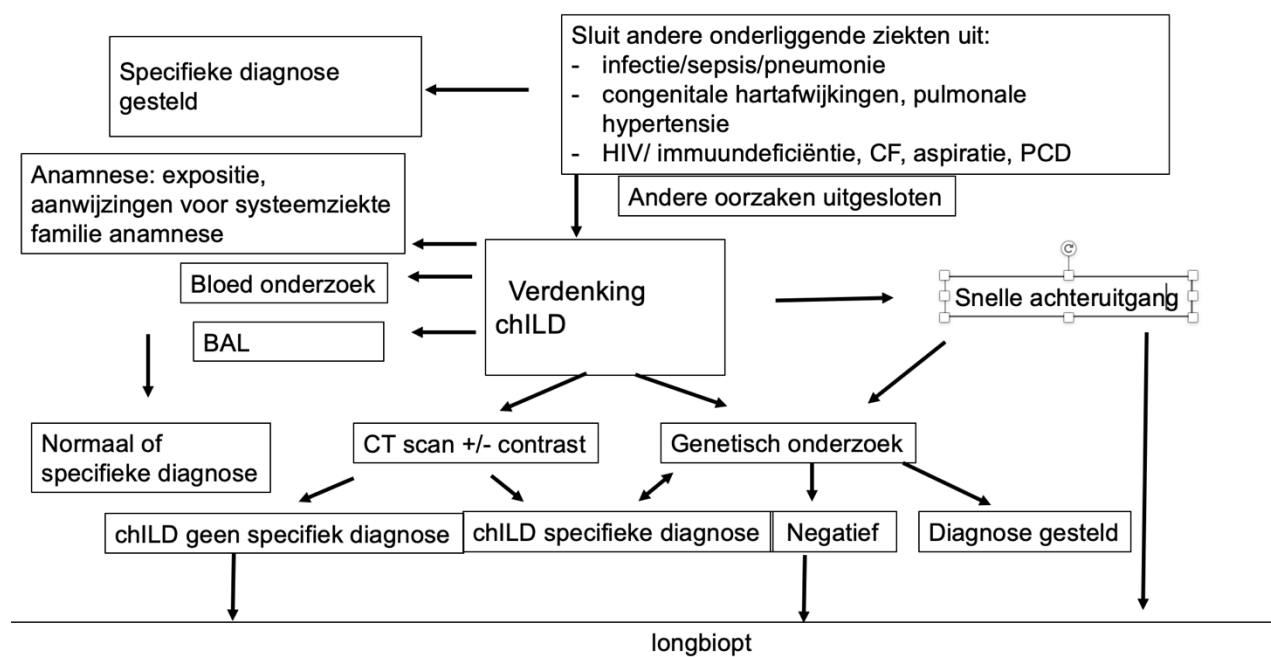
Differentiaaldiagnose

ChILD zijn zeldzaam. Differentiaal diagnostisch moet men denken aan infecties, immuunstoornissen met chronische of recidiverende infecties, CF, PCD, BPD, pulmonale hypertensie, congenitale hartafwijkingen, aanlegstoornissen van de lymfevaten en chronische aspiratie. Bekende valkuilen zijn persisterende luchtweginfecties zonder aangetoonde verwekker en progressieve inspanningsintolerantie of tachypnoe die wordt toegeschreven aan een beperkte fysieke conditie. Hypersensitiviteits pneumonitis (waaronder extrinsieke allergische alveolitis) en eosinofiele granulomatose met polyangiitis (voorheen syndroom van Churg-Strauss) kunnen imponeren als ernstig allergisch astma en reageren goed op behandeling met orale corticosteroïden. Ook als een kind zich presenteert met een bepaalde aandoening (zoals IRDS) maar de ziekte-ernst of het beloop wijken af van wat men zou verwachten, moet chILD worden (her)overwogen.

Diagnostiek

Een anamnese met aandacht voor blootstelling/omgevingsfactoren, familie anamnese en lichamelijk onderzoek kunnen richting geven aan een bepaalde diagnose. In Figuur 35-1 is een stroomdiagram voor diagnostiek bij verdenking chILD weergegeven. De leeftijd waarop de symptomen zich uiten en de ernst kunnen medebepalend zijn om onderzoeken versneld in te zetten.

Figuur 35-1. Diagnostiek bij verdenking chILD



Bloedonderzoek. Afhankelijk van de leeftijd en symptomen kan bloedonderzoek worden ingezet. Bloedonderzoek is zelden diagnostisch voor chILD, met als uitzondering hierop genetische diagnostiek. Bloedonderzoek in het kader van chILD is in te delen in:

- **Genetisch onderzoek.** chILD zijn zeldzame ziekten en het is bekend dat een deel verklaard kan worden door veranderingen in het DNA. Consultatie van een klinisch geneticus wordt sterk aanbevolen. Binnen elke oorzaak van chILD zijn wel genen aan te wijzen die betrokken kunnen zijn zoals bij de surfactant deficiënties (SFTPb, SFTbC, ABCA3) en alveolaire capillaire dysplasie (FOXF1). Ook aan verschillende vormen van pulmonale alveolaire proteïnose kunnen genetische afwijkingen ten grondslag liggen zoals MARS mutaties en mutaties in het CSF2RA gen bij een GM-CSF receptor defect. Bij de auto-inflammatoire aandoening STING- associated vasculopathie of infancy (SAVI) zijn mutaties in TMEM173 beschreven. Mutaties in COPA worden geassocieerd met multi-orgaan afwijkingen die op de kinderleeftijd ontstaan (o.a. chILD, beeld van diffuse alveolaire bloedingen, artritiden en immunologische afwijkingen). De laatste jaren zijn er veel chILD genen bij gekomen en men verwacht dat dit aantal blijft stijgen. De afdeling genetica van het UMCG heeft een uitgebreid specifiek genetisch panel voor de chILD genen wat up to date wordt gehouden. Daarnaast is bij specifieke verdenking op surfactant deficiëntie danwel ACD het genetisch panel van het Amsterdam UMC beschikbaar. Beide zijn te vinden via www.DNAdiagnostiek.nl.

- Immunologisch onderzoek: evaluatie immuundeficiënties.
- Auto-antilichaam onderzoek: bij patiënten met hemoptoë, alveolaire proteïnose of verdenking systeemziekte.
- Bij verdenking op oorzaak in omgevingsfactoren zoals bij hypersensitiviteits pneumonitis (voorheen extrinsieke allergische alveolitis). Het totaal IgE is verhoogd en specifiek IgG is aantoonbaar in de vorm van precipiterende antistoffen tegen het verdachte agens (o.a. duiven, *Aspergillus fumigatus*).
- Overige bepalingen: Bij sarcoïdose kan in serum een gestegen concentratie van angiotensine convertende enzyme (ACE) aanwezig zijn. De rol van interferon signatuur of IL-6 bij verdenking op auto-inflammatoire ziekten als oorzaak voor het interstitiële longbeeld is nog niet duidelijk.

Beeldvormend onderzoek. Een echocardiogram wordt verricht ter uitsluiting van cardiale oorzaken en het bepalen van aan/afwezigheid van pulmonale hypertensie in samenspraak met kindercardioloog. Hoewel de thoraxfoto vrij typische afwijkingen kan vertonen, zoals een diffuus, fijnvlekkig beeld met in latere stadia een fijne honingraatstructuur in de ondervelden, maakt de relatief slechte resolutie dit onderzoek van beperkte waarde bij de diagnostiek en follow-up van chILD. Een normale thoraxfoto sluit chILD niet uit. Een CT-thorax heeft daarom een centrale plaats in de diagnostiek van chILD. De voorkeur gaat uit naar een hoge resolutie CT. Bij een kind aan de beademing kan een zogenoemde controlled-ventilation high resolution chest CT (CVHRCT), worden uitgevoerd. Hierbij wordt met behulp van beademing tijdens maximale inspiratie gescand. Bij kinderen die niet aan de beademing liggen, wordt een free-breathing dan wel een CT-thorax met in- en expiratie (indien de patiënt daartoe in staat is) gemaakt. In sommige gevallen is contrastvloeistof nodig, met name als pulmonale vasculaire aandoeningen in de differentiaal diagnose staan. Door gebruik van contrastvloeistof tijdens de CT-thorax kan het longparenchym minder goed te beoordelen zijn. Overleg met een (kinder)radioloog over het CT protocol bij verdenking chILD wordt geadviseerd.

De CT-thorax kan bij chILD het volgende laten zien: gebieden met matglasaspect, noduli, verdikkingen van de interlobulaire septa, subpleurale cysten en een honingraatstructuur van het longparenchym. Met HRCT kan ook worden bepaald waar een longbiopt, indien geïndiceerd, het beste kan worden genomen. Een gebied met intermediaire afwijkingen, niet de meest subtiele en niet de meest uitgesproken afwijkingen, is daarvoor het meest geschikt.

Functieonderzoek. Hypoxemie is vaak het meest uitgesproken tijdens slaap en inspanning. Een $S_{t}O_2$ van 92% of lager is afwijkend; bij waarden tussen 92 en 94% zonder goede

verklaring, zoals infectie, moet de meting worden herhaald. De arteriële zuurstofsaturatie in rust is bij de meeste patiënten verlaagd, maar wordt bij kinderen niet vaak gemeten. Capillaire bloedgas analyse kan een hypercapnie laten zien of normaal zijn en is te gebruiken bij follow up na ingestelde therapie.

Bij longfunctieonderzoek, uitvoerbaar vanaf 4-6 jaar, kan een restrictieve longfunctie worden gevonden met verminderde longcompliantie en verminderde longvolumes. Soms is er ook een obstructieve component. De diffusiecapaciteit wordt beschouwd als een gevoelige maat voor functieschade. Longfunctieonderzoeken kunnen ook goed ingezet worden in de follow up van kinderen met interstitiële longziekten. Ook inspanningstesten (fietsergometrie of 6 minuten loop test) en lung clearance index kunnen van waarde zijn.

Bronchoalveolaire lavage en longbiopsie. Bronchoscopie en BAL kunnen een rol spelen bij het identificeren van infectieuze oorzaken en van specifieke aandoeningen als alveolaire proteïnose (melkachtig aspect, PAS kleuring positief, schuimachtige macrofagen), hemosiderose (hemosiderine positieve macrofagen). Een immunologische BAL is mogelijk in gespecialiseerde centra, bijvoorbeeld voor het bepalen van CD1a positieve cellen bij langerhanscelhistiocytose. Ook geeft de bronchoscopie dynamische informatie over de luchtwegen en eventuele afwijkingen hierin.

Longbiopsie is geïndiceerd bij een klinisch beeld zonder verklaring middels minder invasieve diagnostiek om een histologische diagnose te kunnen stellen. Longbiopsie kan transthoracaal en open worden uitgevoerd. Bij 50 à 60% van de interstitiële longafwijkingen bij kinderen leidt histologisch onderzoek tot een definitieve diagnose. Histopathologische beschrijving kan in bepaalde gevallen (nieuw) inzicht geven in therapeutische mogelijkheden.

Therapie

Niet medicamenteuze behandeling bestaat uit zuurstof toediening via zuurstofbril, non-invasieve (NIV) of invasieve beademing, sondevoeding bij matige groei, sputum evacuatie, fysiotherapie voor optimaliseren van de conditie, ontwikkeling en (re-)activatie, vaccinaties en vermijden van expositie aan rook/luchtvervuiling. Er wordt gestreefd naar een optimale voedingstoestand en een zo goed mogelijk niveau van functioneren.

Medicamenteuze therapie. Bij gebrek aan gestandaardiseerde therapie is verwijzing naar een centrum met kinderlongarts geïndiceerd. Behandelingen van de meeste vormen van chILD zijn empirisch bepaald en effect is niet altijd bekend. De meeste ervaring bestaat met de interstitiële longbeelden bij auto-immuunziekten als SLE, JIA, MCTD. De laatste jaren

komt er meer onderbouwing voor behandeling vanuit de diverse chILD databases (VS, Europa en Australië). Of en wanneer met behandeling wordt begonnen, hangt af van de diagnose, de fysieke conditie van het kind en de functieafwijkingen.

Diverse immunosuppressiva kunnen worden gebruikt bij de behandeling van chILD (Tabel 35-2). De eerste stap bestaat vaak uit systemische corticosteroiden alhoewel niet altijd met gunstig effect. Langdurige corticosteroiden kunnen schadelijk zijn en onder andere leiden tot verlaagde botdichtheid, oogafwijkingen, gedragsverandering, hypertensie en (passagère) diabetes. Hydroxychloroquine werd voornamelijk gebruikt als steroid sparend immuunsuppressivum bij of in plaats van corticosteroiden maar heeft mogelijk in sommige gevallen ook een beter therapeutisch effect dan steroiden (zoals bij surfactant C deficiëntie). Andere opties zijn macroliden, azathioprine, cyclofosfamide, cyclosporine, MTX, rituximab en intraveneuze gammaglobulinen, afzonderlijk of in combinaties. De effectiviteit van de ingezette therapie moet worden geëvalueerd. Dit kan aan de hand van parameters als hartactie, ademhalingsfrequentie, zuurstof gebruik, capillaire bloedgas analyse, polysomnografie, groei en ontwikkeling en afhankelijk van de leeftijd longfunctieonderzoek en inspanningsonderzoek. Radiologische follow-up door middel van HRCT is ook van toegevoegde waarde bij bepaalde patiënten.

Bij kinderen met alveolaire proteïnose is een halve of gehele longspoeling de hoeksteen van de behandeling en afhankelijk van de oorzaak ook de enige. Deze longspoeling vergt specifieke aanpak. Bij extrinsieke allergische alveolitis wordt niet alleen prednison voorgeschreven, maar is ook eliminatie van het oorzakelijke allergeen van belang. Bij pulmonale fibrose varieert de respons op immunosuppressieve behandeling sterk en worden ook antifibrotische middelen zoals nintedanib en pirfenidone ingezet. Jak-inhibitors kunnen in sommige gevallen ingezet worden bij auto-inflammatoire oorzaken van chILD zoals SAVI of STAT3 mutaties.

Bij zeer ernstig verlopende chILD kan een longtransplantatie uiteindelijk de enige resterende behandelbaarheid zijn.

Multidisciplinaire behandeling

chILD vergen een multidisciplinaire aanpak bij diagnose, behandeling en follow up. Afhankelijk van het klinisch beeld wordt evaluatie door kinderimmunoloog, kinder reumatoloog, kindercardioloog, kinderhematoloog, kinderarts metabole ziekten, klinisch geneticus, oogarts en dermatoloog aanbevolen. Paramedische ondersteuning in de vorm van fysiotherapeut, diëtiste, medisch maatschappelijk werker, (kinder) psycholoog en

educatieve voorzieningen is bij een aanzienlijk deel van de kinderen wenselijk en nodig. Laagdrempelig overleg met collegae van het kenniscentrum chILD-NL is altijd mogelijk.

Informatie voor ouders en patiënten is te vinden op:

<https://www.longfonds.nl/longziekten/child#Afwijking-in-de-ontwikkeling-van-de-long>.

Tabel 35-2. Medicamenteuze therapie bij chILD.

MEDICATIE	DOSIS	EVALUATIE	OPMERKING
Methylprednisolon	10-15 mg/kg iv gedurende 3 dagen	28 dagen	Bij kind aan de beademing evaluatie na 14 dagen
Prednisolon	1-2 mg/kg 1dd	28 dagen	Indien als alternatief voor methylprednisolon 2 mg/kg
Hydroxychloroquine	10 mg/kg 1 dd	3 maanden	Indien monotherapie bij kind < 6 jaar 6,5 mg/kg Controle oogarts
Azithromycine	10 mg/kg 3x/week	3 maanden	

Literatuur

Griese M. Chronic interstitial lung disease in children. *Eur Respir Rev* 2018;27:170100.

Nadia Nathan, Laura Berdah, Keren Borensztajn & Annick Clement (2018) Chronic interstitial lung diseases in children: diagnosis approaches, *Expert Review of Respiratory Medicine*, 12:12, 1051-1060.

Nathan N et al. Genetic causes and clinical management of pediatric interstitial lung diseases. *Curr Opin Pulm Med* 2018 May;24(3):253-259.

Kurland G et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation and management of childhood interstitial lung disease in infancy. *Am J Resp Crit Care Med* 2013 Aug;188(3):376-394.

Cunningham S, Jaffe A, Young LR. Children's interstitial and diffuse lung disease. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019 Aug;3(8):568-577.

Bush A et al. Early onset children's interstitial lung diseases: Discrete entities or manifestations of pulmonary dysmaturity? *Paediatr Respir Rev*. 2019 Apr;30:65-71.

- Semple TR et al. Interstitial Lung Disease in children made easier...well, almost. *RadioGraphics* 2017;37:1679-1703.
- Bush A, Cunningham S, de Blic J, et al. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. *Thorax* 2015;70:1078–1084.
- Spagnolo P and Bush A. Interstitial Lung Disease in Children Younger Than 2 Years. *Pediatrics*. 2016;137(6):e20152725.
- Klay D, Hoffman TW, Harmsze AM, et al. Systematic review of drug effects in humans and models with surfactant-processing disease. *Eur Respir Rev* 2018; 27: 170135.

Hoofdstuk 36

NEUROMUSCULAIRE AANDOENINGEN

Marianne Nuijsink en Linda Corel

Inleiding

Bij neuromusculaire aandoeningen (NMA) disfunctioneert de motorunit, die bestaat uit motorische voorhoorn cel, axon, neuromusculaire overgang en spier. Alle NMA gaan in wisselende mate gepaard met hypotonie, parese en spieratrofie. Sommige aandoeningen, zoals de ziekte van Duchenne, zijn progressief, andere blijven stationair. Bij kinderen met NMA kan verminderde ademspierkracht via verminderde werking van de adempomp leiden tot hypoventilatie, aanvankelijk alleen 's nachts, maar later ook overdag. Respiratoire insufficiëntie is de meest voorkomende doodsoorzaak. Verminderde hoestfunctie, gestoorde mucociliaire klaring en secundaire misvorming van thorax en wervelkolom door scoliose veroorzaken (micro)atelectasen en luchtweginfecties. Deze verslechteren op hun beurt de respiratoire conditie.

Bij jonge kinderen met NMA kan de afname van het teugvolume, de hogere compliantie van de thoraxwand en het verminderd 'zuchten' (recruteren van longweefsel) leiden tot verminderde groei en ontwikkeling van de long. Zwakte van de intercostale spieren bij nog redelijk behouden diafragmafunctie, zoals bij spinale spieratrofie, veroorzaakt een klokvormige thorax. Hypotonie van de farynxmusculatuur predisponeert tot OSAS. Slikstoornissen en gastro-oesofageale reflux, slechte groei en obesitas kunnen bijdragen aan de respiratoire klachten van kinderen met NMA.

Klinische verschijnselen

Anamnese. Luchtweginfecties presenteren zich niet anders dan bij kinderen zonder NMA, maar door de spierzwakte kunnen tekenen van dyspneu, zoals het gebruik van de hulpademhalingspijpen, ontbreken. Voedingsproblemen en verslikken kunnen luchtweginfecties uitlokken of verergeren. Respiratoire insufficiëntie ontstaat geleidelijk en begint met subtiele, weinig specifieke verschijnselen (Tabel 36-1). Benauwdheid als gevolg van de stase van slijm en recidiverende longinfecties duiden op verminderde zucht- en hoestfunctie. Obstipatie met abdominale distensie kan de benauwdheid verergeren. Inspiratoire stridor en slikstoornissen wijzen op aantasting van de farynxspieren of de bijbehorende hersenzenuwen. Daardoor bestaat het risico van secundaire aspiratie. Ook

verstoorde slokdarmmotoriek kan aan de slikstoornissen bijdragen. Bij aanwijzingen voor (nachtelijke) hypoventilatie kan verwijzing naar een centrum voor thuisbeademing overwogen worden (zie Hoofdstuk 56).

Tabel 36-1. Symptomen van chronische hypoventilatie

Ochtendhoofdpijn, misselijkheid, niet uitgerust zijn
Vermoeidheid, sufheid, slaperigheid overdag, concentratiestoornissen
Depressief gedrag
Verminderde eetlust, afvallen
Nachtelijke onrust, nachtmerries, nachtzweeten
Tachypnue, orthopneu, dyspneu 's nachts
Verminderd ophoesten van slijm

Lichamelijk onderzoek. Aanvankelijk is het adempatroon meestal normaal. Door de verminderde spierkracht neemt het teugvolume echter geleidelijk af, wat leidt tot een hogere ademfrequentie met minder diepe inademing. De meeste patiënten hebben buikademhaling. Bij diafragmaparalyse kan paradoxale ademhaling gezien worden, waarbij de buik wordt ingetrokken tijdens inademing. Bij auscultatie wordt vaak verminderd ademgeruis gehoord, met name over de basale longvelden. Men let verder op de vorm van de thorax (pectus excavatum, klokvormige thorax) en op de aanwezigheid van scoliose.

Aanvullend onderzoek

Verder onderzoek kan bestaan uit meting van longvolumina en inspiratoire en expiratoire spierkracht, bloedgasanalyse, capnografie, saturatiemeting en polysomnografie.

Longvolumina. Bij verslechtering van de spierfunctie wordt de ademhaling oppervlakkiger en wordt een steeds groter deel van de longen weinig of niet geventileerd. VC en TLC nemen af, RV en FRC nemen toe. Bij een VC van minder dan 40% van de voorspelde waarde neemt de kans op (nachtelijke) hypoventilatie sterk toe. Bij diafragmaparalyse zijn de longvolumina in liggende houding meer dan 30% lager dan in zittende houding.

Spierkracht. Specifieke tests voor de functie van de ademspieren zijn de maximale (negatieve) inspiratoire en (positieve) expiratoire monddruk. In de beginfase van de spierziekte is de afname van de respiratoire spierkracht een gevoelige maat voor ademspierzwakte; in een later stadium zijn variaties in de VC een betere maat. Meting van

maximale inspiratoire en expiratoire monddruk is niet overal mogelijk; het is een technisch lastig en voor het kind niet aangenaam onderzoek. Vooral het individuele beloop geeft inzicht in de ontwikkeling van de respiratoire spierfunctie.

Bloedgasanalyse. Spierzwakte leidt in eerste instantie tot hypoventilatie en pas in een laat stadium ook tot verminderde oxygenatie. Hoewel nachtelijke arteriële bloedgaswaarden de gouden standaard zijn voor respiratoire insufficiëntie bij NMA, worden ze bij kinderen zelden bepaald. Vaak wordt volstaan met meting van de capillaire bloedgassen; als het kind is opgenomen, kan een nachtelijke bepaling uit capillair bloed een goede indruk geven van de nachtelijke hypercapnie. Meting van de PCO_2 is zinvoller dan te volstaan met het vervolgen van de $S_{t_c}O_2$; daarbij kan hypercapnie immers worden gemist. Ook een sterk positieve *base excess* kan wijzen op nachtelijke hypoventilatie. Tevens kan een transcutane of eindexpiratoire CO_2 meting (al dan niet verricht tijdens een polysomnografie) pieken laten zien tijdens de REM-slaap als eerste uiting van nachtelijke hypoventilatie. Hypercapnie overdag is een laat teken van chronische respiratoire insufficiëntie.

Polysomnografie. Deze geeft inzicht in de mate van nachtelijke hypoventilatie en de mate van OSAS of hypoventilatie door spierzwakte.

(Nachtelijke) $S_{t_c}O_2$ -meting geeft informatie over de ernst van de hypoxemie. Bij longinfecties en bij atelectase is de saturatie vaak verlaagd.

Behandeling

De laatste jaren zijn er grote vorderingen gemaakt in het ontwikkelen van gen-specifieke therapieën onder andere voor de ziekte van Duchenne en SMA type 1 en type 2. Deze nieuwe medicamenten zullen mogelijk voorzien in effectieve lange termijn behandeling voor patiënten met NMA. Afhankelijk van het tijdstip waarop de therapie gestart wordt, zal dit het ziektebeloop beïnvloeden.

Fysiotherapie. De fysiotherapeut kan de patiënt technieken aanleren om hoesten te ondersteunen, sputum te mobiliseren en longvolume te rekruteren (wat atelectases doet verminderen). Met comprimeren wordt druk uitgeoefend op de buik (bij jonge kinderen op de thorax) om de hoest te ondersteunen. Een andere techniek is *air stacking*: het stapelen van lucht in de longen tot aan de maximale longcapaciteit, wat wordt bereikt door een aantal keren lucht in te blazen (meestal met een handbeademingsballon of met een beademingsmachine) zonder dat de patiënt tussendoor uitademt. Door *air stacking* kan sputum worden gemobiliseerd, wordt atelectasevorming voorkomen en wordt de compliantie

van de thorax vergroot. De techniek kan worden toegepast vanaf de leeftijd van ongeveer 6 jaar.

Met een hoestmachine (mechanische insufflatie en exsufflatie) geeft men afwisselend positieve en negatieve druk, zodat de thorax eerst met lucht wordt gevuld en het sputum vervolgens kan worden uitgezogen. De hoestmachine wordt tot nu toe alleen in gespecialiseerde centra toegepast. Dit geldt ook voor de intrapulmonale percussie ventilatie (IPV). Het zogenaamde trilvest (High-Frequency Chest-Wall Compression) wordt in Nederland niet geadviseerd; er is geen bewijs dat gebruik van het trilvest de sputum evacuatie gunstig beïnvloedt.

Antibiotica. Infecties van de lagere luchtwegen moeten agressief met antibiotica worden behandeld. Bij verdenking op aspiratie is amoxicilline-clavulaanzuur een goede eerste keuze. Het nut van onderhoudsbehandeling met antibiotica is niet aangetoond, maar sommige patiënten lijken er toch baat bij te hebben. Co-trimoxazol en macroliden zijn daarvoor geschikt. De kinderen worden jaarlijks gevaccineerd tegen influenza en als ze nog niet volgens het Rijksvaccinatieprogramma zijn ingeënt, ook tegen pneumokokkeninfecties.

Mucolytica. De literatuur geeft geen ondersteuning voor het gebruik van mucolytica bij patiënten met NMA.

Ademhalingsondersteuning. Bij chronische respiratoire insufficiëntie kan (niet-)invasieve chronische beademing een optie zijn. Dit wordt verder besproken in Hoofdstuk 56. Als er sprake is van een “hypoxic drive” wordt zuurstoftoediening niet geadviseerd omdat daarmee de adem prikkel kan worden weggenomen. Veelal is er sprake van spierzwakte en is beademing een betere keuze, tenzij hier een contra-indicatie voor bestaat. Bij sterke ondersaturatie, met name als er aanwijzingen zijn voor een luchtweginfectie, kan zuurstof worden gegeven, waarbij een bovengrens voor de $S_{t_c}O_2$ wordt afgesproken die past bij de conditie van de patiënt.

Voeding. Een goede voedingstoestand reduceert de kans op luchtweginfecties en versnelt het herstel na infecties en operaties. Diëtistisch advies is wenselijk. In een latere fase is vaak aanvullende (enterale) voeding nodig.

Obstipatiebehandeling. De immobiliteit van patiënten met NMA predisponeert tot obstipatie. Omdat een overvol colon de diafragmafunctie kan hinderen, wordt bij deze patiënten een actief laxeerbeleid gevoerd.

Scoliosecorrectie. Door operatieve correctie van een progressieve scoliose kan de verslechtering van de longfunctie worden vertraagd. Soms heeft de patiënt hierdoor minder pijnklachten, hetgeen de verzorging vergemakkelijkt. Vroege verwijzing naar een op dit gebied gespecialiseerde orthopedisch chirurg is wenselijk. Bij een zittend gemeten longfunctie onder 50% van de voorspelde waarde wordt de patiënt bij voorkeur eerst verwezen naar een centrum voor thuisbeademing, zodat hij kan oefenen met niet-invasieve beademing ter ondersteuning van de perioperatieve periode.

Literatuur

- Panitch HB. Respiratory Implications of Pediatric Neuromuscular Disease. *Respir Care* 2017;62:826-848.
- Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol* 2018 Apr;17:347-361.
- Buu MC. Respiratory complications, management and treatments for neuromuscular disease in children. *Curr Opin Pediatr* 2017 Jun;29:326-333.
- LoMauro A, Romei M, Gandossini S, Pascuzzo R, Vantini S, D'Angelo MG, Aliverti A. LoMauro A, et al. Evolution of respiratory function in Duchenne muscular dystrophy from childhood to adulthood. *Eur Respir J* 2018 Feb 7;51:1701418.
- Aboussouan LS. *Sleep-disordered Breathing in Neuromuscular Disease. Am J Respir Crit Care Med* 2015 May 1;191:979-89
- Kravitz RM. Airway clearance in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatrics* 2009 May;123 Suppl 4:S231-5

Hoofdstuk 37

PRIMAIRE CILIAIRE DYSKINESIE

Niels Rutjes en Eric Haarman

Inleiding

PCD is een relatief zeldzame aandoening, die gekenmerkt wordt door disfunctie van de trilharen (cilia) en recidiverende kno- en lagereluchtweginfecties. De geschatte prevalentie bedraagt 1 : 15.000, maar deze kan in gesloten gemeenschappen aanzienlijk hoger liggen. In de meeste gevallen is sprake van een autosomaal recessief overervingspatroon. Recent zijn er ook patiënten beschreven met een X-gebonden recessief of autosomaal dominant overervingspatroon. Bij iets minder dan de helft van de patiënten met PCD is tevens sprake van een situs inversus totalis. Bij ongeveer 70% van de patiënten kunnen mutaties worden aangetoond. De combinatie van chronische sinusitis, bronchiëctasieën en *situs inversus totalis* staat bekend als syndroom van Kartagener.

Pathofysiologie

De luchtwegen zijn bekleed met een tapijt aan microscopisch kleine cilia, die verantwoordelijk zijn voor het schoonhouden van zowel de bovenste- als de lagere luchtwegen. Door een gecoördineerde beweging wordt mucus met daarin gevangen verontreinigingen en ziekteverwekkers afgevoerd naar de keelholte, waar sputum doorgeslikt of opgehoest wordt. Bij PCD is er sprake van nauwelijks tot niet bewegende cilia, cilia die een gestoord bewegingspatroon hebben, of een sterk verminderd aantal cilia. Hierdoor worden pathogenen niet effectief geklaard uit de luchtwegen. Ten gevolge van de verstoorde mucusklaring en hiermee samenhangend de recidiverende luchtweginfecties, ontstaat achteruitgang van de longfunctie en bronchiëctasieën.

De nodale cilia die van belang zijn voor de lateralisatie van organen tijdens de embryogenese vertonen veel homologie met de bouw van cilia in de luchtwegen. Defecten in de bouw en functie van de nodale cilia leidt tot randomisatie van de links-rechts oriëntatie van organen. In iets minder dan de helft van de patiënten bestaat een gespiegelde ligging van de inwendige organen.

Ook de flagellen van spermacellen vertonen veel overeenkomsten met de bouw van de cilia in de luchtwegen. De meeste mannen met PCD zijn verminderd vruchtbaar, alhoewel er ook

vormen van PCD beschreven zijn met normale mannelijke vruchtbaarheid (bijvoorbeeld PCD ten gevolge van CCDC114 zoals veel gevonden wordt in Volendam). Bij vrouwen komen fertiliteitsproblemen veel minder voor.

Klinische verschijnselen

De voor PCD suggestieve symptomen staan in Tabel 37-1. Meer dan 80% van de *à terme* geboren zuigelingen met PCD hebben klachten van respiratoire distress, veroorzaakt door verstoorde klaring van vocht en mucus. Bijna alle patiënten met PCD (89%) hebben klachten van een chronisch productieve hoest beginnend kort na de geboorte en aanhoudend gedurende het leven. In combinatie met *situs inversus* is dat pathognomonisch voor PCD. In sommige gevallen is er sprake van een partiële *situs inversus*. Hierbij komen vaker congenitale hartdefecten voor.

Tabel 37-1. Symptomen passend bij primaire ciliaire dyskinesie

<p>Algemeen Combinatie bovenste- en lagereluchtweginfecties Situs inversus totalis of ambiguus (eventueel in combinatie met complexe hartafwijking)</p>
<p>Pasgeborenen Neonatale rinitis RDS bij kinderen geboren na een zwangerschapsduur van meer dan 35 weken Onverklaarde neonatale pneumonie of atelectase Complexe hartafwijkingen met dextrocardie</p>
<p>Peuters en schoolkinderen Hardnekkig rochelen en productieve hoest Astma dat niet reageert op hoge doses inhalatiecorticosteroïden Chronische KNO-problemen waaronder: rhinitis, chronische OME, persisterende otorroe na het plaatsen van trommelvliesbuisjes, sinusitis (vanaf ongeveer 5 jaar) Bronchopathie en bronchiëctasieën</p>
<p>Tieners en volwassenen Zelfde als schoolkinderen Minder vaak OME Fertiliteitsproblemen (vooral mannen)</p>

Diagnostiek

Er bestaat geen gouden standaard voor de diagnose PCD. Met een combinatie van tests wordt de diagnose aangetoond dan wel uitgesloten. Diagnostiek vindt plaats op basis van een combinatie van typische klinische symptomen, meting van nasale NO-productie, hogesnelheidsvideomicroscopie (HSVM), transmissie-electronenmicroscopie (TEM) en genetische analyse. Voor betrouwbare diagnostiek is het noodzakelijk dat deze plaatsvindt in een expertisecentrum (Amsterdam UMC).

Als hulpmiddel om te bepalen of een patiënt *met een chronisch productieve hoest* doorverwezen moet worden voor PCD-diagnostiek, kan men gebruikmaken van de zogenaamde PICADAR-score (Tabel 37-2). Deze score is gebaseerd op veel voorkomende symptomen bij PCD. Bij een score van 5 of hoger wordt geadviseerd door te verwijzen voor verdere trilhaardiagnostiek. Deze vragenlijst dient als een richtlijn en niet als een protocol gebruikt te worden.

Tabel 37-2. PICADAR-score (Primary Ciliary Dyskinesia Rule). Bij een score van 5 of hoger wordt geadviseerd aanvullend onderzoek naar PCD in te zetten.

Dagelijks optredende productieve hoest?	Ja Nee	Bepaal PICADAR-score STOP – PICADAR is niet ontwikkeld voor kinderen zonder productieve hoest
A term geboren?	Ja	2
Longproblemen op neonatale leeftijd (b.v. tachypnoe, hoesten, pneumonie)?	Ja	2
Post-partum ziekenhuisopname?	Ja	2
Situs inversus totalis of heterotaxie?	Ja	4
Aangeboren hartafwijking?	Ja	2
Perenniale rhinitis?	Ja	1
Chronische oorproblemen (otitis media met effusie, trommelvliesperforatie, gehoorverlies)?	Ja	1

In het diagnostische traject van PCD wordt vaak eerst een nasale NO-meting verricht. NO is een klein molecuul dat onder andere betrokken is bij regulatie van ciliaire motiliteit.

Bovendien heeft het een antibacteriële werking. Bij PCD is het vaak opvallend laag: < 77

nl/min (Gestandaardiseerde nasaal NO waarde (nl/min) = Gemiddelde nNO concentratie (ppb) x flow sampling rate van analyser (L/min)). Fout-positieve uitslagen kunnen worden waargenomen bij cystische fibrose, aanwezigheid van neuspoliepen of acute luchtweginfecties. Daarnaast zijn patiënten beschreven met PCD op basis van specifieke mutaties die een normaal nasaal NO kunnen hebben. Nasale NO-meting dient dan ook niet zozeer om de diagnose PCD aan te tonen dan wel uit te sluiten, maar meer als extra argument om een diagnose meer of minder waarschijnlijk te maken.

Vooralsnog is beoordeling van een trilhaarbiopt middels HSVM de hoeksteen van de PCD-diagnostiek. De trilhaarbiopsie wordt genomen uit de neus of de lagere luchtwegen, bij voorkeur in een periode dat de patiënt zo min mogelijk klachten heeft. Luchtweginfecties beschadigen namelijk normale cilia, waardoor de beweeglijkheid abnormaal kan zijn (secundaire dyskinesie). Bij HSVM wordt de ciliaire motiliteit met 10x vertraging onderzocht. Beoordeeld worden de slagfrequentie, amplitude en coördinatie van de trilhaarslag binnen en tussen de cellen. Ter uitsluiting van secundaire oorzaken van dyskinesie worden de epitheelcellen opgekweekt, gevolgd door herhaalde microscopische beoordeling. Hoewel HSVM een betrouwbare test is voor PCD, zijn inmiddels ook genotypen beschreven die leiden tot zeer subtiele defecten in het bewegingspatroon welke gemist kunnen worden. Met elektronenmicroscopie worden de doorsneden van tenminste 20 trilharen onderzocht. Hiermee is bij 70% van de PCD-patiënten een structureel defect aantoonbaar. Meestal betreft dit de buitenste dyneine-armen, dan wel een combinatie van de buitenste en binnenste dyneine-armen. Andere defecten kunnen ook voorkomen, maar deze worden meestal niet als pathognomonisch gezien voor PCD, aangezien ze ook secundair aan infecties kunnen voorkomen.

De genetische diagnostiek van PCD is de laatste jaren enorm uitgebreid. Middels next-generation-sequencing (NGS) kan relatief snel getest worden op mutaties in meer dan 50 met PCD geassocieerde genen. Alhoewel de verwachting is dat genetische diagnostiek de komende jaren een steeds grotere plaats gaat innemen en wellicht veel van de hierboven beschreven tests overbodig zal maken, is de sensitiviteit (70%) op dit moment nog te laag. De test wordt nu gebruikt bij reeds gediagnostiseerde PCD-patiënten ter bevestiging van de diagnose, prognosebepaling en in verband met toekomstige gen-specifieke behandelingen. Daarnaast wordt genetische diagnostiek ingezet in gevallen waar HSVM, nasaal NO en TEM geen uitsluitsel geven.

Therapie

De gehanteerde richtlijnen voor de behandeling van PCD zijn afgeleid van CF-richtlijnen. In de regel worden PCD-patiënten elke 3 maanden gezien door de kinderarts of kinderarts-pulmonoloog. Daarbij wordt een kweek ingezet van een aanhoestwat of van sputum. Verder wordt ten minste eenmaal per jaar longfunctieonderzoek verricht ter evaluatie van de mate van longfunctiebeperking. Van belang is om ook met enige regelmaat (bijvoorbeeld jaarlijks) beeldvorming te doen: patiënten ontwikkelen gemakkelijk atelectases, die bij onvoldoende behandeling tot restschade kunnen leiden. CT-scans zijn geschikter voor het aantonen van bronchiëctasieën dan thoraxfoto's. Bij de follow-up van PCD-patiënten zijn kinderarts-pulmonoloog, kinderlongverpleegkundige, fysiotherapeut en kno-arts betrokken.

De behandeling van lagereluchtwegproblemen berust op 2 pijlers: sputumevacuatie en intensief gebruik van antibiotica. Antibiotica worden in de regel gegeven op geleide van klachten, longfunctie en kweekresultaten. Als de patiënt klachtenvrij is, kan aanwezigheid van *Staphylococcus aureus* en *Haemophilus influenzae* worden geaccepteerd, maar als de longfunctie achteruitgaat of hoesten, sputumproductie of benauwdheid toeneemt, wordt direct begonnen met antibiotische behandeling. Antibiotica worden bij voorkeur oraal en gedurende tenminste 2 weken gegeven. Bij ernstige en persisterende klachten komt intraveneuze toediening in aanmerking. De isolatie van *Pseudomonas aeruginosa* wordt beschouwd als een indicatie voor eradicationbehandeling, doorgaans volgens eenzelfde regime als bij CF. Als eradication van *P. aeruginosa* niet lukt, kan de patiënt gedurende meerdere maanden onderhoudsverneveling krijgen met colistine of tobramycine (eventueel alternerend).

Behandeling met profylaxe in de vorm van azitromycine 3x per week geeft een 50% afname van pulmonale exacerbaties. Aanwezigheid van infecties met niet-tuberculeuze mycobacteriën en verlengd QT-syndroom dienen uitgesloten te worden voor starten.

Sputumevacuatie kan worden bevorderd door fysiotherapie en door verneveling van humaan recombinant deoxyribonuclease (rhDNase) of hypertoon zout. Alhoewel onvoldoende bewijs voor effectiviteit bestaat, is op theoretische gronden een gunstig effect van deze middelen te verwachten. DNase wordt voor deze indicatie niet vergoed.

De meeste PCD-patiënten hebben chronische klachten van neus, sinussen en oren. Vrijwel alle patiënten hebben last van chronische mucoïde rinorroe. Behandeling ervan bestaat uit regelmatig gebruik van NaCl-neusspray en vaak de neus snuiten of ophalen. Lokale corticosteroiden hebben weinig invloed op de klachten, tenzij in geval van neuspoliepen of chronische rinosinusitis. Acute oorontstekingen worden antibiotisch behandeld. Chronische *otitis media* met effusie gaat vaak gepaard met gehoorverlies en wordt bij voorkeur

conservatief behandeld. Trommelvliesbuisjes geven weliswaar tijdelijke verlichting, maar veroorzaken chronische afscheiding uit het oor, wat hygiënische en sociale problemen geeft. Omdat deze klachten vaak rond de puberteit verdwijnen, lijkt een tijdelijk gehoorapparaat praktischer. Voor chronische sinusitis is soms chirurgische interventie noodzakelijk, maar alleen als conservatieve maatregelen (neusdruppels, lokale corticosteroiden, antibiotica) geen effect hebben.

Prognose

Er is weinig informatie over de langetermijnprognose van patiënten met PCD. Alhoewel historisch aangenomen werd dat PCD-patiënten min of meer een normale levensverwachting hebben, kan in individuele gevallen het ziektebeeld ernstig verlopen. Er lijkt een associatie te zijn met bepaalde genotypen. Zo zien we dat bij patiënten met bijvoorbeeld mutaties in het CCDC39, CCDC40, CCNO en MCIDAS-gen een sneller progressief beloop van het ziektebeeld hebben.

Omdat de recidiverende lagereluchtweginfecties bronchiëctasieën kunnen veroorzaken, is vroege herkenning van groot belang. Vroeg ingezette en relatief langdurige antibiotische behandeling en intensieve fysiotherapie kunnen het ontstaan van bronchiëctasieën mogelijk uitstellen. Regelmatig ziek zijn, medicatiegebruik en kno-operaties kunnen de kwaliteit van leven nadelig beïnvloeden. Soms beïnvloeden fysieke beperkingen de keuze van beroep of opleiding. Levenslange controle door een kinderarts-pulmonoloog, later longarts, en kno-arts met expertise op het gebied van PCD is noodzakelijk.

Literatuur

- Behan L, Dimitrov BD, Kuehni CE, Hogg C, Carroll M, Evans HJ, Goutaki M, Harris A, Packham S, Walker WT, Lucas JS. PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 2016 Apr;47(4):1103-12
- Kobbernagel HE, Buchvald FF, Haarman EG, Casaulta C, Collins SA, Hogg C, Kuehni CE, Lucas JS, Moser CE, Quittner AL, Raidt J, Rosthøj S, Sørensen AL, Thomsen K, Werner C, Omran H, Nielsen KG. Efficacy and safety of azithromycin maintenance therapy in primary ciliary dyskinesia (BESTCILIA): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2020 May;8(5):493-505.
- Wallmeier J, Nielsen KG, Kuehni CE, Lucas JS, Leigh MW, Zariwala MA, Omran H. *Nat Rev Dis Primers.* Motile ciliopathies. 2020 Sep 17;6(1):77

Hoofdstuk 38

ERNSTIGE MEERVOUDIGE BEPERKINGEN

Linda van der Sande en Rijn Jobsis

Inleiding

Kinderen met meervoudige beperkingen hebben een verhoogde kans op respiratoire problematiek. Deze respiratoire problemen zijn een belangrijke oorzaak van morbiditeit en mortaliteit en bepalen voor een belangrijk deel de kwaliteit van leven en de levensverwachting. Pneumonie is de meest frequente doodsoorzaak in deze groep kinderen. Bij het ontstaan van de longproblemen spelen meerdere factoren een rol, zoals gestoorde mucociliaire klaring, aspiratie, thoraxdeformatie en matige voedingstoestand. De behandeling van de longproblemen in deze patiëntengroep berust grotendeels op empirie; er is weinig wetenschappelijke onderbouwing van de verschillende behandelopties bij deze zeer heterogene patiëntengroep.

Pathofysiologie

De pathofysiologie van respiratoire problematiek bij kinderen met meervoudige beperkingen is complex en multifactorieel, met diverse factoren die tegelijkertijd aanwezig kunnen zijn en elkaar ook vaak beïnvloeden. Tabel 38-1 geeft een overzicht van de meest voorkomende risicofactoren.

Tabel 38-1. Risicofactoren die een rol spelen bij het ontstaan van longproblemen

Gestoorde mucociliaire klaring. Aspiratie (slikstoornis, gastro-oesofageale reflux). Thoraxdeformatie; kyfose, scoliose. Matige voedingstoestand. Hoge luchtwegobstructie en hypoventilatie. Gestoorde longfunctie, vaak restrictief. Tonusregulatiestoornissen. Epilepsie. Medicatie

Gestoorte mucociliaire klaring. De sputumklaring is vaak gestoord. Belangrijke factoren hierbij zijn een verminderde hoestfunctie en (secundaire) ciliaire dyskinesie. De kwaliteit van hoesten is verminderd als gevolg van zwakte van en gestoorde coördinatie tussen diafragma, buikspieren en thoraxmusculatuur. Daarnaast is er ook vaak sprake van secundaire ciliaire dyskinesie door o.a. recidiverende luchtweginfecties, aspiratie, uitdroging van mucosa (mond ademhaling) of gestoorde barrièrefunctie (tracheacanule). Een gestoorde sputumklaring veroorzaakt een vicieuze cirkel gekenmerkt door 'vol zitten', chronisch hoesten, recidiverende luchtweginfecties, atelectasen en bronchiëctasieën, leidend tot gestoorde longfunctie, verstoorde gaswisseling en uiteindelijk respiratoire insufficiëntie.

Aspiratie. Bij kinderen met meervoudige beperkingen komt aspiratie vaak voor. Aspiratie kan leiden tot een acute aspiratiepneumonie maar ook tot chronische luchtweginflammatie. Recidiverende aspiratie kan het gevolg zijn van slikstoornissen en/of gastro-oesofageale reflux. Slikstoornissen kunnen ontstaan door o.a. coördinatieproblemen, tonusregulatieproblematiek en afwijkende houding. Door de gestoorde slikactie kan aspiratie optreden van voeding (vloeibaar en vast), speeksel of secreties uit de bovenste luchtwegen. Bij patiënten met een meervoudige beperking wordt regelmatig medicatie gebruikt die de speekselproductie bevordert (zoals bepaalde anti-epileptica). Gastro-oesofageale reflux is veelvoorkomend bij kinderen met een meervoudige beperking ten gevolge van gestoorde coördinatie van de oesophagus en sfincter en/of verhoogde abdominale druk. Aspiratie gaat bij deze groep kinderen niet altijd gepaard met hoesten of verslikken, mogelijk als gevolg van een verminderde gevoeligheid van de hoestreceptoren door chronische aspiratie.

Thoraxdeformatie. De thoraxwand ontwikkeling is bij deze groep kinderen vaak gestoord door spierzwakte en gestoorde coördinatie, resulterend in kyfose en/of scoliose. Als dit reeds in een vroege fase optreedt, beïnvloedt dit de longontwikkeling negatief, met een verminderd aantal alveoli tot gevolg. Thoraxdeformatie leidt daarnaast tot afgenomen longvolumes (restrictieve longfunctie), toegenomen stijfheid van de thoraxwand, afgenomen longcompliance en mechanische dysfunctie van het diafragma. Niet symmetrische thoraxexcursies zorgen voor een ventilatie-perfusie mismatch en atelectases en uiteindelijk kan chronische hypoventilatie en hypercapnie leiden tot pulmonale hypertensie en respiratoire insufficiëntie.

Diagnostiek

Een goede anamnese geeft al inzicht in de ernst van de respiratoire pathologie. De rol van aanvullend onderzoek is relatief beperkt. Bij anamnese vraagt men naar hoesten, vol zitten, chronische en plotselinge benauwdheid, associatie van de klachten met voeding, verslikken, spugen, defecatiepatroon, koortsepisoden en de resultaten van eerder toegepaste behandelingen. Bij het lichamelijk onderzoek let men op de mate van thoraxdeformatie en scoliose, dyspneu, obstructie van de hogere en lagere luchtwegen en voedingstoestand. Door observatie van zuchten, hoesten, adempatroon en thoraxmobiliteit kan een globale indruk van de longfunctie worden gevormd. Bij auscultatie zijn soms rhonchi te horen, als teken van ophoping van siccet in de grotere luchtwegen. Wisselende intensiteit van het ademgeruis en de aanwezigheid van een verlengd expirium wijzen op ongelijkmatige ventilatie en luchtwegobstructie. Tabel 38-2 geeft een overzicht van de mogelijkheden en de (beperkte) indicaties voor aanvullend onderzoek.

Tabel 38-2. Aanvullend onderzoek bij kinderen met meervoudige beperkingen

ONDERZOEK	INDICATIES
Sputumkweek	Infectie
Thoraxfoto, CT	(Therapieresistente) pneumonie en atelectase
Bronchoscopie	Luchtwegmisvormingen, malacie, aspiratie (lipid-laden macrophage index)
Longfunctieonderzoek	Mogelijkheden vrijwel nihil
Refluxdiagnostiek	Gastro-oesofageale reflux
Slikvideo	Aspiratie
Bloedgasanalyse	(Chronische) hypoventilatie
Nachtelijke $S_{t_c}O_2$ -meting	Hypopneu of (nachtelijke) apneus
Immunologisch onderzoek	Syndroom van Down, recidiverende onderste luchtweginfecties

Behandeling

De behandeling van respiratoire problemen bij meervoudig beperkte kinderen is met name preventief en erop gericht om bovengenoemde risicofactoren aan te pakken en longschade te voorkomen. Tabel 38-3 geeft een overzicht van behandelopties, veelal gebaseerd op empirie.

Ondersteunende behandeling. De effectiviteit van ondersteunende behandelingen bij kinderen met ernstige meervoudige beperkingen is slechts beperkt onderzocht. De klinische indruk is wel dat fysiotherapie ter bevordering van sputummobilisatie zinvol kan zijn. Afhankelijk van patiënt specifieke kenmerken kan bijvoorbeeld gebruik worden gemaakt van houdingsdrainage, uitzuigen, cough assist of een PEP-masker. Het optimaliseren van de voedingstoestand kan tevens van meerwaarde zijn aangezien een katabole situatie leidt tot atrofie van ademhalingsspieren, afname van de longfunctie en toegenomen bacteriële kolonisatie van de luchtwegen.

Medicamenteuze behandeling. Medicamenteuze behandeling ter preventie van respiratoire problematiek in deze groep kinderen berust eveneens op empirie. De mucociliaire klaring kan bevorderd worden door verneveling met hypertoon zout (3 % of 6%) of eventueel rhDNAse (pulmozyne). Toediening van inhalatiemedicatie is echter complex en de longdepositie vaak laag. Het gebruik van hypertone zoutoplossingen is niet zonder risico. Omdat de inhalatie kan leiden tot bronchoconstrictie, wordt zo nodig eerst een luchtwegverwijder toegediend. Een anticholinergicum als glycopyrroniumbromide kan worden gebruikt om de speekselvorming te remmen. Vanwege het risico op overbehandeling moet astma medicatie gestaakt worden als het geen effect heeft. Astma medicatie wordt regelmatig als proefbehandeling gestart, echter chronische inflammatie door aspiratie kan ook leiden tot wheezing.

Prognose

In de behandeling van kinderen met een ernstige meervoudige beperking is de respiratoire problematiek een belangrijk aspect vanwege de hoge morbiditeit en mortaliteit. Kwaliteit van leven en comfort zijn echter ook zeer belangrijke aspecten. Keuzes ten aanzien van het inzetten of achterwege laten van een behandeling moeten gemaakt worden met het oog op de mogelijkheden en specifieke beperkingen van het individuele kind, in nauw overleg met ouders en waar mogelijk het kind.

Tabel 38-3. Preventie van longproblemen bij ernstige meervoudige beperkingen

PREVENTIE VAN LONGPROBLEMEN BIJ ERNSTIGE MEERVOUDIGE BEPERKINGEN	
Gestoorde mucociliare klaring	Fysiotherapie: houding en bevordering sputummobilisatie
	Medicamenteuze behandeling: verneveling mucolytica en/of hypertoon zout, anticholinergica
Aspiratie	Logopedie
	Behandeling gastro-oesofageale reflux: medicamenteus en/of chirurgisch
	Voeding via neus-maagsonde of gastrostomie
	Medicamenteuze behandeling om speekselsecretie te verminderen
Thoraxdeformiteit	Conservatieve behandeling met brace
	Operatieve correctie
Overig	Vaccinatie: Rijksvaccinatieprogramma, griepvaccinatie, palivizumab
	Direct antibiotica bij onderste luchtweginfecties, eventueel profylactisch
	Optimaliseren van de voedingstoestand
	Voorkomen van passief roken
	Behandeling van obstipatie (optimaliseren diafragmafunctie)
	Goede orale hygiëne
	Staken astma medicatie indien geen effect

Literatuur

- Boel L, Pernet K, Toussaint M, Ides K, Leemans G, Haan J, van Hoorenbeeck K, Verhulst S. *Respiratory morbidity in children with cerebral palsy: an overview*. Dev Med Child Neurol 2019 Jun;61(6):646-653
- Winfield NR, Barker NJ, Turner ER, Quin GL. *Non-pharmaceutical management of respiratory*

- morbidity in children with severe global developmental delay*. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Oct 19;2014(10):CD010382.
- Marpole R, Blackmore AM, Gibson N, Cooper MS, Langdon K, Wilson AC. *Evaluation and Management of Respiratory Illness in Children With Cerebral Palsy*. Front Pediatr. 2020 Jun 24;8:333.
- Proesmans M, Vreys M, Huenaerts E, et al. *Respiratory morbidity in children with profound intellectual and multiple disability*. Pediatr Pulmonol 2015; 50: 1033–8.
- van den Engel-Hoek L, Erasmus CE, van Hulst KC, Arvedson JC, de Groot IJ, de Swart BJ. *Children with central and peripheral neurologic disorders have distinguishable patterns of dysphagia on videofluoroscopic swallow study*. J Child Neurol 2014; 29: 646–53.
- Dimeglio A, Canavese F. *The growing spine: how spinal deformities influence normal spine and thoracic cage growth*. Eur Spine J 2012; 21: 64–70.
- Johari J, Sharifudin MA, Ab Rahman A, et al. *Relationship between pulmonary function and degree of spinal deformity, location of apical vertebrae and age among adolescent idiopathic scoliosis patients*. Singapore Med J 2016; 57: 33–8.

Hoofdstuk 39

CORPORA ALIENA

Joël Israëls en Henri Marres

Inleiding

Aspiratie van een corpus alienum is een potentieel levensbedreigende situatie; het kan gemakkelijk de luchtweg van het kind blokkeren. Snelle diagnostiek en therapie kan dan ook levensreddend zijn. Volgens het centraal bureau voor de statistiek (StatLine) wordt er jaarlijks één kind opgenomen per 10.000 inwoners in verband met een corpus alienum in de luchtweg. Amerikaanse cijfers tonen dat het merendeel van de patiënten 0-3 jaar oud is, met het merendeel in het eerste levensjaar (+/- 40% van het totaal). Deze leeftijdsopbouw hangt samen met de diameter van de luchtweg en het feit dat jonge kinderen veel in hun mond stoppen. Bij oudere kinderen en volwassenen is aspiratie van een corpus alienum geassocieerd met neurologische afwijkingen en gebruik van alcohol en sedativa. Gemiddeld 10% van de patiënten heeft een gecompliceerd beloop (met bv pneumonie, atelectase of pneumothorax). De mortaliteit van een corpus alienum in de luchtweg ligt volgens de meeste studies rond de 2,5%.

De meerderheid van de geaspireerde voorwerpen is gelokaliseerd in een van de bronchi (Tabel 39-1) en is organisch van aard (voornamelijk pinda's en noten). De rest betreft onder andere (plastic) speelgoed en andere kleine voorwerpen (zoals magneten, pennendoppen en schroefjes). De gevaarlijkste voorwerpen zijn (knoopcel)batterijen (in verband met necrose van de mucosa) en ronde voorwerpen die de luchtweg gemakkelijker afsluiten.

Tabel 39-1. Locatie van geaspireerde voorwerpen.

LOCATIE	FREQUENTIE
Larynx	3%
Trachea, carina	13%
Rechterlong	60%
Linkerlong	23%
Bilateraal	2%

Klinische verschijnselen

De klassieke verschijnselen bij een corpus alienum in de luchtwegen is acuut hoesten met een piepende ademhaling en verminderd ademgeruis. Deze trias blijkt slechts in 57% van de gevallen aanwezig. Het meest betrouwbare symptoom is geobserveerd verslikken met stikgeluiden, kokhalzen en ernstige benauwdheid, wat verandert als het corpus alienum dieper de luchtweg inzakt. Daarnaast kunnen klachten ontstaan van hoesten, piepen, cyanose, stridor en een schorre stem. In zeldzame gevallen sluit het corpus alienum de luchtweg geheel af. Dan kan het kind niet meer praten of hoesten en is er geen ademhaling of ademgeruis waarneembaar. De diagnose is gemakkelijker te stellen als iemand het moment van aspiratie heeft waargenomen, maar als dat niet het geval is of als de symptomen niet typisch zijn, dan kan de diagnose in eerste instantie worden gemist. Goede diagnostiek is in dat geval cruciaal. Slechts 50 tot 75% van de aspiraties wordt binnen 24 uur gediagnosticeerd.

Klachten als stikken en hoesten hebben een tamelijk hoge sensitiviteit, maar een lage specificiteit. De 'stikfase' wordt meestal veroorzaakt door een laryngospasme en gaat meestal na een paar minuten voorbij, waarna het kind een langere periode geen symptomen vertoont. Deze symptoomvrije periode moet niet geïnterpreteerd worden als aanwijzing dat de problemen voorbij zijn; dat kan het stellen van de diagnose nodeloos vertragen.

Bij een kleiner deel van de aspiraties duurt het lang (meer dan een maand) voordat het kind wordt gepresenteerd. De klachten bestaan dan meestal uit een chronische productieve hoest, piepende ademhaling en recidiverende pneumonieën op dezelfde locatie. De symptomen hoeven niet specifiek of ernstig te zijn. Behandeling met een antibioticum kan dan in eerste instantie succes hebben, maar de afwijkingen op de thoraxfoto blijven zichtbaar en de klachten recidiveren. Ook kan het voorkomen dat de aspiratie zich uit als astma of als een astma-exacerbatie. Deze groep patiënten heeft een hoger risico op restafwijkingen na verwijdering van het corpus alienum (zie onder).

Diagnostiek

Beeldvormend onderzoek: Zichtbaarheid van het geaspireerde voorwerp op een thoraxfoto is afhankelijk van het soort materiaal. Het is niet volledig zwart-wit of een materiaal radio-opaak is, wat valt terug te zien in de voorbeelden van de 'oxford radiographic chart of foreign bodies'. Helaas zijn de meeste corpora aliena in de luchtwegen niet zichtbaar op een thoraxfoto. Andere aanwijzingen bij een reguliere thoraxfoto zijn asymmetrische hyperinflatie, atelectase of een infiltraat. In ongeveer een derde van de gevallen is de thoraxfoto niet

afwijkend. Bij een sterke verdenking valt een tweede thoraxfoto tijdens expiratie te overwegen. Bij inspiratie kan het mediastinum verschuiven naar de kant van het corpus alienum, en bij expiratie naar de tegengestelde zijde. Dit wordt het fenomeen van Holznecht-Jacobsen genoemd. Als zich ventielwerking voordoet, treedt juist hyperinflatie op aan de kant van het corpus alienum (Figuur 39-1). Een CT thorax is betrouwbaarder met nagenoeg geen fout-negatieven en zelden fout-positieven (bv door een mucusplug), maar gaat gepaard met extra straling en kan de behandeling nodeloos vertragen. De diagnose kan met zekerheid worden gesteld met flexibele of starre bronchoscopie; beiden zijn ook geschikt voor de behandeling.

Figuur 39-1. X-thorax corpus alienum.



Behandeling

Bij acute, levensbedreigende aspiratie door een corpus alienum, dat de luchtweg geheel afsluit, moet gehandeld worden volgens de richtlijnen van de acute pediatric life support (APLS) met aanvankelijk vijf stevige slagen op de rug en bij onvoldoende effect thoraxcompressies (indien <1 jaar) of abdominale compressies (>1 jaar, de Heimlichmanoeuvre)

Bij een patiënt met een sterke verdenking op een corpus alienum in de luchtweg is bronchoscopie de aangewezen methode om het voorwerp te verwijderen. Meestal wordt dit

gedaan middels starre bronchoscope door de KNO- of kinderlongarts. Sommige centra hebben ervaring met het verwijderen van corpora aliena via flexibele endoscopie, waarbij het voorwerp wordt gevangen in een speciaal korfje. Beide procedures dienen bij voorkeur te worden verricht door een team met uitgebreide ervaring. Starre bronchoscope heeft als voordelen dat het kind tijdens de procedure kan worden beademd, dat het zicht optimaal is en dat voor verwijdering van het geaspireerde voorwerp verschillende instrumenten beschikbaar zijn, waarvan de optische paktang de voorkeur heeft. Starre bronchoscope is in 95% van de gevallen succesvol; complicaties treden op bij minder dan 1% van de procedures. Thoracotomie is zelden nodig. Wat betreft de timing van de bronchoscope verdient het aanbeveling dat er een ervaren en uitgerust team aanwezig is. Bij een vitaal bedreigd kind dient er direct en met spoed bronchoscope plaats te vinden. In het geval van een vitaal stabiel kind, met een niet etsend corpus alienum (zoals een knoopcelbatterij) dat zich in de avond of nacht presenteert kan overwogen worden de patiënt op te nemen en de bronchoscope uit te stellen tot de volgende ochtend. Een case serie uit 2009 laat zien dat dit ook een veilige strategie kan zijn.

Na verwijdering van het corpus alienum moet de hele luchtweg worden geïnspecteerd om eventuele resten te traceren en te verwijderen. Recidief van de luchtwegklachten en persisteren van de thoraxafwijkingen zijn redenen om de bronchoscope te herhalen.

Complicaties. Bij snelle verwijdering (binnen 48 uur) is het risico van beschadiging van luchtwegwand en longparenchym gering. Pneumothorax en pneumomediastinum komen zelden voor. Langdurige aanwezigheid van een corpus alienum kan ontsteking en zwelling van de luchtwegwand veroorzaken, wat verwijdering van het voorwerp kan bemoeilijken of verhinderen. Dan wordt bij de eerste bronchoscope volstaan met het afnemen van materiaal voor kweek, zodat op geleide van de uitslag gerichte antibiotische therapie kan worden gegeven. Met prednison, 1 à 2 mg/kg per dag gedurende 5 tot 7 dagen, kan de zwelling van de luchtwegwand worden bestreden. Bij een volgende bronchoscope kan het voorwerp dan alsnog worden verwijderd.

Hoe langer het corpus alienum in de luchtweg aanwezig is, des te groter de kans op complicaties. Noten en pinda's kunnen de luchtwegwand prikkelen tot de aanmaak van granulatiweefsel. Soms geeft dit stenosevorming, gevolgd door recidiverende pneumonieën, die weer bronchiëctasieën kunnen veroorzaken. Met bronchoscope kan de stenose worden vastgesteld en het granulatiweefsel verwijderd.

Literatuur

- Cheng J, Liu B, Farjat A, Routh J. National estimations of airway foreign bodies in children in the United States, 2000 to 2009. *Clin Otolaryngol* 2019;44(3):235-9
- Curran JF, Qureishi A. Oxford radiographic chart of foreign bodies. *Clin Otolaryngol* 2018;43(5):1353-7
- Foltran F, Ballali S, Passali FM, Kern E, Morra B, Passali GC, Berciella P, Lauriello M, Gregori D. Foreign bodies in the airways: A meta-analysis of published papers. *Int J Ped Otorhinolaryngol* 2012;76S:S12-9
- Hitter A, Hullo E, Durand C, Rghini CA. Diagnostic value of investigations in children with suspected foreign body aspiration. Review. *Eur Ann Otorhinolaryngol* 2011;128:248-52
- Hoeve LJ, Rombout J, Pot JD. Foreign body aspiration in children. The diagnostic value of signs, symptoms and pre-operative examination. *Clin Otolaryngol* 1993;18:55-7.
- Mani N, Soma M, Massey S, Albert D, Bailey CM. Removal of inhaled foreign bodies - Middle of the night or the next morning? *Int J Ped Otorhinolaryngol* 2009;73:1085-9

Hoofdstuk 40

PNEUMOTHORAX

Iris Groothuis en Marianne Nuijsink

Inleiding

Pneumothorax kenmerkt zich door ophoping van lucht in de pleuraholte, tussen de viscerale en pariëtale pleura. Meestal veroorzaakt door een defect in de pleura waardoor lucht stroomt van hogere druk (alveoli) naar lagere druk (intrathoracale ruimte). Men onderscheidt spontane en traumatische pneumothorax.

Traumatische pneumothorax kan zijn veroorzaakt door een trauma, een diagnostische of therapeutische procedure en door mechanische ventilatie.

Spontane pneumothorax wordt onderverdeeld in primair of secundair. Bij een primaire pneumothorax is er geen onderliggende longaandoening; de secundaire vorm treedt op als complicatie van een longaandoening (Tabel 40-1), bijvoorbeeld doordat bij een pneumonie lokale ontstekingsactiviteit en weefselnecrose een bronchopleurale fistel doen ontstaan.

Pneumothorax wordt vaker gezien in de neonatale periode (1-2% levendgeborenen), daarna neemt de incidentie af. De piek op de kinderleeftijd ligt tussen 15 en 17 jaar. Primaire spontane pneumothorax treedt vooral op bij lange jongens met leptosome bouw, tijdens de groeispuurt. Ook roken, cannabis en heliumgebruik geeft een vergroot risico. Volgens Amerikaanse gegevens is de incidentie bij jongens 7,4 à 18 per 100.000 en bij meisjes 1,2 à 6 per 100.000. Vooral in de longtoppen kunnen subpleurale bullae of blebs aanwezig zijn, die gemakkelijk ruptureren; bij kinderen in ten minste 60% van de patiënten met primaire spontane pneumothorax. Recidieven worden frequenter gezien bij kinderen dan bij volwassenen (50% versus 25-30%).

Tabel 40-1. Aandoeningen met verhoogd risico op secundaire pneumothorax

CATEGORIE	DIAGNOSE
Luchtwegaandoeningen	Astma Cystische fibrose Alfa-1 antitrypsine deficiëntie Congenitale thoracale aanlegstoornis Congenitale hyperlucente longkwab
Postinfectieus	Pneumonie <i>Pneumocystis jirovecii</i> -pneumonie Tuberculose
Systemisch	Bindweefselaandoeningen (Marfansyndrom, Ehlers-Danlossyndroom) Birth-Hogg-Dubé syndroom Thoracale endometriose
Maligniteiten	Lymfoom Metastasen
Diversen	Aspiratie corpus alienum
Iatrogeen	o.a. ventilatie, long/leverbiopsie, centraal veneuze lijn jugulair of subclavia, thoracale bestraling, pleurapunctie

Klinische verschijnselen

Pneumothorax ontstaat meestal in rust, maar er kan ook een manoeuvre aan vooraf zijn gegaan die de intrathoracale druk deed stijgen. Bij kinderen is de presenterende klacht diffuse scherpe pijn aan de aangedane zijde, in ongeveer de helft van de gevallen gecombineerd met plotselinge dyspneu.

De bevindingen bij lichamelijk onderzoek zijn afhankelijk van de grootte van de pneumothorax. Een kleine pneumothorax kan geen duidelijke afwijkingen opleveren; soms is het een toevallsbevinding bij radiologisch onderzoek. Een grote pneumothorax geeft klachten en ventilatieproblemen; bij lichamelijk onderzoek zijn hypersonore percussie, verminderde thoraxexcursies en verminderd ademgeruis aanwezig.

Als door ventielfunctie van de laesie een spanningspneumothorax ontstaat, kan de verhoogde intrapleurale druk leiden tot volledig collaberen van de long met verplaatsing van het mediastinum naar de niet-aangedane zijde en verminderde veneuze terugvloed. Dit uit zich in verplaatsing van de trachea naar de niet-aangedane zijde, tachypneu, tachycardie, hypotensie en cyanose.

Diagnostiek

Aanvullende diagnostiek vindt pas plaats nadat de vitale functies voldoende zijn gewaarborgd; bij klinisch vermoeden van spanningspneumothorax wordt eerst een naaldthoracocentese uitgevoerd ter ontlasting van de lucht in de pleuraholte.

De diagnose kan worden bevestigd door een staande voor-achterwaartse thoraxfoto tijdens inspiratie (Figuur 40-1). Een dwarse opname wordt alleen gemaakt als bij een sterk vermoeden van pneumothorax deze niet wordt gezien op de voor-achterwaartse opname.

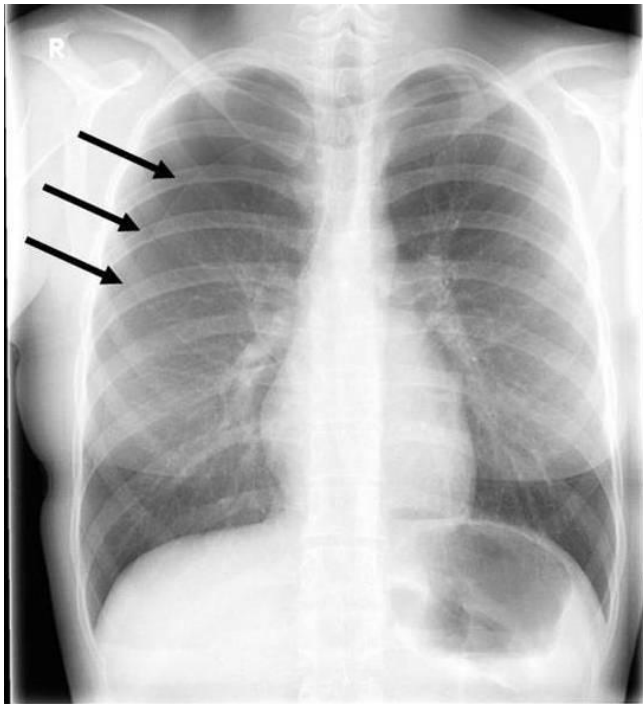
Aan de aangedane zijde kan de contour van de pleura visceralis worden vervolgd en is het longweefsel gecollabeerd. De luchtophoping zelf verraadt zich door hyperlucentie als gevolg van de afwezigheid van longvaattekening. De trachea kan zijdelings zijn verplaatst en er kan afplatting van het diafragma zichtbaar zijn; dit duidt op een spanningspneumothorax, met het risico van vitale bedreiging door de negatieve effecten op ventilatie en circulatie.

CT onderzoek heeft een hogere sensitiviteit en specificiteit dan een thoraxfoto en is de gouden standaard. Met CT kan onderscheid worden gemaakt tussen pneumothorax, congenitale hyperlucente longkwab en congenitale hernia diafragmatica. Ook is de omvang van de pneumothorax nauwkeuriger te bepalen. Over het algemeen wordt geaccepteerd dat er bij > 30% volumeverlies sprake is van een grote pneumothorax. Echter is schatten van longvolumina lastig.

Indicaties voor CT zijn verdenking van kleine apicale bullae en differentiatie van pneumomediastinum. De meningen over de indicatie voor een CT zijn verdeeld. Bij kinderen is een CT geïndiceerd bij een recidief kleine pneumothorax of bij een grote pneumothorax (>2cm gemeten ter hoogte van de hilus op thoraxfoto, volumeverlies dan geschat op 50%), ter evaluatie van de aanwezigheid van apicale bullae om een recidiefkans te voorspellen. Echter afwezigheid van bullae op CT sluit deze niet volledig uit. Bij een grote pneumothorax laagdrempelig overgaan tot chirurgische interventie zonder CT vooraf kan ook een overweging zijn.

Bij traumapatiënten die niet rechtop kunnen staan, is echografie een goed alternatief voor de thoraxfoto in de acute setting.

Figuur 40-1. Thoraxfoto pneumothorax



Behandeling

De behandeling hangt af van de grootte van de pneumothorax, de mate van dyspneu en de aanwezigheid van onderliggende pathologie. Aard en ernst van de symptomen zijn meer bepalend voor de keuze van behandeling dan de grootte van de pneumothorax.

De British Thoracic Society (BTS) guideline is voornamelijk gericht op de behandeling van volwassenen. De recidiefkans en aanwezigheid van apicale bullae is bij kinderen groter. Bij volwassenen lijkt een conservatieve aanpak even effectief als chirurgische interventie. Een conservatieve aanpak geeft bij kinderen met grote pneumothorax (>2cm) tot 45% kans op recidieven.

Bij kinderen met symptomatische pneumothorax wordt altijd extra zuurstof gegeven onder continue monitoring van de cardiorespiratoire parameters. Zuurstofsuppletie (hoge flow (12-15l/min) via een non rebreathing masker) zou mogelijk de resorptie van intrapleurale lucht kunnen bevorderen. De spontane resorptiesnelheid is 1,25 à 2,2% van het hemithoraxvolume per 24 uur. Als de pneumothorax niet kleiner wordt of zelfs toeneemt, bestaat er een indicatie voor drainage. Drainage is verder geïndiceerd als de pneumothorax op de thoraxfoto meer dan 2 cm ter hoogte van de hilus meet en in geval van dyspneu, hypoxie of significante pijn. De drain kan eventueel onder echogeleide worden geplaatst. Of eenmalig aspireren van intrapleurale lucht zonder achterlaten van een drain zinvol is, is onduidelijk.

Naaldthoracocentese. Een intraveneuze canule (minimaal 16G) wordt al aspirerend op het hoogste punt van de thorax loodrecht naar beneden ingebracht. De naald wordt verwijderd zodra er lucht wordt opgezogen, de canule blijft zitten. Bij een spanningspneumothorax wordt geprikt ter hoogte van de tweede intercostale ruimte in de midclaviculaire lijn.

Thoraxdrainage. Omdat de longcapaciteit en de compensatiemogelijkheden geringer zijn, wordt bij secundaire pneumothorax eerder overgegaan tot drainage dan bij primaire pneumothorax. De drain wordt ingebracht onder anesthesie of onder sedatie met (lokale) pijnstilling middels een open techniek of Seldinger techniek, afhankelijk van de ervaring van de operateur. Met een thoraxfoto wordt de positie van de drain gecontroleerd.

De drain wordt aangesloten op een waterslot. Tegenwoordig wordt veelal gebruik gemaakt van een digitaal thoraxdrainage- en monitoringsysteem waarmee vocht- en lucht lekkage exact worden gemeten. Pas als de long niet binnen 48 uur is ontplooid en bij persisterende lucht lekkage wordt zuigen geadviseerd met -10 à 15 cm H₂O. Zolang er nog lucht lekt, is afklemmen van de drain niet zinvol. Pas als 12 tot 24 uur lang geen lucht lekkage meer is waargenomen, terwijl de thoraxfoto de goede positie van de drain heeft bevestigd, wordt overdag de drain afgeklemd. Na 6 uur wordt de thoraxfoto herhaald; als de long nog steeds goed aanligt, kan de drain worden verwijderd.

Operatie. Chirurgische verwijzing is geïndiceerd als er een recidief optreedt of als de lucht lekkage na 4 dagen nog niet is gestopt (Tabel 40-2). Operatieve mogelijkheden zijn het dichten van een persisterend lek, bullectomie en apexresectie.

VATS met of zonder pleurodese en thoracotomie met chemische pleurodese geven een reductie van de recidiefkans.

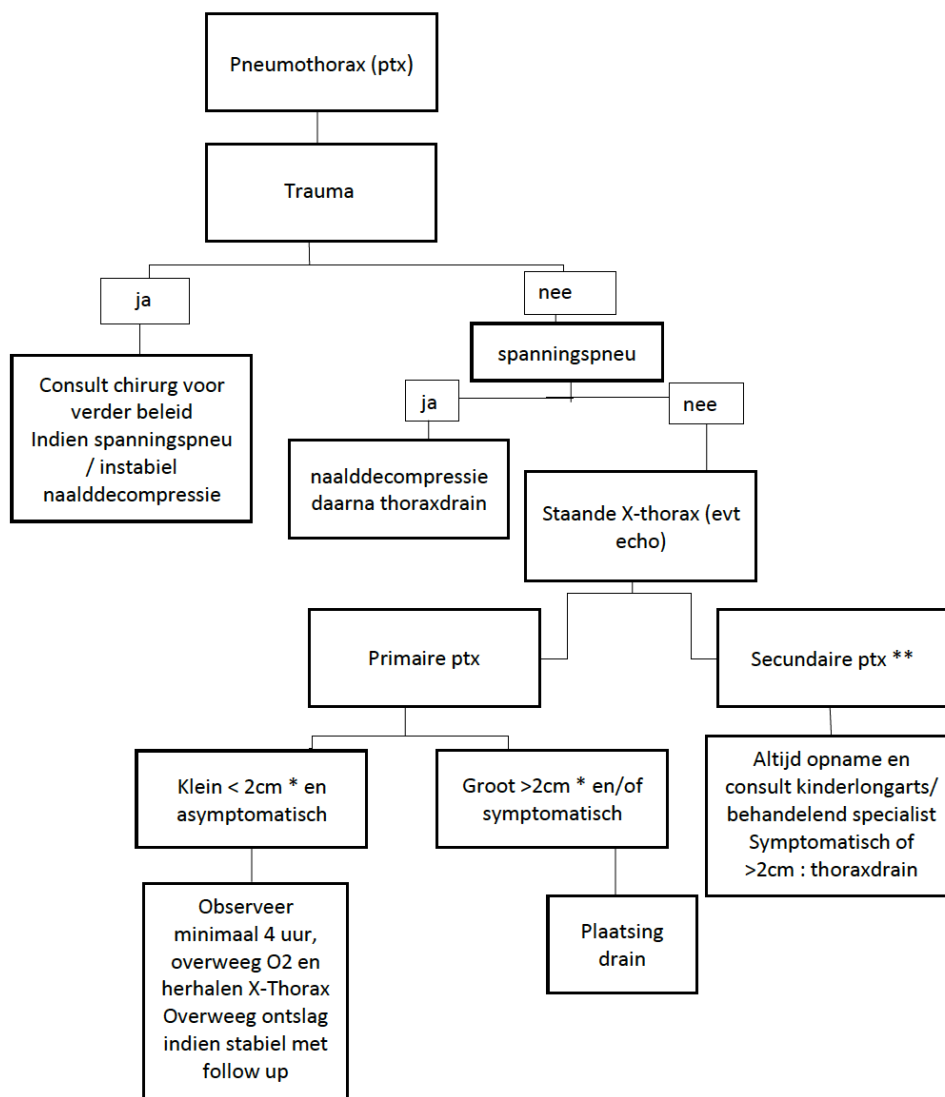
Tabel 40-2. Pneumothorax: indicaties voor chirurgische interventie

Tweede ipsilaterale pneumothorax
Eerste contralaterale pneumothorax
Bilaterale pneumothorax
Persisterende lucht lekkage
Spontane hematothorax
Risicoberoep (piloot)

Leefstijladviezen Er is slechts beperkt literatuur beschikbaar over leefstijladviezen na een doorgemaakte pneumothorax. Gezien het verhoogde risico op een recidief moet roken

worden ontraden. Daarnaast wordt op basis van expert opinion veelal geadviseerd om in de eerste 2 weken geen extreme lichamelijke activiteit (zoals zwaar tillen, contactsporten) te beoefenen en hoogte (>1500m) te vermijden. Een patiënt met een pneumothorax mag niet vliegen zonder goede drainage. Door de verlaagde cabinedruk neemt de intrathoracale lucht in volume toe, wat de pneumothorax in grootte doet toenemen. Gezien het risico van recidief is het advies om na een pneumothorax 6 weken te wachten met vliegen, of ten minste 1 week tot na resolutie van de pneumothorax op een thoraxfoto. De aanwezigheid van een pneumothorax is een contra-indicatie voor het gebruik van lachgas (zowel recreatief gebruik als sedatie). Ook hierbij neemt de intrathoracale lucht in volume toe. Een doorgemaakte pneumothorax is een absolute contra-indicatie voor diepzeeduiken.

Stroomdiagram pneumothorax



*Gemeten ter hoogte van de hilus ** icm onderliggende longziekte

Literatuur

- Brown SGA, Ball EL, Asha SE et al. Conservative versus Interventional Treatment for Spontaneous Pneumothorax. *N Eng J Med* 2020;382:405-15
- Harris M, Rocker J, Choi S. et al. Pneumothorax in Pediatric Patients: Management Strategies To Improve Patient Outcomes. *Emerg Med. Practice* 2017;14 (3): 1-27
- MacDuff A, Arnold A, Harvey J, BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of spontaneous pneumothorax: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* 2010;65(Suppl 2):ii18-31.
- Mendogni P, Vannucci J, Ghisalberti M et al. Epidemiology and management of primary spontaneous pneumothorax: a systemic review. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2020;30:337-45
- Soccorso G, Anbarasan R, Singh M et al. Management of large primary spontaneous pneumothorax in children: radiological guidance, surgical intervention and proposed guideline. *Pediatr Surg Int* (2015) 31: 1139-1144
- Soler LM, Raymond SL, Larson SD et al. Initial primary spontaneous pneumothorax in children and adolescents: Operate or wait? *J Pediatr Surg* 53 (2018)1960-1963
- Tschopp JM, Bintcliffe O, Astoul P et al. ERS task force statement: diagnosis and treatment of primary spontaneous pneumothorax *ERJ* 2015 46: 321-335
- Vuong NL, Elshafay A, Thao LP et al Efficacy of treatment in primary spontaneous pneumothorax: A systematic review and network meta-analyses of randomized clinical trials. *Respiratory Medicine* 137 (2018) 152-16

Hoofdstuk 41

BRONCHIËCTASIEËN

Daan Caudri en Eric Haarman

Inleiding

Een bronchiëctasie is een verwijde bronchus bij radiologisch of pathologisch onderzoek, en het is geen ziektebeeld. Een luchtweg wordt bronchiëctatisch genoemd wanneer de buitendiameter van de luchtweg groter is dan de diameter van het begeleidende bloedvat. Bronchiëctasieën ontstaan door een chronische ontsteking in en om de luchtweg en dit kan het gevolg zijn van zeer uiteenlopende aandoeningen, zie Tabel 41-1. In het algemeen worden bronchiëctasieën gezien als niet reversibele schade. Het feit dat de luchtwegen vergroot zijn impliceert dat het lokale luchtwegtrilhaarepitheel beschadigd is, en dat de mucociliaire klaring verstoord is. Bronchiëctasieën vormen daardoor op zichzelf een risicofactor voor nieuwe luchtweginfecties met chronische ontsteking tot gevolg. Afhankelijk van de onderliggende oorzaak kunnen bronchiëctasieën beperkt optreden in een deel van de long, bijvoorbeeld na een lobaire pneumonie of corpus alienum, maar ze kunnen ook gegeneraliseerd ontstaan zoals bijvoorbeeld bij cystische fibrose.

Vaccinaties (mn tegen kinkhoest) en betere behandeling van bacteriële luchtweginfecties, zoals tuberculose en geprotraheerde bacteriële bronchitis, hebben er in de vorige eeuw toe geleid dat bronchiëctasieën minder voorkomen. De belangrijkste oorzaak voor gegeneraliseerde bronchiëctasieën is cystische fibrose, zie hoofdstuk 30. Er is de laatste jaren echter steeds meer aandacht voor non-CF bronchiëctasieën. Hierbij dient opgemerkt te worden dat dit een heterogene groep van aandoeningen betreft, met verschillende oorzaken, pathogenese en wellicht reactie op behandeling. Verdere fenotypering is derhalve van belang, waarbij de primaire ciliaire dyskinesie (PCD) in het bijzonder genoemd moet worden. Met name op de volwassen leeftijd, maar het is aannemelijk dat een deel van deze bronchiëctasieën hun oorsprong vinden op de kinderleeftijd. De incidentie van deze niet aan CF gerelateerde bronchiëctasieën is onbekend; cijfers uit andere westerse landen wijzen op een incidentie van tussen 0,5 en 3,7 per 100.000 kinderen onder de 15 jaar.

Tabel 41-1. Meest voorkomende oorzaken van bronchiëctasieën

CATEGORIE	OORZAAK
Postinfectieus	Bacteriële luchtweginfectie Acute pneumonie Geprotraheerde bacteriële bronchitis Virale luchtweginfectie Overige Schimmelinfectie Mycobacterium (tuberculose, NTM) <i>Mycoplasma</i> -pneumonie
Deficiënte mucuskleding	Cystische fibrose Primaire ciliaire dyskinesie
Immunodeficiëntie	Congenitaal Verworven/iatrogeen
Aspiratie	Tracheo-oesofageale fistel Slikstoornis Gastro-oesofageale refluxziekte Corpus alienum
Congenitale afwijkingen	Tracheo- en/of bronchomalacie Extrinsieke compressie Bloedvat Ruimte innemend proces Congenital Pulmonary Airway Malformation (CPAM) Sekwester Cysteuze malformatie Bronchogene cyste
Overige	Idiopatisch Atelectase Allergische bronchopulmonale aspergillose Alfa ₁ -antitrypsinedeficiëntie

Klinische verschijnselen

Aangezien bronchiëctasieën een risicofactor vormen voor verstoorde mucociliaire klaring presenteren patiënten vaak met chronisch productief hoesten en/of recidiverende longontstekingen. Bij actieve ontsteking kan er hemoptoë ontstaan. In het geval van een exacerbatie kan patiënt presenteren met tekenen van klassieke pneumonie met koorts, tachy-/dyspneu en cyanose. Vaker echter wordt een exacerbatie gekenmerkt door toename van klachten van productieve hoest, zonder tekenen van systemische inflammatie zoals

koorts of CRP stijging. Chronische cyanose en trommelstokvingers zijn tekenen van lang bestaande en gegeneraliseerde bronchiëctasieën. Bij auscultatie worden niet altijd afwijkingen gehoord. Over het aangedane longdeel kunnen locale in- en expiratoire crepitaties worden gehoord. Mucus stase in de grotere luchtwegen veroorzaakt vaker grove rhonchi.

Diagnostiek

CT-thorax in maximale inspiratie is de beste techniek voor het aantonen van bronchiëctasieën, voor de beoordeling van ernst en uitgebreidheid ervan en voor het vervolgen van het beloop. Bij (herhaalde) CT scans is het van belang de laagst mogelijke stralingsdosis te selecteren, waarbij de luchtwegen nog goed te beoordelen zijn. Het ontbreken van zichtbare afwijkingen op de thoraxfoto en een normale longfunctie-uitslag sluiten bronchiëctasieën niet uit.

De verdere diagnostiek is vooral gericht op het aantonen danwel uitsluiten van een onderliggende oorzaak (Tabel 41-2). De lokalisatie en ernst van de bronchiëctasieën op CT kan al een aanwijzing zijn voor de onderliggende oorzaak. Aangezien cystische fibrose de meest voorkomende oorzaak is van bronchiëctasieën moet een zweettest altijd overwogen worden. Hierbij dient echter opgemerkt te worden dat sinds 2011 CF in de hielprikscreening zit; de à priori-kans op CF bij een kind met negatieve hielprikscreening is zeer klein. Na cystische fibrose is schade door een eerdere, onvoldoende behandelde lagere luchtweginfectie de meest voorkomende oorzaak van bronchiëctasieën. Dit kan zijn als gevolg van een eenmalige longontsteking, of na een langdurig ontstekingsproces zoals bij geprotraheerde bacteriële bronchitis (zie hieronder). Ook PCD dient als mogelijke overwogen te worden: ongeveer 7-10% van de non-CF bronchiëctasieën blijkt PCD de oorzaak te zijn. Bij 25 tot 40 % van de kinderen levert aanvullend onderzoek geen verklaring op voor het ontstaan van de bronchiëctasieën. Ongeacht de onderliggende oorzaak, vormen de beschadigde luchtwegen een voedingsbodem voor recidiverende lagere luchtweginfecties.

Tabel 41-2. Verdere diagnostiek bij bronchiëctasieën

STANDAARD	AANVULLEND ONDERZOEK
	Zweettest Volledig bloedbeeld met differentiatie Immunoglobulinen en IgG-subklassen Specifieke antistofrespons voor en na pneumokokken- en/of DTP-vaccinatie
BIJ SPECIFIEKE VERDENKING	
Immunodeficiëntie	Immunoglobulinen en IgG-subklassen Specifieke antistofrespons voor en na pneumokokken- en/of DTP-vaccinatie B- en T-cellen
Aspiratie	Slikvideo Bronchoscopie
Refluxziekte	24 uurs-pH-meting Slokdarm-maagfoto's
ABPA	Totaal IgE IgG- en IgE-antistoffen tegen <i>Aspergillus fumigatus</i>
Tuberculose of NTM-infectie	Tuberculinetest Verdere tuberculosedagnostiek (Hoofdstuk 17)
Cystische fibrose	Zweettest DNA-diagnostiek
PCD	Nasale NO-bepaling Neusslijmvliesbiopsie voor onderzoek ciliafunctie en structuur DNA-diagnostiek (NGS-panel PCD)

Behandeling

De therapie bestaat primair uit behandeling van de onderliggende aandoening. Het doel is enerzijds bestrijding van de verhoogde infectiedruk, anderzijds de preventie van verdere schade. De lange termijn behandeling is enigszins vergelijkbaar met die van CF. Het ophoesten van sputum wordt bevorderd door middel van fysiotherapie. Infecties kunnen worden voorkomen door antibiotische profylaxe bij frequente exacerbaties en behandeld na afname van sputum voor kweek. Studies bij non-CF bronchiectasieën (volwassenen) en PCD (kinderen en volwassenen) laten zien dat onderhoudsbehandeling met azitromycine de exacerbatiefrequentie kan halveren. Exacerbaties worden met name gekenmerkt door

toename van productieve hoest en antibiotische behandeling moet daarbij tijdig worden gestart in een relatief hoge dosering en langdurig (10 à 14 dagen) worden voortgezet. Het is van belang dat ook andere behandelaars zoals de huisarts op de hoogte zijn van het belang van adequate en vroegtijdige antibiotische behandeling. Tevens wordt jaarlijkse influenzavaccinatie aanbevolen en kan bij kinderen met frequente exacerbaties en/of ernstige longschade gekozen worden voor 5-jaarlijkse pneumokokkenvaccinatie. Verder wordt gestreefd naar een goede voedingstoestand.

Bij patiënten met non-CF bronchiectasieën zijn er duidelijke aanwijzingen dat behandeling met pulmozyne een ongunstig effect kan hebben. Wel dient opgemerkt te worden dat non-CF bronchiectasieën een heterogene groep van aandoeningen betreft, waarbij sommige subtypes wellicht wel profijt zouden kunnen hebben. Hier is echter nog geen bewijs voor. Hoewel niet bekend is of de mucociliaire klaring verbetert door de verneveling van hypertoon zout bij kinderen, is er geen bezwaar om dat uit te proberen. Men kan bijvoorbeeld starten met 1 à 2x per dag te vernevelen met NaCl 3% of 6%. Ter voorkoming van bronchoconstrictie kan tevoren eventueel een bronchusverwijder worden toegediend. Binnen 3 maanden moet duidelijk zijn of de behandeling effectief is en acceptabel voor de patiënt.

Bij gelokaliseerde processen die ondanks optimale therapie toenemend klachten veroorzaken, kan resectie van de aangedane longsegmenten worden overwogen. De prognose is mede afhankelijk van de onderliggende aandoening en de uitgebreidheid van de bronchiectasieën. Aanwijzingen zijn dat het een ongunstig effect zou kunnen hebben.

Literatuur

- Valery PC, Morris PS, Byrnes CA, et al. Long-term azithromycin for indigenous children with non-cystic-fibrosis bronchiectasis or chronic suppurative lung disease (Bronchiectasis Intervention Study): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Resp Med* 2013;1:610–20
- Pasteur MC, Bilton D, Hill AT. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax* 2010;65(Suppl 1):i1-58.
- Redding GJ. Bronchiectasis in children. *Pediatr Clin N Am* 2009;56:57-71.
- Stafler P, Carr SB. Non-cystic fibrosis bronchiectasis: its diagnosis and management. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2010;95:73-82.
- O'Donnell AE, Barker AF, Ilowite JS, Fick RB. Treatment of Idiopathic Bronchiectasis With Aerosolized Recombinant Human DNase. *Chest*. 1998 May 113(5):1329-34.

Hoofdstuk 42

GEPROTRAHEERDE BACTERIËLE BRONCHITIS

Daan Caudri en Eric Haarman

Inleiding

Geprotraheerde bacteriële bronchitis wordt gekenmerkt door chronische (>4 weken) hoestklachten met slijm, die worden veroorzaakt door een bacteriële verwekker (zie Tabel 42-1 voor definitie). De diagnose kan worden gesteld bij een positieve bacteriële sputumkweek, maar vaker wordt de diagnose pragmatisch gesteld wanneer de chronische productieve hoest verdwijnt na een kuur met antibiotica. Geprotraheerde bacteriële bronchitis is een relatief nieuwe term voor een ziektebeeld wat al veel langer bekend is. Voor het concept is het belangrijk te realiseren dat de lagere luchtwegen bij gezonde personen niet “steriel” zijn, zoals eerder vaak wel werd aangenomen. Recent onderzoek naar het microbioom van de longen hebben duidelijk gemaakt dat er in de lagere luchtwegen een balans is tussen een zeer gevarieerd palet aan bacteriën die allen in relatief lage aantallen aanwezig zijn. Een eenvoudige virale luchtweginfecties kan lijden tot meer slijmvorming en bovendien het primaire afweermecanisme van de mucociliaire klaring ernstig verstoren. Als gevolg hiervan is het mogelijk dat een of enkele typen bacteriën overmatig repliceren en zich onttrekken aan afweermecanismen door het vormen van bio-films in de luchtwegen. De bacteriën die het vaakst gekweekt worden uit de lagere luchtwegen van kinderen met symptomen van geprotraheerde bacteriële bronchitis zijn achtereenvolgens *Hemophilus Influenzae* (40-80%), *Moraxella catarrhalis* (20-50%), *Streptococcus pneumoniae* (15-20%) en *Staphylococcus aureus* (5-20%). De diagnose geprotraheerde bacteriële bronchitis wordt in principe alleen gebruikt als er geen sprake is van een andere onderliggende verklarende pathologie zoals CF, PCD, ernstige malacie, of verminderde immuniteit. Het klinische beeld van exacerbatie van een van deze aandoeningen is echter zeer vergelijkbaar met die van geprotraheerde bacteriële bronchitis, inclusief de positieve bacteriële luchtwegkweek.

Tabel 42-1. Definities van geprotraheerde bacteriële bronchitis (PBB)

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. Microbiologisch bewezen PBB<ul style="list-style-type: none">● Chronische productieve hoest (>4 weken)● Hoest verdwijnt na 2 weken antibiotica● Positieve sputum/BAL kweek
2. Klinische PBB<ul style="list-style-type: none">● Chronische productieve hoest (>4 weken)● Hoest verdwijnt na 2 weken antibiotica● Geen aanwijzingen voor andere onderliggende oorzaak |
|---|

Klinische verschijnselen

In het typische klinische beloop van geprotraheerde bacteriële bronchitis beginnen klachten met een virale bovenste luchtweginfectie met rhinorrhoe en hoest. Symptomen van de bovenste luchtweg kunnen verbeteren, maar de hoest persisteert. Belangrijkste kenmerk van de hoest is dat deze vol klinkt, al dan niet met het daadwerkelijk ophoesten en/of doorslikken van slijm uit de lagere luchtwegen. Hoesten is vaak erger in de nacht en na het ontwaken. Wanneer het slijm wordt doorgeslikt wordt dit soms opgebraakt, al dan niet geluxeerd door een hoestbui. Er is meestal geen sprake van koorts, maar subfebriele temperatuur wordt wel vaak vermeld. Bij anamnese moet gevraagd worden naar alarmsymptomen die suggestief zijn voor alternatieve specifieke diagnoses (Tabel 42-2). Hoewel het op iedere leeftijd kan voorkomen presenteren kinderen zich typisch op de leeftijd van 1 tot 5 jaar.

Bij lichamelijk onderzoek kan mucus in de grote luchtwegen hoorbaar zijn als volzitten, reutelen, productieve hoest, en grove rhonchi bij in- en uitademing. Er zijn in principe geen tekenen van tachy-/dyspnoe. Er is geen sprake van failure to thrive.

Tabel 42-2. Alarmsymptomen waarbij nader onderzoek geïndiceerd is

Persisterende/ recidiverende afwijkingen X-thorax (anders dan versterkte perihilaire tekening)
Persisterende/ recidiverende klachten ook na 2 weken augmentin
Klachten vanaf geboorte
Hoorbare ademhaling (expiratoir piepen zonder effect beta-2-mimetica/inspiratoire stridor)
Failure to thrive
Infecties andere orgaansystemen
Verslikken met hoesten

Diagnostiek en behandeling

Evaluatie van hoestklachten dient plaats te vinden volgens stroomdiagram gepresenteerd in hoofdstuk 3. Aangezien hoestklachten in het overgrote deel verklaard worden door onschuldige virale infecties, is afwachten in eerste instantie verdedigbaar wanneer er bij anamnese geen alarmsymptomen zijn en er geen tekenen van tachy-/dyspnoe zijn. Wanneer productieve hoest langer dan 4 weken bestaat is verdere actie wel geïndiceerd. Het verkrijgen van spontaan opgehoest sputum voor bacteriële kweek is wenselijk alvorens te starten met behandeling, maar dit niet eenvoudig bij jonge kinderen. In afwezigheid van een positieve bacteriële kweek kan de diagnose bacteriële bronchitis gesteld worden bij een evidente verbetering van symptomen na antibioticum kuur. De ervaring leert dat antibiotische behandeling minimaal 2 weken moet worden gecontinueerd voor een goed effect, mogelijk doordat er snel bacteriën een beschermende endobronchiale biofilm vormen. Verder moet gerealiseerd worden dat de meest voorkomende verwekker, de niet gekapselde *Hemophilus influenzae*, in een kwart van de gevallen resistent is voor amoxicilline monotherapie en dat de *Staphylococcus aureus* in de meeste gevallen ongevoelig is. Internationale richtlijnen adviseren derhalve augmentin; cotrimoxazol of azitromycine zijn mogelijke alternatieven.

Wanneer er geen effect is van antibiotica kan op proef een herhaalde kuur worden gegeven. Als dit geen effect heeft is verder onderzoek geïndiceerd naar andere oorzaken van chronische productieve hoest, waarbij in ieder geval ook bronchiëctasieën moeten worden overwogen.

Prognose

Na adequaat behandelen kunnen klachten volledig verdwijnen. Beperkte literatuur die beschikbaar is suggereert echter dat recidieven tot wel in 75% van de gevallen kunnen optreden. Wanneer er drie of meer antibioticakuren nodig zijn geweest is verder onderzoek geïndiceerd om onderliggende pathologie uit te sluiten. De differentiaal diagnose is in dat geval vergelijkbaar met die van bronchiëctasieën, zie Tabel 41-1 Hoofdstuk 41 bronchiëctasieën. Belangrijkste overweging om geprotraheerde bacteriële bronchitis te behandelen is het feit dat het aannemelijk is dat langdurige ontsteking door endobronchiale bacteriële infectie op de lange termijn kan leiden tot bronchiëctasieën. Op dat moment kan er een vicieuze cirkel ontstaan waarbij verstoorde mucociliaire klaring het beeld van bacteriële bronchitis kan onderhouden en verergeren. Over het algemeen is het beloop van adequaat behandelde geprotraheerde bacteriële bronchitis gunstig en verbeteren of verdwijnen wanneer kinderen schoolgaande leeftijd bereiken. Mogelijk hangt dit samen met het groter en steviger worden van de luchtwegen, alsook verder uitrijpen van het immuunsysteem.

Literatuur

Kantar A, Chang AB, Shields MD, Marchant JM, Grimwood K, Grigg J, Priftis KN, Cutrera R, Midulla F, Brand PLP, Everard ML. ERS statement on protracted bacterial bronchitis in children. *Eur Respir J*. 2017 Aug 24;50(2).

Ishak A, Everard ML. Persistent and Recurrent Bacterial Bronchitis-A Paradigm Shift in Our Understanding of Chronic Respiratory Disease. *Front Pediatr*. 2017 Feb 15;5:19.

Hoofdstuk 43

ATELECTASE

Marije van den Beukel, Boony Thio

Inleiding

Atelectase kan worden gedefinieerd als onvolledige of afwezige ontplooiing van anatomisch normaal longparenchym. De atelectase kan in omvang variëren van enkele alveoli (microatelectase) tot longsegmenten of longkwabben en zelfs een hele long. Atelectasen kunnen bij uiteenlopende aandoeningen voorkomen (Tabel 43-1), met en zonder luchtwegobstructie. In de algemeen-pediatische praktijk komen obstructieve oorzaken het meest voor.

In de gezonde long zorgen elastine vezels in de wand van de alveoli voor een neiging tot samenvallen. De thoraxwand en de interactie tussen parietale en viscerale pleura zorgen er juist voor dat de long open wordt gehouden. Een tweede belangrijke factor die voorkomt dat de long samenvalt bij lage volumes is surfactant.

Surfactant is een complex mengsel van fosfolipiden en eiwitten, geproduceerd door type II alveolaire epitheliale cellen. Het verlaagt de oppervlakte spanning in de alveoli. Als het alveolaire volume vermindert tijdens de expiratie, stijgt de oppervlaktetenspanning. Zonder surfactant zou de alveolus samenvallen. Dit is met name relevant bij problemen in de surfactant productie of functie, zoals infant respiratory distress syndrome (IRDS), congenitale surfactant proteïne deficiënties, en pulmonale alveolaire proteinose.

Kinderen hebben een hoger risico op atelectase dan volwassenen. De poriën van Kohn en kanalen van Lambert zorgen bij volwassenen voor collaterale ventilatie, maar zijn in mindere mate aanwezig bij kinderen. Daarnaast is de thoraxwand van jonge kinderen meer compliant en biedt daardoor minder tegenstand aan de neiging van de long om samen te vallen. Naast een compliantere thoraxwand hebben kinderen ook nauwere en compliantere luchtwegen, waardoor makkelijker atelectasen kunnen ontstaan.

Bij kinderen met neuromusculaire aandoeningen komt atelectase vaker voor. Deze atelectasen hebben meestal een multifactoriële oorzaak, maar het belangrijkste probleem is het onvermogen om diep in te ademen en daarmee gebieden van collaps opnieuw te openen. Ook leidt de verminderde hoestkracht tot verhoogde kans op mucusplugging.

Aard en ernst van de symptomen zijn afhankelijk van oorzaak, snelheid van ontstaan en omvang van de atelectase. Klachten kunnen ontbreken; de meest voorkomende symptomen zijn dyspneu, tachypneu, cyanose en hoesten. Bij auscultatie kan het ademgeruis over het aangedane longdeel verminderd of verdwenen zijn, bij percussie kan een asymmetrische demping worden gevonden. Door het beschermende mechanisme van hypoxische vasoconstrictie, waarbij er minder bloed door de niet geventileerde delen van de long gaat, treedt er meestal geen saturatiedaling op.

Tabel 43-1. Oorzaken van atelectase

BRONCHUSOBSTRUCTIE	
Intraluminale pathologie	Corpus alienum Ontsteking, mucusplug (luchtweginfectie, astma, CF, PCD) Granuloom (tuberculose) Dislocatie beademingstube
Uitwendige compressie	Cardiovasculair (o.a. vergroot hart, vascular sling) Pleuravocht Pneumothorax Lymfeklieren Maligniteit
Luchtwegwand	Bronchomalacie
NIET-OBSTRUEREND	
Surfactanttekort, Surfactantdisfunctie	Prematuriteit (IRDS) ARDS Verdrinking Inhalatietrauma chILD: surfactant deficienties
Hypoventilatie	Neuromusculaire aandoening Diafragmaparese Beademing Sedatie, intoxicatie Postoperatieve ademdepressie

Diagnostiek

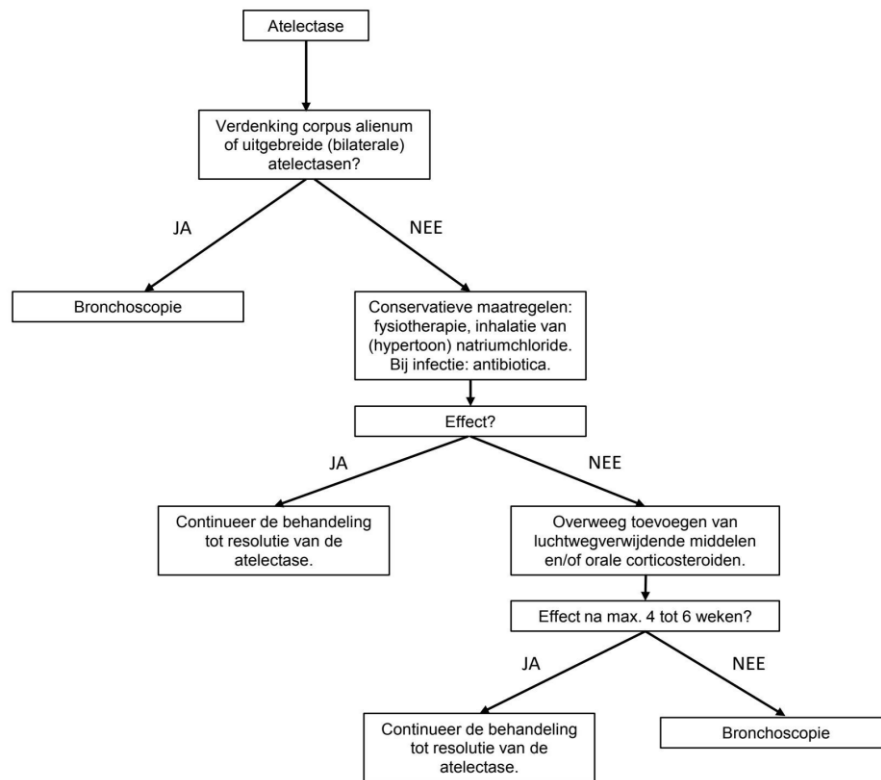
Bij verdenking van atelectase wordt allereerst een thoraxfoto gemaakt. Deze toont consolidatie van een longgedeelte met ipsilateraal volumeverlies. Daarmee onderscheidt atelectase zich van andere aandoeningen met een soortgelijk röntgenbeeld, zoals infiltraten, tumoren, sekwesters, pleuravocht, thymusaandoeningen en CHD, die meestal juist volumetoename veroorzaken. Men let daartoe op de stand van het diafragma, het verloop van de interlobaire lijnen, de intercostale ruimten, het mediastinum en de stand van de trachea.

Therapie

De empirische behandeling van atelectase is afhankelijk van oorzaak, duur en uitgebreidheid van het proces. Bij verdenking van corpus alienum en bij uitgebreide (bilaterale) atelectasen is bronchoscopie geïndiceerd. In de overige gevallen kan in eerste instantie worden volstaan met conservatieve maatregelen, zoals fysiotherapie (positieve expiratedruk en geforceerde expiratie-techniek), de inhalatie van hypertoon zout, luchtwegverwijdende middelen of anti-inflammatoire middelen (antibiotica, corticosteroiden). De therapiekeuze is afhankelijk van de meest waarschijnlijke oorzaak.

Bij verdenking van infectie, een van de meest voorkomende oorzaken van atelectase bij kinderen, kan men de therapie stapsgewijs uitbreiden. In eerste instantie wordt behandeling ingezet met een combinatie van antibiotica, fysiotherapie en verneveling van NaCl 3% tot 6%, twee keer per dag 4 ml. De volgende stap is het toevoegen van prednison aan de medicatie, eventueel in combinatie met inhalatie van een luchtwegverwijder. Goed onderzoek ontbreekt echter; deze therapie heeft uitsluitend een empirische basis. Als deze maatregelen na 4 tot 6 weken onvoldoende effectief zijn gebleken, moet bronchoscopie worden overwogen. Langdurig persisterende atelectasen kunnen namelijk resulteren in blijvend parenchymverlies.

Figuur 43-1. Flowdiagram behandeling atelectase



Literatuur

- Carlsen KH, Crowley S, Smevik B. Atelectasis. In: Wilmott R, Bush A, Deterding R, Ratjen F, Sly P, Zar H, Li A (red). *Kendig's disorders of the respiratory tract in children*. 9e druk. Philadelphia: Elsevier, 2018; 1027 - 1033.
- Romagnoli V, Priftis KN, de Benedictis FM. Middle lobe syndrome in children today. *Paediatr Respir Rev*. 2014 Jun;15(2):188-93.
- Schrechter MS. Airway clearance applications in infants and children. *Respir Care* 2007;52:1382-90.
- Dilmen U, Karagol BS, Oguz SS. Nebulized hypertonic saline and recombinant human DNase in the treatment of pulmonary atelectasis in newborns. *Pediatr Int*. 2011 Jun;53(3):328-31.
- Carlsen K-H, Smevik B. Atelectasis. In: Taussig LM, Landau LI (red). *Pediatric respiratory medicine*. 2e druk. St. Louis: Mosby, 2008:1005-13.
- Sathe NA, Krishnaswami S, Andrews J, Ficzer C., McPheeters ML. Pharmacologic Agents That Promote Airway Clearance in Hospitalized Subjects: A Systematic Review. *Respir Care*. 2015 Jul;60(7):1061-70.

Hoofdstuk 44

FUNCTIONELE ADEMHALINGSSTOORNISSEN

Ismé de Kleer en Noor Rikkers-Mutsaerts

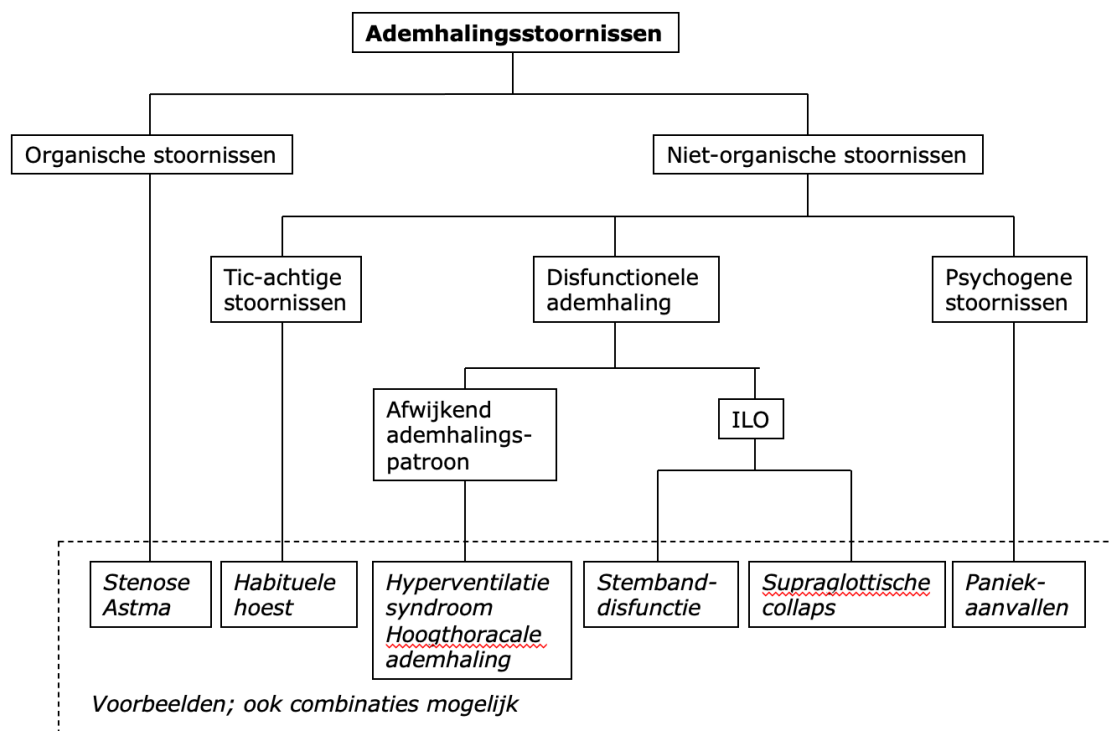
Inleiding

Veelvoorkomende niet-organische ademhalingsstoornissen zijn afwijkingen in het ademhalingspatroon zoals hyperventilatie en een hoog thoracale ademhaling en ademhalingsproblemen die ontstaan door een dynamische obstructie in de larynx tijdens inspanning. Dit laatste wordt ook wel ILO, inspanning geïnduceerde laryngeale obstructie, genoemd. Zie voor een schematisch overzicht Figuur 44-1. Hoewel prevalentiecijfers ontbreken, lijken niet-organische, of functionele, ademhalingsstoornissen bij kinderen veel voor te komen.

Organische en niet-organische ademhalingsstoornissen geven klachten die erg op elkaar lijken, zoals kortademigheid, pijn en steken op de borst, hoofdpijn, angst en vermoeidheid. Onderscheidend is dat er bij niet-organische ademhalingsstoornissen meestal geen typische uitlokkende factoren zijn. De symptomen komen vaak snel op, ook in rust, waarna ze ook weer snel kunnen verdwijnen. In Tabel 43-1 wordt een overzicht gegeven van anamnestic relevante factoren.

Omdat de symptomen erg op elkaar lijken worden niet-organische ademhalingsstoornissen vaak verward met organische oorzaken, zoals astma, wat leidt tot onnodig medicatiegebruik en significante morbiditeit. Ook komen combinaties van beiden voor, zoals astma en hyperventilatie of gastro-oesofageale reflux en ILO. De uiteindelijke diagnose wordt dan ook bij voorkeur niet bij uitsluiting gesteld, maar op grond van relevante bevindingen. Voor een succesvolle behandeling van de disfunctionele ademhaling moet bijkomstige comorbiditeit zoals astma en reflux eerst goed onder controle zijn.

Figuur 44-1. Ademhalingsstoornissen



Tabel 44-1. Anamnese bij verdenking van disfunctionele ademhaling

<p>Aard van de klachten: tijdens inspiratie of expiratie, buiten adem zijn, zwaar ademen, pijn? Horen omstanders tijdens de aanval een geluid bij de ademhaling; piepen, stridor? Treden de klachten op een vast moment van de dag of nacht op? Is de stem helder, hees of afoon? Wordt de patiënt 's nachts wakker van de klachten, zoals bij astma? Wat zijn de uitlokkende factoren? Komen de klachten ook voor in rust of tijdens slaap? Verdwijnen de symptomen bij afleiden? Waar wordt de kortademigheid waargenomen? Zijn er andere klachten, zoals tintelingen, duizeligheid, tics, druk op de borst, kramp? Zijn er stressfactoren, zoals scheiding van de ouders, hoog streefniveau? Reageren de symptomen op medicatie? Welke interventie is effectief gebleken?</p>

Afwijkend ademhalingspatroon

Een groot deel van de disfunctionele ademhalingsstoornissen wordt gekenmerkt door een afwijkend ademhalingspatroon. De normale, ontspannen ademhalingscyclus wordt dan intermitterend of chronisch onderbroken door een abnormaal ademhalingspatroon. Hoewel bij kinderen geen officiële classificatie bestaat komen de volgende abnormale patronen, al

dan niet in combinatie, veel voor: een hoog-thoracaal ademhalingspatroon, het hyperventilatie syndroom en periodiek zuchten.

Periodiek zuchten is een onschuldig verschijnsel waarbij het kind aangeeft af en toe meer lucht nodig te hebben. Het zuchten treedt in rust op en ouders hebben vaak meer last van het periodiek zuchten van hun kind dan het kind zelf. Het verschijnsel verdwijnt meestal vanzelf en behoeft geen speciale behandeling.

Een hoog-thoracale ademhaling en hyperventilatie kunnen wel gepaard gaan met forse morbiditeit. Bij een hoog-thoracale ademhaling wordt de normale diafragmatische ademhaling vervangen door een ademhaling aangestuurd door de accessoire hulpademhalingsspieren en het bovenste deel van de thorax. Een hoog thoracale ademhaling is geassocieerd met milde hyperinflatie en daarmee een verhoogde Functional Residual Capacity (FRC), een onregelmatig teugvolume, frequent zuchten en een verhoogde ademhalingsfrequentie. In sommige patiënten neemt het minuutvolume dusdanig toe dat er ook hyperventilatie en daarmee hypocapnie ontstaat.

Tabel 44-2. Disfunctionele ademhaling: geassocieerde symptomen

Pijnlijke steken in de borst
Gespannenheid
Waas voor de ogen
Duizeligheid
In de war, geen contact met de omgeving
Snelle, diepe ademhaling
Ademnood
Benaauwd gevoel op de borst
Opgeblazen gevoel
Tintelingen in de vingers
Niet voldoende diep kunnen doorademen
Stijfheid van vingers of armen
Stijfheid rond de mond
Koude handen of voeten
Hartkloppingen
Angstig gevoel

Ademhalingspatronen met een hoog thoracale ademhaling en/of hyperventilatie kunnen optreden bij zowel inspanning als in rust en onder emotioneel stressvolle omstandigheden, zoals angst, pijn of boosheid. Wanneer patiënten frequente aanvallen hebben van

hyperventilatie spreken we van het hyperventilatie syndroom. Patiënten kunnen hierbij acute, zeer hevige aanvallen ervaren maar ook mildere, langduriger episodes met meer chronische klachten. Benauwdheid staat voorop, maar er zijn bij zowel de acute als de chronische variant veel geassocieerde klachten (Tabel 44-2). Deze tabel is gebaseerd op de Nijmeegse vragenlijst voor screening van disfunctionele ademhaling bij volwassenen. Hoewel niet gevalideerd voor gebruik bij kinderen, kan deze behulpzaam zijn bij de diagnostiek.

Diagnostiek. Uiteraard moeten somatische oorzaken van de klachten, i.e. cardiale, neurologische en vestibulaire, danwel van aangetoond hyperventileren door bijvoorbeeld astma, onregelde diabetes, levercirrose of drugsgebruik, worden uitgesloten. Wanneer dit het geval is kan een uitgebreide anamnese aan de hand van Tabel 44-2 aanwijzingen geven voor de diagnose disfunctionele ademhaling - hyperventilatie. Als de verschijnselen optreden bij inspanning kunnen observatie van het ademhalingspatroon en lichamelijk onderzoek na inspanning nuttig zijn. Deels kan dit ook ondervangen worden door de patiënt zelf filmpjes te laten maken. Het adempatroon tijdens een aanval kan variëren van oppervlakkig en hoog-thoracaal tot diep en snel. Bij auscultatie van de thorax worden geen afwijkingen gevonden; er is geen piepende ademhaling. Soms vindt men koude ledematen, hoge spiertonus en hoge reflexen. Hyperventilatie gaat gepaard met een verhoogd ademminuutvolume (AMV). Een bloedgas met een verlaging van de arteriële PCO_2 en verhoging van de PH bevestigt de diagnose hyperventilatie.

Therapie. Tijdens een acute aanval is geruststelling van belang. Bij hyperventilatie kan in- en uitademen in een zak (onder begeleiding) verlichting geven door verhoging van de PCO_2 . Voor de lange termijn is fysiotherapeutische begeleiding, gericht op normalisering van het ademhalingspatroon in rust en tijdens inspanning, meestal effectief.

Inspanning geïnduceerde laryngeale obstructie (ILO)

Een bijzondere vorm van disfunctionele ademhaling is de inspanning geïnduceerde *laryngeale obstructie* (ILO, in het Engels Exercise Induced *Laryngeal* Obstruction, ofwel 'EILO' genoemd). Bij ILO treedt tijdens inspanning een dynamische obstructie op in de larynx ter hoogte van de stembanden (stembanddisfunctie) of net daarboven op supraglottisch niveau (supraglottische collapse). De obstructie ontstaat door een vergrote luchtstroom tijdens de inspanning leidend tot paradoxale bewegingen van de stembanden tijdens de inspiratie of collaberen van de larynx anterior-epiglottisch of posterieur-supra-arythenoidaal. Beide vormen van ILO geven klachten tijdens de inspanning, zoals dyspneu, het gevoel geen lucht te krijgen, pijn op de borst of in de keel, een verlengd

inspirium of stridor en soms paniecreacties. Na het staken van de inspanning verdwijnen de klachten weer snel. Hierin onderscheiden de klachten zich van inspanningsastma waarbij de klachten vaak pas ontstaan na de inspanning en expiratoir van aard zijn.

ILO wordt steeds vaker gediagnosticeerd bij kinderen en vooral gezien bij adolescenten en topsporters. Hoewel de pathofysiologie nog niet helemaal bekend is wordt ILO waarschijnlijk veroorzaakt door een combinatie van een ongunstige lokale anatomie, neurologische factoren en een gedragscomponent. Ook een verhoogde gevoeligheid van de luchtwegen speelt een rol. Uitlokkende factoren naast inspanning zijn emotionele stress, irritantia, rhinosinusitis en gastro-oesofageale refluxziekte. In de helft van de patiënten met ILO is er bovendien sprake van een combinatie van ILO en inspanningsastma.

Diagnostiek. De anamnese richt zich op aard en omstandigheden van de klachten. Bij lichamelijk onderzoek wordt een bijkomstige stridor het luïdst gehoord over de larynx, met voortgeleiding naar de lagere luchtwegen. Soms is er een sterk verminderde *air entry* terwijl het kind gewoon kan praten. Meestal bestaat er geen zuurstofbehoefte. ILO kan bedrieglijk veel op astma lijken maar komt dus ook vaak voor samen met astma. Wanneer een veronderstelde ernstige astma-aanval onvoldoende reageert op adequate behandeling, moet – zeker bij meisjes in de adolescentenleeftijd – ook aan ILO worden gedacht. Tabel 44-3 geeft de verschillen tussen beide aandoeningen.

Met longfunctieonderzoek kan ILO van astma worden onderscheiden. Bij klachten verschijnt een bij inspiratiebelemmering passende curve in plaats van de typische astmacurve. Een ratio tussen de geforceerde midexpiratoire stroomsnelheid en de geforceerde midinspiratoire stroomsnelheid die groter is dan 1,5 suggereert het bestaan van inspiratiebelemmering, zoals aanwezig is bij ILO. Reversibiliteit ontbreekt bovendien. Ook kan de MEFV variabele, niet-reproduceerbare resultaten opleveren (zie Figuur 15-3). De combinatie met astma bemoeilijkt de diagnostiek.

De gouden standaard voor het vaststellen van ILO is laryngoscopie tijdens inspanning. De diagnose ILO is dan gebaseerd op een directe visualisatie van de paradoxaal bewegende stembanden of supraglottische collaps tijdens inspanning en het gelijktijdig optreden van symptomen. Dergelijk onderzoek kan alleen plaats vinden in gespecialiseerde centra. Bij laryngeaal onderzoek in rust worden geen afwijkingen gezien.

Tabel 44-2. Verschillen tussen ILO en astma

	ILO	Astma
Beloop	Snel (binnen seconden) tijdens de piek van de inspanning, verdwijnt in rust binnen enkele minuten. Weinig klachten tussendoor.	Snel (binnen minuten), kort na beëindigen van de inspanning, verdwijnt binnen 30 minuten. Ook symptomen tussen aanvallen door.
Symptomen	Dyspnoe, stridor, globus gevoel, hoest, drukkend gevoel op de borst, dysphonie	Dyspnoe, wheeze, hoest, drukkend gevoel op de borst
Effect inhalatietherapie	Matige reactie op astmamedicatie, geïnhalerde anticholinergica kunnen effectief zijn.	Goede reactie op astmamedicatie. Beta-2 agonist meestal effectief
Karakteristieken ademhaling	Monophonische stridor, normale of afgenomen expiratoire flow, verlengd inspirium	Monofasische expiratoire wheeze, afgenomen expiratoire flow, verlengd expirium
Biochemie	Zelden tot nooit hypoxemie, geen hypercapnie of acidose	Hypoxemie kan aanwezig zijn, hypercapnie en acidose bij zeer ernstige aanval
Lokalisatie regionale beperking	Extrathoracale obstructie	Intrathoracale obstructie
Uitlokkende factoren	Inspanning, emoties, koude lucht, sterke geuren	Inspanning, infecties, koude lucht, allergie, stress

Therapie. De meeste patiënten met ILO kunnen goed behandeld worden middels educatie en spraaktherapie bij een logopedist. Voor patiënten bij wie dit onvoldoende effectief is bestaat een meer geavanceerde gedrags-spraaktherapie onder laryngoscopische visualisatie tijdens inspanning. De visuele feedback wordt dan gebruikt om de patiënt te leren de spieren in de larynx te ontspannen tijdens inspanning. Patiënten met supraglottische obstructie die na deze gedragsinterventies nog klachten hebben kunnen in aanmerking komen voor supraglottische plastiek. De behandeling van comorbiditeit, zoals astma, reflux

en rhinosinusitis is belangrijk voor het slagen van de ILO behandeling maar zal als enige behandeling de ILO niet verbeteren.

Habituele hoest

Habituele hoest kan geschaard worden onder de tic-stoornissen. Het gaat meestal om een luide, hese blafhoest maar kan zich ook presenteren als kuchen of keelschrapen. Het hoesten is alleen overdag aanwezig en verdwijnt compleet tijdens slapen. Zonder behandeling kan habituele hoest maanden of jaren persisteren. Hypnose therapie is een effectieve behandeling gebleken voor kinderen met een habituele hoest.

Literatuur

- Barker N., Thevasagayam R., Ugonna K. and Kirkby J. Pediatric Dysfunctional Breathing: Proposed Components, Mechanisms, Diagnosis, and Management. *Frontiers in Pediatrics*, review 2020: 8; article 379.
- Brand P. Benauwdheid bij inspanning: meestal geen astma. *Praktische Pediatrie* 2010;4:260-3.
- Groot EP de. Breathing abnormalities in children with breathlessness. *Paediatr Respir Rev* 2011;12:83-7.
- Niggemann B. How to diagnose psychogenic and functional breathing disorders in children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;895-9.
- Doorn P van, Colla P, Folgering H. Een vragenlijst voor hyperventilatieklachten. *De Psycholoog* 1983;XVIII:573-7.
- Frederik Buchvald, Lue Drasbaek Phillipsen, Thomas Hjuler, Kim G Nielsen. Exercise-induced inspiratory symptoms in school children. *Pediatr Pulmonol* 2016 Nov;51(11):1200-1205.
- Shay E, Sayad E, Milstein CF. Exercise-Induced Laryngeal Obstruction (EILO) in Children and Young Adults: From Referral to Diagnosis. *Laryngoscope* 130: June 2020
- Weinberger M, Lockshin B. When is cough functional, and what to do? *Breathe* 2017; 13: 22–30.

Hoofdstuk 45

PULMONALE HYPERTENSIE

Marc Roofthoof en Rolf Berger

Inleiding

Pulmonale hypertensie (PH) wordt, sinds het World Symposium of Pulmonary Hypertension 2018 in Nice, gedefinieerd als een gemiddelde bloeddruk in de longslagaders van 20 mmHg of meer, invasief gemeten tijdens hartkatheterisatie. PH is een ernstige, vaak fatale aandoening van de longvaten. Het is geen ziekte op zich, maar een symptoom dat kan worden veroorzaakt door uiteenlopende aandoeningen. Op grond van pathogenese, vaatpathologie en klinisch beloop worden verschillende typen pulmonale hypertensie onderscheiden. Er bestaat internationale consensus over de klinische classificatie van pulmonale hypertensie (Tabel 45-1). Pulmonale hypertensie is zeldzaam, bij kinderen nog meer dan bij volwassenen. Type pulmonale hypertensie, presentatie, geassocieerde ziektecondities, behandeling en mortaliteit bij kinderen verschillen van die bij volwassenen. Gegevens over incidentie en prevalentie van de verschillende vormen van pulmonale hypertensie op de kinderleeftijd zijn schaars. De totale jaarlijkse incidentie bedraagt circa 64 gevallen per miljoen kinderen; in 90% van de gevallen betreft het pulmonale arteriële hypertensie (PAH), waarbij het meestal een passagère vorm betreft, zoals persisterende pulmonale hypertensie van de pasgeborene (PPHN) en de PAH bij kinderen met aangeboren hartafwijkingen met een links-rechtsshunt, die verdwijnt na correctie van de hartafwijking. De niet-passagère, maar progressieve vorm van PAH betreft op de kinderleeftijd in ongeveer de helft van de gevallen idiopathische PAH en in de andere helft PAH geassocieerd met een aangeboren hartafwijking. Daarnaast bestaat er op de kinderleeftijd een belangrijke groep kinderen met een heel andere vorm van PH, in de huidige classificatie ondergebracht in groep 3 PH bij longziekte en/of hypoxemie, in de subgroep Ontwikkelings- of aanlegstoornis van de longen. Dit betreft veelal prematuur geboren zuigelingen met BPD, of kinderen met congenitale hernia diaphragmatica, of interstitiële longziekten geassocieerd met hypoxemie, zoals surfactant-aanmaakstoornissen.

Tabel 45-1. Klinische Classificatie van Pulmonale Hypertensie¹

- 1 Pulmonale arteriële hypertensie
 - 1.1 Idiopathische PAH
 - 1.2 Erfelijk
 - 1.2.1 *Bone morphogenetic protein receptor type 2* (BMPR2)
 - 1.2.2 *Activin receptor-like kinase type 1* (ALK1), endogline (met of zonder hereditaire hemorragische telangiëctasie)
 - 1.2.3 Onbekend
 - 1.3 Geïnduceerd door medicatie en toxinen
 - 1.4 Geassocieerd met
 - 1.4.1 Bindweefselziekten
 - 1.4.2 HIV-infectie
 - 1.4.3 Portale hypertensie
 - 1.4.4 Aangeboren hartafwijkingen
 - 1.4.5 Schistosomiasis
 - 1.5 PAH long-term responders calcium kanaal blokkers
 - 1.6 PAH met duidelijke kenmerken van veneuze/capillaire (PVOD/PCH) betrokkenheid
 - 1.7 Persisterende pulmonale hypertensie van de pasgeborene
- 2 Pulmonale hypertensie bij linkszijdige hartziekte
 - 2.1 PH tgv hartfalen met behouden LVEF
 - 2.2 PH tgv hartfalen met afgenomen LVEF
 - 2.3 Klepziekte
 - 2.4 Congenitale/verworven cardiovasculaire aandoening leidend tot post-capillaire PH
- 3 Pulmonale hypertensie bij longziekte en/of hypoxemie
 - 3.1 Obstructieve longziekte
 - 3.2 Restrictieve longziekte
 - 3.3 Andere longziekten met gemengd restrictief/obstructief patroon
 - 3.4 Hypoxie zonder longziekte
 - 3.5 Aanlegstoornissen longen
- 4 Pulmonale hypertensie tgv pulmonale arteriële obstructie
 - 4.1 Chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie
 - 4.2 Overige pulmonale arteriële obstructie
- 5 Pulmonale hypertensie met onduidelijk multifactorieel mechanisme
 - 5.1 Hematologische aandoeningen
 - 5.2 Systemische en metabole ziekten
 - 5.3 Overige
 - 5.4 Complexe congenitale hartafwijkingen

¹: *Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension (Simonneau G, et al., 2018).*
(PVOD: Pulmonale veno-occlusieve ziekte, PCH: Pulmonale capillaire hemangiomatose, LVEF: left ventricular ejection fraction)

Pathofysiologie

Pulmonale arteriële hypertensie (PAH) is een van de belangrijkste vormen van pulmonale hypertensie bij kinderen. De overgrote meerderheid van de kinderen met progressieve PAH

heeft idiopathische PAH of PAH geassocieerd met een aangeboren hartafwijking. PAH bij HIV-infectie is zeldzaam, maar neemt mogelijk toe. De aandoening is niet gerelateerd aan de mate van immunodeficiëntie en kan in iedere fase van de infectie voorkomen. Ook bij de chronische hemolytische anemie van sikkelcelziekte komt PAH relatief vaak voor. Mogelijke oorzaken zijn stikstofmonoxide (NO)-inactivatie door hemolyse, verhoogde longdoorstroming, stollingsstoornissen en ijzeroverschot. De klinische betekenis ervan is nog onduidelijk.

PAH wordt gekarakteriseerd door specifieke, progressieve pathologische veranderingen van vooral de kleine pulmonale arteriën. De veranderingen ontstaan door proliferatie van endotheelcellen en gladspierweefselcellen, verdikking van de adventitia, concentrische laminaire intima fibrose, trombose, ontsteking en de uiteindelijke vorming van plexiforme laesies. Dit leidt tot vaatobstructie, toename van de longvaatweerstand en uiteindelijk rechterhartfalen.

Pulmonale hypertensie geassocieerd met longziekte of hypoxemie. Pulmonale hypertensie kan ontstaan door herhaalde hypercapnie en hypoxemie als gevolg van luchtwegvernauwing, zoals kan optreden bij micrognatie, macroglossie en obstructievelaapneusyndroom.

Een aparte entiteit wordt gevormd door kinderen met ontwikkeling- of aanlegstoornissen van de longen. In deze categorie vallen de prematuur geboren kinderen met BPD. Verbeterde behandelingsmogelijkheden van extreem vroeg geboren prematuren (25-30wkn) heeft geleid tot betere overlevingskansen, maar ook tot verhoogde prevalentie van BPD. Een recente meta-analyse toont aan dat de prevalentie van geassocieerde PH correleert met de ernst van de BPD: 39% (95% CI 29, 49) van de kinderen met ernstige BPD ontwikkelt PH, 12% van de kinderen met matige BPD en slechts 6% van de kinderen met lichte BPD. Het optreden van PH bij kinderen met BPD gaat gepaard met een belangrijke stijging van de mortaliteit. Volgens de huidige inzichten wordt de PH hier veroorzaakt door een reeds intra-uterien opgetreden stoornis in de ontwikkeling van de longvaten en het longparenchym tgv prenatale insulten (placentaire insufficiëntie, pre-eclampsie e.d.), gecombineerd met postnatale schade door onder andere mechanische beademing en hypoxie. Recente richtlijnen pleitten voor invoering van echografische screening voor PH bij alle zuigelingen met matige tot ernstige BPD op de leeftijd van 36 weken PMA (post-menstrual age).

Klinische verschijnselen

Kinderen met pulmonale hypertensie hebben vaak aspecifieke klachten (Tabel 45-2). Syncope als presenterend symptoom komt voor bij circa 30% van de kinderen met PAH zonder aangeboren hartafwijking. Pulmonale hypertensie, vooral PAH, komt vaker voor bij Down syndroom en andere syndromale afwijkingen. Extra alertheid op het bestaan van PH bij deze aspecifieke klachten is aangewezen bij patiënten uit beschreven risicogroepen.

Tabel 45-2. Bevindingen die kunnen wijzen op pulmonale hypertensie

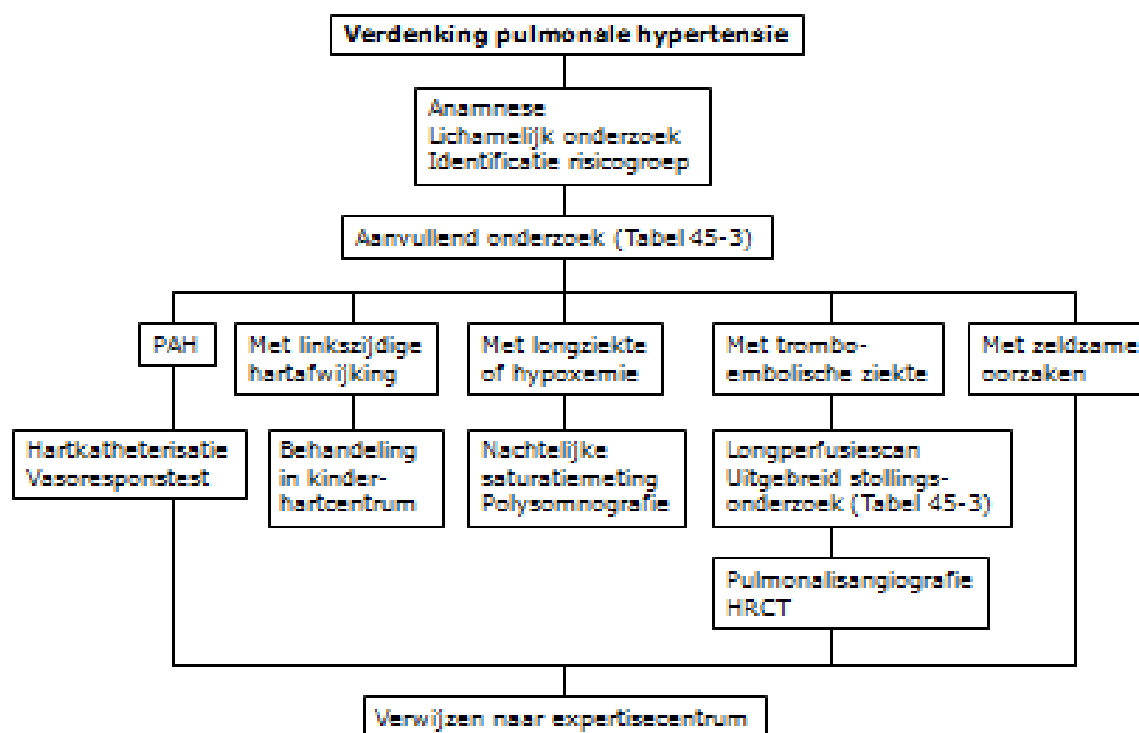
ANAMNESE
Lethargie Verminderde eetlust, misselijkheid, braken Groeivertraging Inspanningsdyspneu, pijn op de borst Syncope Cyanose Hartkloppingen Trommelstokvingers Perifeer oedeem Positieve familieanamnese voor pulmonale hypertensie Gebruik van eetlustremmers, cytostatica, amfetamine-achtige stoffen Trombose of longembolie in voorgeschiedenis
LICHAMELIJK ONDERZOEK
Luide tweede harttoon Systolisch lekgeruis bij tricuspidalis insufficiëntie Diastolisch geruis bij pulmonalis insufficiëntie Palpabele rechterkamerimpuls Verwijde vena jugularis Tachycardie, tachypneu Hepatomegalie, ascites Perifeer oedeem Koude extremiteiten Afwijkende thoraxvorm Obesitas Vergrote tonsillen Huid- en gewrichtsafwijkingen

Diagnostiek

Op grond van het zeldzame karakter, de complexiteit van de diagnostiek, de geïndividualiseerde behandeling en de snelle ontwikkelingen op dit gebied kunnen kinderen met progressieve PAH het beste worden behandeld in expertisecentra. In Nederland fungeert het Beatrix Kinderziekenhuis UMCG als expertisecentrum.

Voor diagnostiek en therapie is een landelijke standaard ontwikkeld. Het diagnostisch proces bij kinderen met (verdenking van) pulmonale hypertensie kent drie stappen: het bevestigen van de pulmonale hypertensie, het vaststellen van het type pulmonale hypertensie en het identificeren van geassocieerde aandoeningen (Figuur 45-1).

Figuur 45-1. Verdenking pulmonale hypertensie



Bij verdenking van pulmonale hypertensie zoekt men bij anamnese en lichamelijk onderzoek naar alarmsignalen en risicofactoren (Tabel 45-2). Typerende afwijkingen op het ecg zijn rechter-as deviatie, rechteratriumdilatatie, rechterventrikelhypertrofie en stresspatroon, met een positieve T-top in V1. De thoraxfoto toont een wijde hilus, wijde proximale longslagadertakken, verminderde perifere longvaattekening en aanwijzingen voor vergroting van rechteratrium en rechterventrikel. Met echocardiografie kan de klinische verdenking van pulmonale hypertensie op niet-invasieve wijze worden bevestigd. De gouden standaard is

echter invasieve meting van de gemiddelde pulmonalisdruk, die bij pulmonale hypertensie meer dan 20 mmHg bedraagt. Hiervoor is rechterhartkatheterisatie onder algehele anesthesie nodig.

Wanneer het bestaan van pulmonale hypertensie is bevestigd, richt de diagnostiek zich op de differentiatie tussen de verschillende typen pulmonale hypertensie en op geassocieerde aandoeningen (Tabel 45-3). Hierbij worden de diagnostische stappen steeds afgestemd op leeftijd van de patiënt en afgewogen tegen de relevantie en de risico's ervan.

Patiënten met PAH, patiënten met trombo-embolische ziekte en patiënten met zeldzame oorzaken van pulmonale hypertensie worden via het landelijk netwerk kinder-pulmonale hypertensie verwezen naar het expertisecentrum voor verdere diagnostiek (hartkatheterisatie) en behandeling. Tijdens de hartkatheterisatie wordt de bloeddruk in de longarteriën vastgelegd, worden longvaatweerstand en hartminuutvolume berekend en worden pulmonale vasoreactiviteitstests uitgevoerd met onder andere stikstofmonoxide. Bij jonge prematuren met pulmonale hypertensie geassocieerd met BPD wordt de diagnose in eerste instantie gesteld en vervolgd met echocardiografie, maar kan een hartcatheterisatie in geselecteerde gevallen zinvol zijn om andere oorzaken van PH, zoals longvenenstenose, of systeem pulmonale collateralen aan te tonen dan wel uit te sluiten. Deze hartcatheterisaties vinden ook bij voorkeur in het expertisecentrum plaats.

Tabel 45-3. Aanvullend onderzoek bij (verdenking van) pulmonale hypertensie

Eerste diagnostische fase
Thoraxfoto Ecg, echocardiografie Volledig bloedbeeld Elektrolyten, leverstatus, nierfunctie Bloedgasanalyse, zuur-base-evenwicht Schildklierfunctie Antinucleaire antistoffen Hiv-serologie
Stollingsonderzoek bij trombo-embolische ziekte (zie Figuur 45-1)
Protrombinetijd Factor II, VII, VIII Vonwillebrandfactor Proteïne C, proteïne S

Therapie

Pulmonale arteriële hypertensie. PAH is een progressieve longvaatziekte die niet te genezen is. Behandelingsmogelijkheden voor progressieve PAH, bestaan uit medicamenten die de longvaatremodellering gunstig beïnvloeden en/of de rechterhartkamer adaptatie aan de verhoogde belasting ondersteunen. De beschikbare medicamenten voor PAH, die ingrijpen via de endotheline-, de NO-, of de prostacycline-pathway, zijn getest en effectief gebleken bij volwassenen met PAH. Gerandomiseerde gecontroleerde studies bij kinderen met PAH ontbreken. Op grond van farmacokinetische studies gecombineerd met “safety and tolerability” uitkomst parameters, zijn een aantal van deze geneesmiddelen door de EMA goedgekeurd voor gebruik bij kinderen met PAH ouder dan een jaar. Indien met medicamenteuze behandeling onvoldoende resultaat bereikt wordt (zie verder), moeten tijdig interventies overwogen worden om de rechterhart kamer te ontlasten, zoals een atrioseptostomie, aanleg van een Potts shunt of een (hart-)longtransplantatie.

Voor andere vormen van PH, staat voorop om allereerst de onderliggende longziekte zo goed mogelijk te behandelen, en hypoxie te voorkomen. Bij geassocieerde aandoeningen als micrognathie, macroglossie (trisomie 21) en andere oorzaken voor obstructieve ademhaling is behandeling gericht op het normaliseren van de ademhaling en gaswisseling. Medicatie specifiek voor pulmonale hypertensie wordt tegenwoordig frequent gebruikt bij prematuren met BPD en PH, of zuigelingen met congenitale hernia diaphragmatica, maar het effect hiervan is vooralsnog onduidelijk en niet goedgekeurd door de EMA voor deze populatie. Deze kinderen dienen dan ook behandeld te worden in een multidisciplinair behandelteam (neonatoloog, kinderlongarts, kindercardioloog, voedingsdeskundige) in of in overleg met een expertisecentrum voor kinderen met PH.

Follow-up. Na het bevestigen van de diagnose en aanvang van de therapie vindt gestandaardiseerde follow-up plaats van de kinderen met PAH, waarbij zowel verwijzend centrum (kindercardioloog, kinderarts, kinderlongarts) als de multidisciplinaire behandelaars in het expertisecentrum betrokken zijn. De follow-up omvat naast anamnese, lichamelijk onderzoek, WHO-functionele klasse, gestandaardiseerde echocardiografische metingen en laboratoriumonderzoek, indien mogelijk ook de 6-minuten-looptest, een submaximale-inspanningstest. Follow up en behandelingsstrategie is gericht op vroegtijdig herkennen van onvoldoende behandelingsresultaat, dat wil zeggen het bereiken van een “laag risico profiel”, en niet zoals in het verleden vaak gebeurde, “wachten op klinische achteruitgang”. Voor optimale monitoring en therapie-aanpassingen is nog regelmatig herhaalde rechterhartkatheterisatie nodig.

Literatuur

- Cicalini S, Almodovar S, Grilli E, Flores S. Pulmonary hypertension and human immunodeficiency virus infection: epidemiology, pathogenesis, and clinical approach. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:25-33.
- Douwes JM, Roofthoof MTR, Berger RMF (red). *Standaard Diagnostiek en behandeling van pulmonale hypertensie bij kinderen*. 2^e Editie UMCG, 2013.
- Roofthoof MT, Loon RLE van, Berger RMF. Management of pulmonary arterial hypertension in children. *Paediatr Respir Rev* 2010;11:240-5.
- Simonneau G, Montani D, Celemajer DS et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Resp J* 2019;53(1): 1801913.
- Arjaans S, Zwart EHA, Ploegstra M.J. et al. Identification of gaps in the current knowledge on pulmonary hypertension in extremely preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol*;2018 May;32(3):258-267.
- Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Resp J* 2019;53(1): 1801916;

Hoofdstuk 46

ZIEKTEBEELDEN KEEL-, NEUS- EN OORHEELKUNDE

Jolijn Brouwer en Bas Pullens

Aandoeningen van de neusholte en nasopharynx

Choane atresie. Een choane atresie is een redelijk zeldzame (1:5000 tot 1:8000) congenitale afwijking waarbij de neusholte volledig is afgesloten van de nasopharynx en lucht en mucus niet kan passeren. Deze afsluiting kan vliezig, benig of zowel vliezig als benig zijn. Een choane atresie kan unilateraal (60%) of bilateraal (40%) voorkomen en komt vaker voor bij meisjes dan bij jongens (ratio 2:1). Een bilaterale choane atresie openbaart zich doorgaans direct na de geboorte; aangezien pasgeborenen een obligate neusademhaling hebben veroorzaakt een bilaterale choane atresie acute dyspnoe die kan worden opgelost door het inbrengen van een mayo tube of door intubatie. Een unilaterale choane atresie kan lastiger te ontdekken zijn en presenteert zich vaak pas later als een eenzijdige neusverstopping met hardnekkige rhinorrhoe. Choane atresie is geassocieerd met meerdere congenitale syndromen waarvan CHARGE syndroom het meest voorkomend is. Screening op onderliggende syndromen is aangewezen als de diagnose choane atresie is gesteld.

Het onderzoeken van de neusademhaling bij pasgeborenen kan eenvoudig gedaan worden door onder de neusgaten een spiegelte te houden. Bij een patente neusdoorgankelijkheid beslaat de spiegel, bij een dichte neus niet. Ook kan het niet goed op kunnen voeren van een sonde of uitzuigslang wijzen op een choane atresie. Een (flexibele) nasendoscopie en/of een CT scan van de choanen kan de diagnose bevestigen.

De behandeling van een choane atresie is chirurgisch via een endoscopische endonasale benadering. Hierbij wordt de doorgang van de neusholte naar de nasopharynx hersteld met vaak meenemen van het posterieure deel van het neusseptum. Een endonasale stent wordt over het algemeen niet meer gebruikt net als de transorale benadering. Een bilaterale choane atresie dient direct na de geboorte gecorrigeerd te worden, een unilaterale choane atresie kan op latere leeftijd worden gecorrigeerd, afhankelijk van de ernst van de klachten. Er bestaat na chirurgie een risico op recidief van de stenose.

Apertura Piriformis stenose en congenitaal nauwe neus. Een congenitaal nauwe neus kan wisselend klachten geven van dyspnoe na de geboorte. De dyspnoe klachten verergeren vaak tijdens het drinken en kunnen voedingsproblemen geven. Een zeldzame

vorm van benige vernauwing van de neusholte is de apertura piriformis stenose waarbij de benige anterieure toegang tot de neusholte (de apertura piriformis) vernauwd is aangelegd. Het is belangrijk bij deze bevinding te screenen op onderliggende congenitale afwijkingen, met name craniofaciale afwijkingen. Een solitaire apertura piriformis stenose kan chirurgisch worden gecorrigeerd door de benige stenose met een diamant boor te verruimen gevolgd door een korte periode van stenten. In gevallen van uitgebreidere benige vernauwing van de neus zoals dat wordt gezien bij craniofaciale syndromen volstaat een chirurgische verruiming vaak niet. Bij zeer ernstige stenose van de neusholte zoals bijvoorbeeld bij Treacher Collins of het syndroom van Crouzon is in zeldzame gevallen een tracheotomie nodig.

Adenoïd hypertrofie. Het adenoïd, of de neusamandel, is een lymfoïde orgaan in de nasopharynx en maakt met de keelamandelen en tongamandel de ring van Waldeyer compleet. Het adenoïd speelt met name bij jonge kinderen een rol in het immuun systeem en kan sterk in grootte toenemen (adenoïdhyperplasie) waardoor de neuspassage kan worden belemmerd. De adenoïdhyperplasie wordt doorgaans veroorzaakt door het herhaaldelijk optreden van bovenste luchtweg infecties of allergie op de kinderleeftijd. Een typisch beeld dat hierdoor kan optreden is het adenoïd facies (adenoïdgezicht) waarbij de persisterende neuspassage stoornis en open mond ademhaling gepaard gaat met een gotisch gevormd gehemelte, vooruitstekende boventanden en verstreken nasolabiaal plooiën.

De persisterend gestoorde neuspassage kan aanleiding geven tot snurken, apnoes en OSAS en in jonge kinderen is dan vaak een adenotomie geïndiceerd al dan niet in combinatie met een tonsillectomie (zie ook hoofdstuk 34). Kinderen met een anatomisch nauwere aanleg van de nasopharynx zoals kinderen met het syndroom van Down of craniofaciale afwijkingen lopen meer risico op het ontwikkelen van OSAS als gevolg van een vergroot adenoïd.

Een adenotomie is een korte procedure onder algehele anesthesie die doorgaans weinig complicaties kent, hoewel de zeer zeldzaam optredende nabloeding wel gevaarlijk kan zijn. De neusamandel heeft in tegenstelling tot de keelamandelen geen kapsel waardoor de verwijdering nooit radicaal is en er een kans op recidief adenoïdhyperplasie bestaat. In het verleden was het veelvuldige optreden van bovenste luchtweg infecties een reden om een adenotomie te verrichten. Sinds het verschijnen van recent wetenschappelijk onderzoek en de ZATT richtlijn (Ziekten Adenoïd en Tonsillen in de Tweede lijn) is deze indicatie grotendeels verlaten.

Aandoeningen van de mond-keelholte

Tonsilhypertrofie en tonsillitis. Ziekten van tonsillen komen zeer frequent voor bij kinderen. Doorgaans wordt faryngotonsillitis niet behandeld met antibiotica, alleen bij een atypisch beloop van de ziekte of bij patiënten met een verhoogd risico op complicaties. Een (adeno)tonsillectomie is geïndiceerd bij zeer frequente infecties (7 of meer tonsillitiden per jaar, 5 of meer tonsillitiden per jaar in elk van de afgelopen 2 jaren of 3 of meer tonsillitiden per jaar in elk van de afgelopen 3 jaren) of bij OSAS. Adenotonsillectomie is een korte ingreep onder algehele anesthesie welke doorgaans in dagbehandeling wordt uitgevoerd. Een complicatie van de ingreep is een nabloeding van het wondgebied welke in 0,5-2% van de operaties optreedt. Om die reden wordt de ingreep bij voorkeur pas vanaf het 3^e jaar verricht.

Een (adeno)tonsillectomie is *niet* geïndiceerd bij recidiverende bovenste luchtweginfecties of bij astma met het doel om het beloop van de astma te beïnvloeden. Tevens wordt (adeno)tonsillectomie afgeraden als behandeling voor articulatiestoornissen, eetstoornissen of groeiachterstand zonder eerst andere oorzaken te hebben uitgesloten.

Aandoeningen van de oren

Otitis media met effusie (OME). OME is een ophoping van vocht in het middenoor zónder tekenen van een acute infectie. Gehoorverlies is het belangrijkste symptoom van OME. Als er twijfel is over de spraak- en taalontwikkeling van het jonge kind wordt aanbevolen het gehoor te onderzoeken. Bij persisterende OME met tenminste 25 decibel gehoorverlies en daarbij spraak- en taalontwikkelingsproblemen worden trommelvliesbuisjes geadviseerd. Buisjes worden in een korte algehele narcose geplaatst in het trommelvlies en hebben als functie dat het middenoor belucht wordt. De trommelvliesbuisjes groeien vanzelf weer uit het trommelvlies na gemiddeld 9 maanden. Bij persisterend OME is er geen effect aangetoond van decongestieve of corticosteroid neussprays of van antihistaminica. Antibiotica hebben slechts een gering effect en worden niet aanbevolen.

Acute otitis media (OMA). OMA is een ontsteking van het middenoor met ophoping van vocht in het middenoor en klachten en tekenen van een acute infectie. Als het trommelvlies scheurt door de toegenomen druk ontstaat er een loopoor. De behandeling van OMA in de acute fase kan bestaan uit antibiotische oordruppels al dan niet in combinatie met orale antibiotica. Bij kinderen met recidiverende OMA (3 keer per half jaar of 4 keer per jaar) worden trommelvliesbuisjes overwogen.

Aandoeningen van de larynx en subglottis

Aandoeningen van de larynx en subglottis geven klachten op het gebied van ademhaling, stemgeving, slikken of een combinatie van die drie. Vernauwingen in dit gebied geven doorgaans een inspiratoire stridor, passend bij een extrathoracale obstructie hoewel een in- en expiratoire stridor ook gezien kan worden bij ernstige gefixeerde stenoses.

Laryngomalacie. Veruit de meest voorkomende congenitale afwijking van de larynx is laryngomalacie. In 60-75% van de gevallen is laryngomalacie de reden van neonatale inspiratoire stridor. De pathofysiologie is onduidelijk. De typische presentatie is die van een neonat met inspiratoire stridor die direct postpartum of in de eerste weken na de geboorte is ontstaan. Intrekkingen in jugulo komen frequent voor; de klachten verergeren tijdens drinken, huilen en in liggende houding. Het klinisch beeld is erg wisselend en kan variëren tussen zeer milde klachten tot levensbedreigende incidenten (Tabel 46-1). Slikproblemen komen veel voor zoals trage voeding, regurgitatie en aspiratie. Ernstige gevallen kunnen zich presenteren met dyspnoe met forse intrekkingen, cyanose, failure to thrive en ALTE's.

In de meeste gevallen is het ziektebeeld mild en kan worden afgewacht. Met de groei verdwijnen de klachten meestal vanzelf na de eerste verjaardag. Er wordt een relatie verondersteld tussen laryngomalacie en reflux en, hoewel daar geen sterke wetenschappelijke onderbouwing voor is, wordt antireflux therapie vaak toegepast bij kinderen met laryngomalacie. De operatieve behandeling in ernstige gevallen bestaat uit een supraglottoplastiek waar door middel van microlarynxchirurgie de vernauwde supraglottis wordt verruimd.

Tabel 46-1. Spectrum van ernst van laryngomalacie

MILD	MATIG	ERNSTIG
Wisselende/ positieafhankelijke stridor	Persisterende stridor	Constante stridor
Milde voedingsproblemen	Trage groei	Failure to thrive
	Milde intrekkingen	Diepe intrekkingen/ pectus deformiteit
		Hypoxie/ cyanose
		Cor pulmonale

Larynx cleft. Een larynxcleft is een zeldzame congenitale aandoening van de larynx en/of trachea waarbij de scheidingswand tussen trachea en oesophagus niet voldoende gesloten is. De meeste gevallen zijn sporadisch maar associaties met syndromen als het Opitz syndroom of overige mid-line aandoeningen als oesophagus atresie komen voor. Patiënten met een larynxcleft presenteren zich met aspiratie en inspiratoire stridor waarbij de ernst van de symptomen overeen komt met de diepte van de cleft, die wordt onderverdeeld in types 1 (ondiepe cleft, reikend tot aan de stemplooien met milde klachten) t/m type 4 (diepe cleft tot in de thoraxholte met levensbedreigende klachten).

Het klinisch beeld van een ondiepe cleft kan sterk lijken op dat van een laryngomalacie waarbij bij fiberscopie op de polikliniek het onderscheid tussen beide ziektebeelden niet te maken is. Een slikvideo kan een duidelijke aanwijzing voor een larynxcleft geven; een starre luchtweg endoscopie of microlarynx scopie is de gouden standaard. Hoewel milde vormen ook behandeld kunnen worden met preverbaal logopedie en indikken van dun vloeibaar, is de behandeling doorgaans chirurgisch door middel van microlarynxchirurgie.

Glottische en subglottische stenose. Glottische en subglottische stenoses worden ook wel laryngotracheale stenoses genoemd (LTS). Een kind met een stenose in dit gebied presenteert zich met stridor, intrekkingen en dyspnoe waarvan de ernst afhankelijk is van de mate van stenose. Bij kinderen met ernstige LTS is vaak een tracheacanule noodzakelijk. Laryngotracheale stenoses kunnen zowel congenitaal zijn als verkregen; verkregen LTS ontstaan doorgaans na een periode van intubatie. Het risico op het ontwikkelen van een LTS is groter bij kleinere kinderen, langere periodes van intubatie, het RS virus of traumatische intubaties.

Kinderen met een ernstige LTS kenmerken zich doorgaans door ernstige co-morbiditeiten waarvan BPD en tracheomalacie meest voorkomend zijn. De behandeling richt zich op het verruimen van de glottische en subglottische luchtweg en is chirurgisch, ofwel door middel van microlarynxchirurgie, ofwel door middel van open chirurgie via de hals. Ook na succesvolle chirurgie en decanulatie kunnen belangrijke beperkingen op gebied van slikken, stem en ademweg blijven bestaan met verslechterde longfunctie en kwaliteit van leven. Het is dan ook van belang dat deze kinderen langdurig multidisciplinair vervolgd worden.

Paralyse van de stemplooien. Na laryngomalacie is paralyse van de stemplooien de meest voorkomende congenitale oorzaak van stridor bij de pasgeborene. De mate van stridor en distress wordt bepaald door de stand van de stemplooien en of de paralyse eenzijdig of

dubbelzijdig is. Oorzaken van eenzijdige stemplooi stilstand zijn congenitale chirurgie aan het hart of de grote vaten (inclusief het chirurgisch corrigeren van een open ductus Botalli) of een traumatische bevalling met schouderdystocie waar excessieve tractie aan het hoofd zorgt voor een doorgaans passagère neuropraxie van de nervus laryngeus recurrens. Een congenitale bilaterale stemplooi stilstand is vaak neurologisch van aard, waarbij altijd een Chiari Malformatie middels MRI brein uitgesloten moet worden. Afhankelijk van de ernst van de klachten is een tracheacanule noodzakelijk. De paralyse van de stemplooien kan ernstige slikklachten geven met veelvuldig aspireren.

Larynx papillomen. Larynx papillomen zijn benigne laesies van de larynx, subglottis en/of trachea die worden veroorzaakt door het HPV virus. Transmissie vindt doorgaans plaats tijdens de geboorte van moeder op kind. Het presenterende symptoom is over het algemeen een hese stem, hoewel ook dyspnoe op de voorgrond kan staan. De larynx papillomen kunnen op elke leeftijd ontstaan en zijn op de kinderleeftijd zeldzaam. Na chirurgische correctie is er een grote kans op recidief waardoor sommige patiënten vele malen geopereerd moeten worden. Uitbreiding in de subglottis en de trachea is tevens beschreven en kan de behandeling nog verder bemoeilijken.

Acute luchtwegobstructies. De belangrijkste acute luchtweg obstructies op de kinderleeftijd zijn laryngitis subglottica, corpus alienum en epiglottitis. Laryngitis subglottica en het corpus alienum worden behandeld in Hoofdstuk 27 en 39. Het klinische beeld van een epiglottitis is dat van een ernstig ziek kind dat niet wil liggen met hoge koorts, een belemmerde ademhaling met typische aardappel spraak en kwijlen. Bij klinische verdenking is het gecontra-indiceerd om onderzoek in de mond-keelholte te verrichten maar is de eerste prioriteit het zekeren van de luchtweg. Hoewel epiglottitis een zeer zeldzaam ziektebeeld is sinds de invoering van de Hib vaccinatie kan het nog steeds voorkomen bij kinderen.

Het kind met een tracheacanule

In Nederland zijn er ongeveer 80 kinderen met een tracheacanule. Redenen voor een tracheacanule kunnen zijn: thuisbeademing zoals bijvoorbeeld bij spierziekten, bovenste luchtweg obstructie zoals bij craniofaciale afwijkingen of LTS of ernstige tracheomalacie, chronische aspiratie bij neurologische aandoeningen of moeizame wean trajecten bij patiënten die langdurig beademd en geïntubeerd zijn. Anders dan bij volwassenen hebben pediatrie tracheacanules geen binnen canule wat ervoor zorgt dat er meer risico aan een

pediatrische canule kleeft. Ouders van kinderen met een tracheacanule worden uitgebreid geschoold in BLS en canuleverzorging voordat zij met hun kind naar huis kunnen.

De ingeademde lucht komt niet meer via de neus- en keelholte in de luchtpijp en longen en dat zorgt ervoor dat de lucht via de tracheacanule veel minder verwarmd, bevochtigd en gefilterd wordt. Kinderen met een tracheacanule hebben een grotere kans op een ernstiger beloop van luchtweginfecties en hebben vaker intensieve pulmonale ondersteuning nodig bij luchtweg infecties. De aanwezigheid van de tracheacanule bemoeilijkt het slikken en kinderen met een tracheacanule hebben een grotere kans op slik- en verslikklachten.

Stemproblemen en Vocal Cord Dysfunction

Stemproblemen. Stemproblemen bij kinderen kunnen aangeboren (stenose, larynxhelft stilstand) of verworven zijn. De meest voorkomende verworven vorm van dysfonie bij kinderen zijn stembandknobbeltjes. Deze komen meer bij jongens dan bij meisjes voor. Typisch voor de klachten is dat ze intermitterend aanwezig zijn en erger worden na intensief stemgebruik. Door groei van het larynxskelet zal bijna de helft van de kinderen in de adolescentie een normale stem krijgen, ook zonder aanvullende therapie. Indien er veel klachten zijn is logopedie de eerst aangewezen behandeling. Operatief ingrijpen is, zeker op jonge leeftijd, zelden noodzakelijk.

Vocal Cord Dysfunction. Vocal Cord Dysfunction (VCD, zie tevens Hoofdstuk 44) is een inadequate of paradoxale adductie van de stembanden met dyspnoe als gevolg. Meestal komt de adductie voor tijdens het inademen, soms bij uitademen. De klinische presentatie kan variëren van milde dyspnoe tot acute respiratoire incidenten, lijkend op een astma-aanval. VCD en astma worden derhalve vaak verward, en VCD wordt onder gediagnosticeerd. Daarnaast kunnen astma en VCD gelijktijdig voorkomen.

VCD wordt meest waarschijnlijk veroorzaakt door een verhoogde sensitiviteit van de receptoren in de larynx met als gevolg laryngeale sluiting en hoesten. Uitlokkende factoren zijn inspanning, psychologische factoren en irritatie door bijvoorbeeld reflux.

De diagnose wordt gesteld door de anamnese en flexibele laryngoscopie tijdens inspanning, waarbij inspiratoire adductie gezien kan worden.

Behandeling begint bij de juiste diagnose en is bij voorkeur multidisciplinair en bestaat uit educatie, logopedie of fysiotherapie en behandeling van uitlokkende factoren door eventuele medicatie.

Literatuur

- Andaloro C, La Mantia I. Choanal Atresia. 2020.
- Silva DP, Ribeiro D, Vilarinho S, Dias L. Congenital nasal pyriform aperture stenosis: a rare cause of upper airway obstruction in newborn. *BMJ Case Rep.* 2018;11(1).
- (NVKNO) NVKk. Richtlijn Ziekten van Adenoïd en Tonsillen in de Tweede lijn (ZATT). 2014.
- Saito H, Asakura K, Hata M, Kataura A, Morimoto K. Does adenotonsillectomy affect the course of bronchial asthma and nasal allergy? *Acta Otolaryngol Suppl.* 1996;523:212-5.
- van den Aardweg MT, Boonacker CW, Rovers MM, Hoes AW, Schilder AG. Effectiveness of adenoidectomy in children with recurrent upper respiratory tract infections: open randomised controlled trial. *BMJ.* 2011;343:d5154.
- Slagter KW et al. Effect of frenulotomy on breastfeeding and reflux: results from the BRIEF prospective longitudinal cohort study. *Clinical Oral Investigations* Dec 2020 online publication
- Bruijn et al. Wel of geen intubatie bij adenotonsillectomie volgens Sluder. *Ned Tijdschr Geneesk* 2021;165:D5867
- (NVKNO) Richtlijn Otitis Media bij kinderen in de tweede lijn. 2012
- Bedwell J, Zalzal G. Laryngomalacia. *Semin Pediatr Surg.* 2016;25(3):119-22.
- Pullens B, Pijnenburg MW, Hoeve HJ, Baatenburg de Jong RJ, Buysse CM, Timmerman MK, et al. Long-term functional airway assessment after open airway surgery for laryngotracheal stenosis. *Laryngoscope.* 2016;126(2):472-7.
- Dohar et al. Pediatric dysphonia: It's not about the nodules. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2019 Oct 125:147-152
- Wetmore R.F. MHR, McGill T.J. *Pediatric Otolaryngology; principles and Practice Pathways:* Thieme; 2012.
- Dunn NM, Katial RK, Hoyte FCL. Vocal cord dysfunction: a review. *Asthma Res Pract.* 2015;1:9.

Hoofdstuk 47

LONGAFWIJKINGEN BIJ ANDERE AANDOENINGEN

Johan de Jongste, Edward Dompeling en Ellen Croonen

Inleiding

Bepaalde niet-respiratoire aandoeningen kunnen ook consequenties hebben voor de longen. Een aantal aangeboren afwijkingen kan secundaire longhypoplasie veroorzaken, bijvoorbeeld buikwanddefecten, congenitale hernia diaphragmatica, en congenitale thoracale aanlegstoornissen (Hoofdstuk 32). Enkele aandoeningen met secundair betrokkenheid van longen zal hier uitgebreider worden besproken.

Sikkelcelziekte

Hemoglobulinopathieën berusten op genmutaties die leiden tot de vorming van abnormaal, disfunctionerend hemoglobine of tot verminderde productie van normaal hemoglobine. De meest voorkomende hemoglobulinopathieën zijn sikkelcelziekte en de verschillende vormen van thalassemie. Sikkelcelziekte is een van de meest voorkomende autosomaal recessieve aandoeningen; wereldwijd komt de aandoening voor bij ongeveer 30 miljoen mensen. In de landen ten zuiden van de Sahara is 40 à 60% van de bevolking drager en wordt tussen 1 en 4% van de kinderen geboren met sikkelcelziekte. Hemoglobine S polymeriseert bij deoxygenatie, waardoor de erythrocyten minder vervormbaar zijn en beschadigd raken bij passage door de capillairen. De kortere levensduur van de erythrocyten veroorzaakt chronische hemolytische anemie en de vrijkomende hemoglobine veroorzaakt endotheeldisfunctie, met vaatbeschadiging en longparenchymlongschade tot gevolg. Pulmonale complicaties van sikkelcelziekte zijn het acute chest syndrome (ACS; vooral bij volwassenen), astma (vooral bij kinderen), pulmonale hypertensie en cor pulmonale, longinfarcten en longfibrose. ACS-exacerbaties en pulmonale hypertensie verhogen de kans op overlijden door sikkelcelziekte. De mediane overlevingsduur is 42 jaar voor mannen en 48 jaar voor vrouwen; longcomplicaties zijn verantwoordelijk voor circa een kwart van de mortaliteit.

Klinische verschijnselen en diagnostiek. ACS gaat gepaard met koorts, pijn op de borst, piepende ademhaling of hoesten en infiltratieve afwijkingen op de thoraxfoto. ACS wordt vaak uitgelokt door infectie met *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, RSV of *Streptococcus pneumoniae*, vetembolie (vaker bij volwassenen) en sequestratie van

vervormde erythrocyten in de longcirculatie. Sikkelcelziekte gaat vaak gepaard met astma; de prevalentie van astma bij kinderen met sikkelcelziekte bedraagt 17-28%. Bij kinderen met sikkelcelziekte en astma komt ACS tweemaal zo vaak voor dan bij kinderen zonder astma. Astma verdubbelt bovendien het overlijdensrisico en moet dan ook tijdig worden herkend en adequaat behandeld. Ook kan er zich een progressieve longfibrose ontwikkelen die lang asymptomatisch kan blijven als zich geen ACS-exacerbaties voordoen. Het gaat meestal om een restrictieve longafwijking, maar de diffusiecapaciteit kan ook dalen. Op den duur kan pulmonale hypertensie ontstaan.

Therapie. Behandeling van ACS is ondersteunend, met extra zuurstof, pijnstilling en hyperhydratie. Astmaklachten moeten adequaat worden behandeld. Voor de empirische antibiotische behandeling wordt de voorkeur gegeven aan macroliden, gericht op typische en atypische verwekkers. Het belangrijkste is erythrocytentransfusie, waarbij men streeft naar een laag-normale hemoglobineconcentratie; bij hoge concentraties wordt de viscositeit van het bloed te hoog. Ook bij de perioperatieve begeleiding staat de preventie van crises voorop: extra zuurstof, adequate hydratatie en erythrocytentransfusie als de concentratie hemoglobine S boven 30% komt. Sikkelcelziekte kan worden behandeld met stamceltransplantatie, wat leidt tot 95% ziektevrije overleving.

Bij de behandeling van pulmonale hypertensie moet naast optimale behandeling van de sikkelcelziekte ook aandacht zijn voor de cardiopulmonale problemen (zie Hoofdstuk 45). Hydroxyureum (startdosering 15 mg/kg per dag, maximale dagdosering 35 mg/kg) vermindert bij volwassenen en kinderen de frequentie waarmee zich vaatafsluitingen en ACS-exacerbaties voordoen, de behoefte aan bloedtransfusies en de mortaliteit, zij het ten koste van een groot aantal bijwerkingen. Met tweejaarlijkse longfunctiemetingen en cardiologische follow-up kan de progressie van de afwijkingen worden gevolgd. Er zijn aanwijzingen dat suppletie met vitamine D een gunstig effect kan hebben op het aantal respiratoire events (ACS, respiratoire infecties, en astma-aanval) bij kinderen met sikkelcelziekte, hoewel verdere bevestiging van deze bevinding vanuit ander onderzoek wenselijk is.

Inflammatoire darmziekten

Zowel de ziekte van Crohn als colitis ulcerosa zijn geassocieerd met extra-intestinale manifestaties, zoals afwijkingen van huid, ogen, gewrichten, hepatobiliaire aandoeningen en trombo-embolische ziekte. Bronchopulmonale manifestaties zoals ontstekingsprocessen in de centrale luchtwegen, bronchiëctasieën en interstitiële longziekte zijn zeldzaam. De

pathogenese van de pulmonale betrokkenheid is onduidelijk, soms speelt de medicatie een rol. Ondanks afwijkingen bij longfunctie en beeldvorming zijn er vaak geen pulmonale klachten, soms zijn er dyspnoe, dyspnoe d'effort, wheezing, droge of productieve hoest, koorts en/of thoracale pijnklachten. Longfunctietesten tonen vaak obstructieve en/of restrictieve afwijkingen, al dan niet met een verlaagde diffusiecapaciteit, die tijdens intestinale exacerbaties kunnen toenemen. Verdere diagnostiek kan bestaan uit sputumkweken, bronchoscopie met BAL en beeldvorming middels X-thorax en (HR)CT-thorax. De behandeling bestaat uit corticosteroïden, per inhalatie of oraal toegediend. De toedieningsweg hangt af van de locatie en ernst van de longafwijkingen.

Chronische leverziekte

Pulmonale vasculaire complicaties beschreven bij chronische leverziekten zijn portopulmonale hypertensie (PoPH) en hepatopulmonaal syndroom (HPS). Er is geen associatie tussen de aanwezigheid of ernst hiervan en de ernst van de leverziekte.

Portopulmonale hypertensie. Portopulmonale hypertensie (PoPH) wordt gedefinieerd als pulmonale arteriële hypertensie (PAH) geassocieerd met portale hypertensie, met of zonder leverziekte. PoPH wordt gekenmerkt door een toegenomen pulmonale vaatweerstand door remodelling van de pulmonale vasculatuur. De prevalentie bij patiënten met levercirrose is 2-5%. PoPH is vaak asymptomatisch. Indien er klachten zijn, is het meest voorkomende symptoom dyspnoe in rust of bij geringe inspanning. Naast symptomen passend bij een chronische leverziekte kunnen er ook specifieke symptomen passend bij pulmonale arteriële hypertensie worden gezien. Ten aanzien van diagnostiek is de gouden standaard bloeddrukmeting tijdens rechter hartcatheterisatie. De behandeling van PoPH is, evenals bij PAH, gericht op vaatverwijding. Tijdig moet worden gescreend op indicaties voor levertransplantatie, aangezien er in aanwezigheid van matig tot ernstige PoPH een verhoogd risico is op intra- en perioperatieve mortaliteit.

Hepatopulmonaal syndroom. Hepatopulmonaal syndroom (HPS) wordt gekenmerkt door een gestoorde arteriële oxygenatie als gevolg van intrapulmonale rechts-links shunting. HPS kan zich ontwikkelen bij acute of chronische leverziekte, portale hypertensie zonder leverziekte, de ziekte van Wilson en alfa1-antitrypsinedeficiëntie. De prevalentie bij patiënten met eind-stadium leverziekte is 30%. Patiënten presenteren zich veelal met progressieve dyspnoe tezamen met arteriële hypoxemie. De aanwezigheid van platypneu (dyspneu bij rechtop zitten) is pathognomonisch voor HPS. Verder kan lichamelijk onderzoek cyanose, vermoeidheid, inspanningsbeperking, clubbing en spider naevi tonen. Bij een milde

oxygenatiestoornis kan HPS asymptomatisch zijn. Het meten van een hogere saturatie in liggende dan in zittende positie bij patiënten met gestoorde oxygenatie is een aanwijzing voor HPS. De gouden standaard voor de detectie van pulmonale vasculaire dilataties is de 'contrast-enhanced transthoracic echocardiography with agitated saline'. Hierbij wordt een fysiologische zoutoplossing na krachtig schudden veneus toegediend en echografisch vervolgd bij het passeren van het pulmonale vaatbed. Er bestaat nog geen medicamenteuze therapie. Levertransplantatie is op dit moment de enige effectieve behandeling welke invloed heeft op het natuurlijk beloop van HPS, met herstel van oxygenatie afwijkingen na 6-12 maanden.

Sarcoïdose

Sarcoïdose is een chronisch inflammatoire ziekte die zich kenmerkt door niet-necrotiserende granulomen in verschillende orgaansystemen, waarbij longen en lymfeklieren het vaakst zijn aangedaan. De oorzaak is onbekend. De huidige hypothese is een afwijkende granulomateuze en inflammatoire reactie op blootstelling aan een organisch (met name mycobacterieel) of mineraal antigeen, in aanwezigheid van genetische predispositie. De geschatte incidentie is 0,6-1,0 per 100.000 kinderen. De gemiddelde leeftijd van diagnose bij kinderen is 11-13 jaar waarbij jongens en meisjes gelijkelijk zijn aangedaan.

Klinische verschijnselen. De ziekte presenteert zich vaak met algemene klachten zoals koorts, extreme vermoeidheid en gewichtsverlies. Ongeveer de helft van de kinderen met pulmonale betrokkenheid heeft pulmonale klachten, bestaande uit droge hoest, dyspnoe en thoracale pijn. Het pulmonale onderzoek is meestal normaal, of levert specifieke bevindingen op, zoals crepiteren, rhonchi, piepen en verminderd ademgeruis. Extra-pulmonale manifestaties zijn hepato- en/of splenomegalie, oogklachten, perifere lymfadenopathie, huidafwijkingen en gewrichtspijnen. Minder vaak is er KNO, cardiale dan wel neurologische betrokkenheid.

Diagnostiek. Bij +/- 60% van de kinderen toont de thoraxfoto hilaire en mediastinale lymfadenopathie en longinfiltratie. Op HRCT kunnen lymfadenopathie en interstitiële afwijkingen met peri-lymfatische noduli, micro-noduli, matglas opaciteiten, alveolaire consolidaties en verdikte septa worden gezien. Bij longfunctieonderzoek kunnen TLC, FVC, FEV₁ en de CO-diffusiecapaciteit verlaagd zijn. De longfunctie is vaker afwijkend bij oudere (>10 jaar) kinderen. Broncho-alveolaire lavage (BAL) kan een verhoogd lymfocytengetal tonen met een toegenomen CD4-CD8-ratio. Echter, een normale celaantal sluit sarcoïdose niet uit. Bloedtests zijn niet specifiek. Aanwijzingen voor inflammatie zijn: een verhoogde

BSE, anemie, hypergammaglobulinemie en lymfocytose of lymfopenie. Bloedonderzoek kan een verhoogde serumspiegel van angiotensin-converting enzyme (ACE) tonen. Calcium in bloed en urine kan verhoogd zijn. Pathologisch onderzoek van orgaanbiopten voordat corticosteroïden zijn gegeven toont de kenmerkende niet-verkazende granulomen, en dit is cruciaal voor de diagnose sarcoïdose bij kinderen.

Behandeling. De zorg voor kinderen met sarcoïdose vindt bij voorkeur plaats in gespecialiseerde multidisciplinaire centra. De medicamenteuze behandeling bestaat veelal uit corticosteroïden (oraal en/of intraveneus) en eventueel immunosuppressiva. Tevens dient er aandacht te zijn voor de calorische intake. Voor de follow-up kunnen longfunctieonderzoek en pulmonale beeldvorming worden gebruikt. Hoewel sommige patiënten blijvend last houden door bijvoorbeeld het bestaan van longfibrose, lijkt een groot deel van de kinderen met sarcoïdose uiteindelijk te genezen.

Congenitale hernia diafragmatica

De diagnose congenitale hernia diafragmatica (CHD) wordt meestal antenataal echoscopisch gesteld; 80% betreft het linker hemidiafragma. De hernia kan darm, maag, lever en milt bevatten. CHD gaat vrijwel altijd gepaard met hypoplasie van de ipsilaterale long. Ook de contralaterale long vertoont vaak anatomische afwijkingen. CHD gaat in ca. 25% gepaard met andere aangeboren afwijkingen zoals malrotatie, hartafwijkingen, urogenitale malformaties of chromosomale afwijkingen.

Klinische verschijnselen. CHD presenteert zich meestal direct na de geboorte met dyspnoe en cyanose. Bij lichamelijk onderzoek vindt men verminderd ademgeruis en peristaltiek over de aangedane thoraxhelft en verplaatsing van de harttonen naar contralateraal. Soms treden de eerste symptomen pas op na weken, maanden of zelfs jaren, zelden blijft de patiënt asymptomatisch en is de diagnose een toevalsbevinding.

Diagnostiek. De diagnose kan worden gesteld op een röntgenfoto waarop thorax en abdomen zijn afgebeeld met een maagsonde in situ. In de aangedane thoraxhelft is darm of lever zichtbaar. Het mediastinum is verplaatst naar contralateraal. De ipsilaterale long is vaak klein, soms nauwelijks zichtbaar. De mate van longhypoplasie kan op een thoraxfoto niet goed worden bepaald. De anatomie van de bronchiaalboom, pulmonale vaten en longparenchym kan in een later stadium wel nauwkeurig worden afgebeeld met CT-scan. Naast ipsilaterale longhypoplasie kan ook contralateraal verstoorde longontwikkeling bestaan, pulmonale hypertensie en een rechts-linksshunt via ductus arteriosus en foramen

ovale. Met echocardiografie kunnen hartafwijkingen en pulmonale hypertensie worden aangetoond. Differentiaaldiagnostisch moet worden gedacht aan congenitale thoracale aanlegstoornissen (Hoofdstuk 32), hernia van Morgagni, para-oesofageale hernia en eventratie van het diafragma.

Behandeling. Deze gebeurt in een tertiair expertisecentrum. Vooraf aan chirurgische interventie wordt de patiënt gestabiliseerd en de ademhaling geoptimaliseerd. Primair wordt endotracheale intubatie aanbevolen, waarbij niet eerst met masker en ballon wordt beademd om insufflatie van lucht in de maag te vermijden. Voor decompressie van maag en darm wordt een maagsonde gegeven. De CHD kan chirurgisch zowel thoracaal als abdominaal worden benaderd. Minimaal invasieve chirurgie door middel van thoracoscopie kan bij geselecteerde patiënten een goed alternatief zijn met beter cosmetisch resultaat, maar heeft vooralsnog een hogere recidiefkans.

Prognose. De mortaliteit in de neonatale periode bedraagt gemiddeld ongeveer 30%, en hangt samen met de ernst van de longhypoplasie en abnormale longvascularisatie, pulmonale hypertensie, peri- en postoperatieve beademingsproblematiek en de noodzaak van extracorporele membraanoxygenatie. De late morbiditeit wordt gekenmerkt door respiratoire en gastro-enterale problemen, waaronder een beperkte inspanningstolerantie, gastro-oesofageale refluxziekte en voedingsproblemen, en door neurologische- en ontwikkelingsstoornissen. Longvolumes kunnen vrijwel normaal zijn, maar onderschatten de mate van longhypoplasie. In dit geval blijkt de longhypoplasie soms toch uit een verlaagde diffusiecapaciteit en beperkte inspanningstolerantie. De inspanningscapaciteit daalt enigszins in de eerste decade.

Thoracale scoliose

Scoliose kent een aantal oorzaken, zoals Marfansyndroom, ziekte van Ehlers-Danlos, psychomotorische retardatie en neuromusculaire aandoeningen, maar is vaak idiopathisch. De laterale kromming gaat gepaard met draaiing van de wervellichamen en verplaatsing van alle ermee verbonden structuren. De ernst van de scoliose wordt aangegeven met de Cobbhoek, de op een voor-achterwaartse wervelkolomfoto gemeten hoek tussen de meest gekantelde wervellichamen boven en onder de kromming. Bij matige tot ernstige scoliose bestaat er een lineaire correlatie tussen de Cobbhoek en de ernst van de restrictieve longstoornis. De behandeling hangt af van leeftijd, ernst en onderliggende oorzaak en kan bestaan uit observatie, het aanmeten van een korset en operatieve correctie. Het doel van de behandeling bij vroeg optredende scoliose (< 5 jaar) is om maximale groei van de thorax

en wervelkolom met een zo goed mogelijke longfunctie te bereiken. Of operatie een gunstig effect heeft op longvolume en oxygenatie, wordt vaak pas 1 à 2 jaar erna duidelijk. Postoperatieve complicaties zijn atelectase, hemothorax, pneumothorax, pleuravocht, pneumonie, longoedeem, bovenste luchtwegobstructie, vetembolie en als gevolg hiervan respiratoire insufficiëntie. De kans op complicaties is hoger bij psychomotorische retardatie en spasticiteit en neemt aanzienlijk toe bij een FVC van minder dan 50% van de voorspelde waarde. Het is vaak niet eenvoudig om het operatierisico goed in te schatten. Na chirurgische correctie nemen longvolume en stroomsnelheid vaak tijdelijk met 10 tot 30% af. Meestal verbetert de longfunctie niet zozeer, maar is het verval na de ingreep geringer.

Pectus excavatum en carinatum

Pectus excavatum (trechterborst) en pectus carinatum (kippenborst) komen voor in twee vormen:

1. Als geïsoleerde, soms familiale afwijking met doorgaans onbekende etiologie, soms als onderdeel van een syndroom met bindweefselzwakte, waaronder de syndromen van Marfan, Noonan en Ehlers-Danlos, osteogenesis imperfecta en homocystinurie.
2. Bij kinderen met sinds de zuigelingenleeftijd een ernstig, chronisch obstructief longlijden, bijvoorbeeld bronchopulmonale dysplasie, bronchiolitis obliterans, longhypoplasie of anatomische luchtwegafwijkingen zoals tracheomalacie.

De incidentie van pectus excavatum is 1 op 400 pasgeborenen, die van pectus carinatum circa 1 op 2000. Jongens zijn drie- tot viermaal zo vaak aangedaan als meisjes. Vaak presenteren de patiënten zich pas in de puberteit, als de groeispuurt de afwijking doet toenemen.

Klinische verschijnselen. Oudere kinderen kunnen last hebben van snelle vermoeidheid of verminderde inspanningstolerantie. In ernstige gevallen kan pectusdeformatie leiden tot compressie en verplaatsing van centrale luchtwegen, hart en grote vaten, met functiebelemmering. In dit geval komen piepen, thoracale pijn, verminderde inspanningstolerantie en palpitations tijdens inspanning voor. Pectus excavatum en pectus carinatum hebben ook cosmetische en psychologische consequenties.

Diagnostiek. De diagnose wordt op klinische gronden gesteld. Aanvullend kan de afwijking radiologisch worden vastgelegd met CT-scan. Hierbij wordt de Haller-index bepaald (de verhouding van de transversale thoraxdiameter en de kortste afstand tussen sternum en wervelkolom op CT-scan). De normale Haller-index is 2.5; bij waarden van 4 of hoger komt

operatieve correctie in aanmerking, mede afhankelijk van de symptomen. Bij longfunctieonderzoek wordt vaak restrictie en niet-reversibele obstructie gevonden.

Behandeling. Wanneer er geen klachten zijn van fysieke of cosmetische aard, is geen behandeling nodig. Na de puberteit treedt doorgaans geen verdere progressie op. Bij een ernstige pectus excavatum is chirurgische correctie mogelijk door middel van de (open) ravitchprocedure of de (minimaal invasieve) nussprocedure. Bij voorkeur wordt met opereren gewacht tot het kind volgroeid is. Pectus carinatum kan niet-invasief worden behandeld met externe compressie door middel van een beugel en pelotte. De cosmetische en psychologische behandelresultaten zijn voor beide aandoeningen goed; wat betreft de cardiorespiratoire functie is het resultaat beperkt; gemiddeld wordt een kleine verbetering bereikt.

Pulmonale bijwerkingen van geneesmiddelen

Verschillende medicamenten kunnen longschade of pleurareacties veroorzaken. Dit geldt in de eerste plaats voor cytostatica, zoals bleomycine, mitocyne, cyclofosfamide, chloorambucil, busulfan, melfalan, methotrexaat, azathioprine, 6-mercaptopurine en cytarabine. Deze kunnen – al dan niet dosisafhankelijk – overgevoeligheidsreacties, interstitiële pneumonie, longfibrose, longoedeem en pleura-effusie veroorzaken. De reacties kunnen reversibel zijn, maar kunnen ook persisteren en zelfs fataal zijn. In de meeste gevallen ligt aan de schade een direct cytotoxisch effect ten grondslag. Risicofactoren zijn behandelingsduur (cumulatief effect), dosis, leeftijd van de patiënt, voorafgaande bestralingen en combinatietherapie. Kinderen lijken niet gevoeliger te zijn voor cytotoxische longschade. Voor sommige middelen, zoals bleomycine, lijken kinderen zelfs minder gevoelig dan volwassenen. De klinische presentatie bestaat meestal uit koorts, malaise, dyspneu, en een niet-productieve hoest; hypoxemie is een vroeg en belangrijk signaal. Op een thoraxfoto of CT-scan zijn diffuse alveolaire of interstitiële afwijkingen zichtbaar; bij segmentale en lobaire afwijkingen moet aan andere oorzaken worden gedacht, in de eerste plaats aan infectie. Restrictieve en obstructieve longfunctiestoornissen treden meestal eerder op dan röntgenafwijkingen. Tabel 47-1 geeft enkele praktische criteria voor door medicamenten geïnduceerde longziekte. De therapie bestaat in de eerste plaats uit het zo mogelijk staken of uitstellen van de betreffende medicatie. Ook kan het doseringsschema worden aangepast. Over het effect van behandeling met corticosteroïden bestaan geen gecontroleerde studies.

Tabel 47-1. Criteria voor door medicatie geïnduceerde longziekte

<p>Er is geen andere verklaring voor de ziekte (m.n. infectie)</p> <p>De symptomen en het longfunctie-onderzoek passen bij de gebruikte medicatie</p> <p>Het tijdsverloop past bij een oorzakelijke rol voor de medicatie</p> <p>Cytologisch en microbiologisch onderzoek van broncho-alveolaire lavage (en, in uitzonderlijke gevallen, longbiopt) ondersteunt de diagnose</p> <p>De symptomen verbeteren na het staken van het medicament (NB door medicatie geïnduceerde afwijkingen zijn niet altijd reversibel, en herstel kan geruime tijd duren)</p>

Literatuur

- Vij R, Machado RF. Pulmonary complications of hemoglobinopathies. *Chest* 2010;138:973-83.
- Willen SM, [Rodeghier](#) M, [DeBaun](#) MR. Asthma in children with sickle cell disease. *Curr Opin Pediatr* 2019;31(3):349-356.
- Nevitt SJ, Jones AP, Howard J. Hydroxyurea (hydroxycarbamide) for sickle cell disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 4. Art. No.: CD002202.
- Lee MT, Kattan M, Fennoy I, Arpadi SM, Miller RL, Cremers S, McMahon DJ, Nieves JW, Brittenham GM. Randomized phase 2 trial of monthly vitamin D to prevent respiratory complications in children with sickle cell disease. *Blood Adv* 2018;8;2(9):969-978.
- Massart A, Hunt DP. Pulmonary Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *The American Journal of Medicine* 2020;133:39-43.
- Soulaidopoulou S, Goulis I, Cholongitasc E. Pulmonary manifestations of chronic liver disease: a comprehensive review. *Annals of Gastroenterology* 2020;33:237-249.
- [Nathan](#) N, [Sileo](#) C, [Calender](#) A, [Pacheco](#) Y, [Rosental](#) PA, [Cavalin](#) C, [Macchi](#) O, [Valeyre](#) D, [Clement](#) A. Paediatric sarcoidosis. *Paediatr Respir Rev* 2019;29:53-59.
- Snoek KG, Reiss IK, Capolupo I, Urlesberger B, Wessel L, Storme L, Deprest T, Schaible T, Van Heijst A, Tibboel D. Standardized postnatal management of infants with congenital diaphragmatic hernia in Europe: the CDH-EURO Consortium Consensus – 2015 update. *Neonatology* 2016;110:66-74.
- Toussaint-Duijster LCC, Van der Cammen-van Zijp, De Jongste JC, Tibboel D, Wijnen RH, Gischler SJ, Van Rosmalem J, IJsselstijn H. Congenital Diaphragmatic Hernia and exercise capacity, a longitudinal evaluation. *Pediatr Pulmonol* 2019;54:628-636.

- Koumbourlis AC. Scoliosis and the respiratory system. *Paediatr Respir Rev* 2006;7:152-60.
- Koumbourlis AC. Pectus deformities and their impact on pulmonary physiology. *Paediatr Respir Rev* 2015;16:18-24.
- Kotzot D, Schwabegger AH. Etiology of chest-wall deformities – a genetic review for the treating physician. *J Pediatr Surg* 2009;44:2004-11.
- Yang S, Andras LM, Redding GJ, Skaggs DL. Early-Onset Scoliosis: A Review of History, Current Treatment, and Future Directions. *Pediatrics* 2016;137(1):e20150709

Hoofdstuk 48

DE GEVOLGEN VAN ROKEN VOOR KINDEREN EN DE ROL VAN DE KINDERARTS

Noor Rijkers, Monique Trijbels

Inleiding

Het aantal rokers in Nederland neemt af: rookte in 2014 nog 25,7% van de volwassenen van 18 jaar en ouder, in 2019 was dat gedaald naar 21,7%. Daarbij valt op dat hoogopgeleiden minder vaak roken dan lager opgeleiden. Jongeren tussen 20 en 29 jaar roken relatief het vaakst. De e-sigaret wordt door 1,6 % van de volwassen bevolking regelmatig gerookt. In Nederland is het aandeel van roken in de totale ziektelast 9,4%. 20.000 Nederlanders overlijden jaarlijks als gevolg van het roken, dat is een dode per half uur. Gemiddeld overlijden rokers 10 jaar eerder dan niet-rokers. Ook weekend rokers leven minder lang, gemiddeld 5 jaar.

Twee derde van de huidige rokers is begonnen met roken voor het 18e jaar. Hoe jonger iemand begint met roken, des te erger de verslaving wordt. Bij jonge kinderen kunnen de belangrijkste symptomen van verslaving aan nicotine al binnen enkele dagen optreden. Het zien roken van anderen kan jongeren stimuleren om zelf te gaan roken. Naar schatting starten iedere dag ongeveer 75 kinderen met dagelijks roken.

Roken bij jongeren vertoont een dalende trend: Tussen 2003 en 2015 vond er bijna een halvering plaats van het percentage 12-16 jarige scholieren dat ooit gerookt had: van 44% naar 23%. In 2017 daalde het percentage verder naar 17%. Het percentage dagelijkse rokers halveerde tussen 2011 en 2015 en in 2017 daalde het percentage naar 2%. De e-sigaret is populair onder jongeren, mede door de vele smaakjes. Van de scholieren tussen 12 en 16 jaar in 2017 heeft 27,5% ooit een e-sigaret gebruikt en van de mbo- en hbo-studenten tussen de 16 en 18 jaar 44%. Er komen steeds meer aanwijzingen dat gebruik van een e-sigaret voor jongeren een opstap is naar het roken van tabakssigaretten.

De oorzaak van de longziekte EVALI (E-cigarette or Vaping product use Associated Lung injury) , waardoor een paar duizend vooral jonge mensen in de Verenigde Staten ernstig ziek werden en tientallen overleden, is zeer waarschijnlijk vitamine E acetaat, een hulpstof die soms in e-vloeistof met THC (tetrahydrocannabinol) wordt gebruikt. Deze stof komt voor zover bekend niet voor in e-vloeistoffen die in Nederland op de markt zijn. Het is onbekend of andere stoffen een rol spelen bij EVALI.

Tweede en derde handsrook

In tabaksrook zitten meer dan 100 schadelijke stoffen en meer dan 70 kankerverwekkende stoffen. Niet alleen de persoon die rookt krijgt deze schadelijke stoffen van de tabaksrook binnen, maar ook personen die in de buurt van de roker zijn of bij de roker in huis wonen. Er zijn 2 vormen van meerooken. Er is sprake van *tweedehands rook*, als je in de buurt bent van een persoon die rookt. *Derdehands rook* zijn de stoffen die tijdens het roken neerdalen in de omgeving en achterblijven nadat een roker klaar is met roken. Derdehands rook kan je binnenkrijgen door deze in te ademen of via de huid of mond. Kinderen en baby's lopen een groter risico derdehands rook binnen te krijgen dan volwassenen. De precieze gezondheidsschade door derdehands rook is nog niet bekend. Onderzoekers schatten dat 5 tot 60% van de gezondheidsschade die wordt toegeschreven aan meerooken, in werkelijkheid wordt veroorzaakt door derdehands rook. Ook als iemand alleen maar buiten rookt, kan er toch derdehands rook mee het huis inkomen.

43% van de volwassen rokers heeft thuiswonende kinderen en 47% van de rokende ouders rookt weleens binnen. Ouders roken binnen minder vaak in aanwezigheid van jongere kinderen dan in aanwezigheid van oudere kinderen. Meerokende kinderen hebben een grotere kans om later zelf te gaan roken.

Gevolgen van roken

Kinderen zijn kwetsbaarder voor roken omdat ze in ontwikkeling zijn en zich minder gemakkelijk kunnen onttrekken aan rook. Blootstelling aan rook geeft een verhoogd risico op astma, een hoger risico om op de IC te belanden bij een astma-exacerbatie, meer astmasymptomen, meer lagere luchtweginfecties, oorontsteking, verminderde longfunctie en een tweevoudige kans op wiegendood. Tevens verdubbelt het de kans op meningokokkensepsis of meningitis. Bij jongeren die roken beïnvloedt nicotine de hersenontwikkeling en uiteindelijk ook de werking van het volwassen brein. Het zorgt voor meer impulsiviteit en concentratiestoornissen.

Roken in de zwangerschap zorgt voor meer perinatale sterfte, neonatale sterfte (in Nederland 45 neonaten per jaar), laag geboortegewicht en aangeboren afwijkingen. Er is een associatie met luchtwegproblemen, obesitas en ADHD. Als alleen de partner rookt zijn de risico's ook verhoogd, maar minder.

Barrières om roken te bespreken

Hoewel roken door ouders veel gevolgen heeft voor kinderen wordt het door artsen onvoldoende besproken. Redenen daarvoor zijn behoudens onvoldoende kennis over de vergaande nadelige effecten van roken op de gezondheid van kinderen ook de manier waarop naar roken gekeken wordt, namelijk als een eigen verantwoordelijkheid in plaats van een verslaving. 80 procent van de rokers denkt na over stoppen met roken en motiverende gespreksvoering is een open manier om roken te bespreken, zonder daarmee de relatie met je patiënt te schaden (zie kader).

De Rookvrije Generatie

Omdat 80% van de rokers in hun jeugd begint met roken werd door de Alliantie Nederland Rookvrij (een samenwerkingsverband van de Hartstichting, Longfonds en Kon. Wilhelmina Kanker fonds, (tegenwoordig Gezondheidsfondsen voor Rookvrij)) het concept van “de rookvrije generatie” ontwikkeld, met als doel dat kinderen, geboren vanaf 2017 rookvrij zouden kunnen opgroeien en niet meer verleid worden om te gaan roken (<https://rookvrijegeneratie.nl/>). Vanwege de positieve inzet van dit concept, waarbij het rookvrij blijven van kinderen als uitgangspunt wordt genomen en niet het bekritisieren van de roker werd het initiatief in de maatschappij, maar later ook in de politiek middels het Preventieakkoord in 2019 breed omarmd. De omgeving van kinderen wordt in toenemende mate rookvrij gemaakt, waaronder speeltuinen, kinderopvang, kinderboerderijen, scholen, sportclubs en ziekenhuizen. Vanuit de politiek werd ingezet op merkloze pakjes, accijnsverhoging en gratis stoppen met roken zorg naast massamediale campagnes en vermindering van verkooppunten. Veel artsen hebben bijgedragen aan de verwezenlijking van de rookvrije generatie. (www.artsenslaanalarm.nl)

Taskforce RookvrijeStart

Veel vrouwen stoppen met roken als ze zwanger zijn. Van de zwangeren in Nederland rookte in 2019 ongeveer 7%, waarvan 16 % bij laagopgeleiden. Helaas gaat meer dan de helft van de vrouwen die gestopt zijn voor de zwangerschap weer roken na de bevalling. In 2016 werd de Taskforce Rookvrije Start opgericht, een samenwerkingsverband tussen 9 beroepsgroepen (gynaecologen, verloskundigen, kraamzorg, jeugdartsen en jeugdverpleegkundigen, kinderartsen, huisartsen, verslavingsartsen en SMR (stoppen met roken) coaches). Het doel van de Taskforce is dat meer (aanstaande) ouders stoppen met roken en rookvrij blijven. De Taskforce bevordert multidisciplinaire zorg, agendeert het

onderwerp en verbetert kennis van professionals en publiek.

<https://rookvrijestart.rokeninfo.nl/>

Stoppen met roken en de rol van de kinderarts

Als kinderarts kan je een belangrijke rol hebben bij het stoppen met roken van zowel de ouders als de jongere zelf. Uit onderzoek blijkt namelijk dat een van de belangrijkste redenen voor iemand om te stoppen met roken het advies van een zorgverlener is.

Als een ouder of een jongere aangeeft te willen stoppen met roken dan zijn er verschillende opties:

1. verwijzen naar de website van het Trimbos (ikstopnu.nl) met informatie over diverse mogelijkheden om te stoppen.
2. de (a.s.) ouder aanmelden bij Rookvrije Ouders: een bewezen effectieve ondersteuning bij het stoppen met roken middels telefonische coaching. Stoppen-met-roken coaches nemen binnen één week telefonisch contact op met ouders. Ouders kunnen zichzelf aanmelden of de professional kan de ouder aanmelden, beiden op www.ikstopnu.nl/rookvrijeouders/
3. verwijzing naar de huisarts voor begeleiding (vaak via de praktijkondersteuner)
4. Voor jongeren is er meer informatie op <https://jongeren.rokeninfo.nl/themas/stoppen>, bv de 10 voordelen van het stoppen met roken en de app stopstone (<https://www.stopstone.nl>).

Kader met stappen motiverende gespreksvoering

1. Mag ik met u praten over het roken?
2. Waarom rookt u?
3. Denkt u weleens aan stoppen met roken? Hoe groot is de motivatie op een schaal van 0-10? Waarom zou u willen stoppen?
4. Hoe groot is u vertrouwen dat het stoppen met roken gaat lukken? Op een schaal van 0-10?
5. Geef informatie over stoppen met roken en verwijs eventueel

(<https://wandadekanter.nl/2014/05/28/mini-college-rookstop-voor-de-tandarts/>)

Literatuur

Trimbos:

Kerncijfers roken 2019 :

<https://www.trimbos.nl/docs/452115a7-4a93-4bd4-877a-ae4a7a4d1257.pdf>

Meeroken feiten en cijfers 2016 :

<https://www.trimbos.nl/docs/0fd2537b-3d4a-444a-be28-0f8b8cdc6302.pdf>

<https://www.trimbos.nl/docs/8081bdca-2ff7-4b5d-98df-a961a3888fa8.pdf> Nationale drugmonitor 2018

Kinderen en roken: een aantal feiten op een rij 2017 :

<https://www.trimbos.nl/docs/cd97d930-6f39-41ca-9923-c02a6e17982e.pdf>

Factsheet elektronische sigaretten 2020

<https://www.trimbos.nl/aanbod/webwinkel/product/af1765-factsheet-elektronische-sigaretten>

Huib Mansvelder; Een verslaafd brein heb je voor altijd.

<https://www.dejongeakademie.nl/shared/resources/documents/HuibMansvelder.pdf>

De gezondheidseffecten van roken Groei van kennis leidt tot steeds grimmiger beeld

Johan P. Mackenbach, Ronald A.M. Damhuis en Jasper V. Been NTVG 2017

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32943247/> Eline Meijer Lacking willpower? A latent class analysis of healthcare providers' perceptions of smokers' responsibility for smoking

Hoofdstuk 49

LONGEMBOLIE BIJ KINDEREN

Albertine Donker, Liesbeth Duijts, Heleen van Ommen

Inleiding

Een longembolie ontstaat door migratie van trombi naar de pulmonale circulatie, waardoor occlusie van bloedvaten optreedt, met als gevolg een ventilatie-perfusie mismatch in de long(en) en een toename van dode ruimte ventilatie. Naast veneuze trombi, vaak afkomstig uit de venen van de onderste extremiteit, kunnen vet, lucht en vruchtwater ook tot pulmonale emboli leiden. In dit hoofdstuk beperken we ons tot de veneuze longembolie.

Longembolie bij kinderen is zeldzaam. De incidentie van diep veneuze trombose en longembolie samen bedraagt ongeveer 1 op 100.000 kinderen, bij volwassenen ligt dit getal 100 maal hoger. Overigens vertoont de incidentie van diep veneuze trombose en longembolie op de kinderleeftijd de laatste jaren een stijgende trend, o.a. als gevolg van een verbeterde kwaliteit van de medische zorg, waardoor kinderen met ernstige chronische onderliggende aandoeningen langer overleven. Dergelijke kinderen hebben een grotere kans op het ontwikkelen van een diep veneuze trombose of longembolie door de onderliggende aandoening zelf of door de medische behandeling waarbij met name het plaatsen van een centraal veneuze catheter de grootste risicofactor is. De overige risicofactoren zijn weergegeven in Tabel 49-1.

Tabel 49-1. Risicofactoren voor het ontwikkelen van een diep veneuze trombose of longembolie op de kinderleeftijd

Centraal veneuze catheter in situ, met name bij gebruik van totale parenterale voeding
Pediatrie intensive care unit opname; sepsis, hypovolemie, diffuse intravasale stolling
Oncologische aandoeningen, zoals acute lymfatische leukemie
Aangeboren hartafwijkingen en longvatafwijkingen
Trauma
Immobiliteit, zoals na operatie
Nierziekten, met name nefrotisch syndroom
Systemische lupus erythematoses (SLE)

Antifosfolipiden syndroom

Sikkelcelziekte

Medicatie; orale anticonceptiva, L-asparaginase

Genetische trombofiliefactoren

- Verhoogde pro-coagulante factoren: protrombine (II) G20210A mutatie, verhoogd FVIII gehalte
- Verlaagde intrinsieke anti-coagulante factoren: deficiënties van anti-trombine (AT), proteïne S, proteïne C
- Resistentie voor intrinsieke anti-coagulante factoren: Factor V Leiden mutatie/geactiveerd proteïne C (APC) resistentie

Klinische presentatie

De klinische signalen van een longembolie op de kinderleeftijd zijn specifiek zoals kortademigheid, verminderde inspanningstolerantie, pijn op de borst bij de ademhaling en een verlaagde zuurstof-saturatie bij pols-oxymetrie. De symptomen kunnen variëren van mild tot ernstig. Ongeveer de helft van de kinderen met een longembolie heeft klinisch aanwijzingen voor een diep veneuze trombose in een extremiteit, met de daarbij behorende klachten van pijn en zwelling op de plek van de trombose. Het is belangrijk om te realiseren dat de symptomatologie van een longembolie gemaskeerd kan worden door onderliggende aandoeningen. Zo kan een longembolie bij een ernstig ziek kind op de pediatrie intensive care unit zich bijvoorbeeld presenteren met het niet kunnen *weanen* van de beademing. De diagnose van een longembolie vraagt dan ook een hoge mate van alertheid van de clinicus, zodat tijdig een adequate behandeling ingezet kan worden.

Diagnose

Bij neonaten en kinderen is er weinig onderzoek gedaan naar de beste diagnostische methode om diep veneuze trombose of longembolie aan te tonen. Bij volwassenen worden klinische beslisregels gebruikt in combinatie met een D-dimeer test om de vooraf-kans op een diep veneuze trombose of longembolie te bepalen en om een longembolie uit te sluiten bij een negatieve D-Dimeer testuitslag. Dergelijke beslisregels zijn niet beschikbaar voor kinderen. Verder hebben veel kinderen die *at risk* zijn voor een longembolie een onderliggende aandoening die gepaard gaat met inflammatie en daardoor een verhoogd D-dimeer gehalte. Daarnaast blijkt 15 % van de kinderen met een radiologisch bewezen longembolie normale, niet verhoogde D-dimeren in het bloed te hebben. Vanwege het ontbreken van klinische beslisregels bij kinderen en de beperkte specificiteit en sensitiviteit

van de D-dimeer test op de kinderleeftijd, is het gebruik van deze test van beperkte waarde bij de diagnose van longembolie bij een kind.

De laatste jaren is het duidelijk geworden dat bij kinderen de CT scan met contrast de belangrijkste diagnostische test is voor het detecteren van een longembolie. Naast embolieën kan een CT ook andere aandoeningen in de thorax diagnosticeren of uitsluiten. Het is een snelle techniek waardoor het een groot voordeel heeft bij ernstig zieke patiënten. Door technische verbeteringen is de stralenbelasting afgenomen en nagenoeg gelijk aan die van een ventilatie-perfusie scan. De ventilatie–perfusie scan is minder sensitief, maar een goed en veilig alternatief, dat reproduceerbaar en eenvoudig is uit te voeren, zelfs bij zuigelingen. Een ventilatie-perfusiescan is daarom een goede optie als het toedienen van contrast is gecontra-indiceerd, bijvoorbeeld bij een contrast-allergie of een nierinsufficiëntie. De scans worden radiologisch beoordeeld aan de hand van in volwassenen opgestelde criteria. Een pulmonale contrast versterkte magnetische resonantie angiografie (CE-MRA) zou ook een alternatief kunnen zijn. Deze manier van beeldvorming wordt uitgevoerd zonder straling en het is mogelijk om ook naar de centrale venen te kijken van de bovenste lichaamshelft bij kinderen met een centraal veneuze catheter. Dit onderzoek is ook geschikt voor kinderen met jodiumhoudende contrastallergieën. Echter, nadelen van deze test zijn het grote aantal non diagnostische scans (30%), de lange onderzoekstijd, het moeizaam monitoren van ernstig zieke kinderen in de MRI en de matige beschikbaarheid. Bij kleine kinderen is ook algehele anesthesie of procedurele sedatie noodzakelijk. Een CE-MRA zou daarom geschikt zijn voor patiënten met contra-indicaties voor CTA en V/P scans en alleen in centra waar CE-MRA routinematig wordt uitgevoerd op een hoog kwaliteitsniveau.

Behandeling en verder beleid

Het is belangrijk om snel na de diagnose longembolie te starten met behandeling om ernstige morbiditeit of zelfs mortaliteit te voorkomen. Indien een CT scan niet meteen beschikbaar is, start men bij een sterke verdenking op een longembolie de behandeling alvorens de diagnose longembolie rond is. De hoeksteen van de behandeling bestaat uit antistolling. Welke antistollingstherapie gegeven wordt en hoe lang, hangt af van de individuele situatie van de patiënt. Het advies is dan ook om altijd een kinderhematoloog en op indicatie een kinderlongarts te betrekken bij de behandeling van een longembolie op de kinderleeftijd.

Hemodynamisch stabiel kind of jongere met longembolie. Bij hemodynamisch stabiele patiënten is het advies om te starten met een Low Molecular Weight Heparin (LMWH). De

dosering van de LMWH wordt bij jonge kinderen en instabiele patiënten bepaald op geleide van de anti Xa spiegels. Bij stabiele adolescenten met een goede nierfunctie is controle van de anti Xa spiegel niet nodig, in navolging van het beleid bij volwassenen. De heparine dient in ieder geval 5 dagen gegeven te worden. Voor de initiële behandeling kan bij klinische patiënten i.p.v. voor een LMWH ook gekozen worden voor ongefractioneerde intraveneuze heparine (UFH). Dit kan voordelig zijn bij een ernstig zieke, instabiele patiënt of een patiënt die mogelijk op korte termijn een ingreep moet ondergaan. De reden hiervan is dat een UFH sneller gecoupeerd kan worden dan een LMWH.

Follow-up therapie kan bestaan uit vitamine K antagonisten (VKA) of een Direct Oral Anti Coagulant (DOAC). Een VKA kan tegelijkertijd met LMWH gestart worden. Als de INR tweemaal goed is (streefwaarde INR i.h.a. tussen 2 en 3) wordt de LMWH gestaakt. Bij kinderen is aangetoond dat een LMWH gevolgd door een DOAC (rivaroxaban of dabigatran) even effectief en veilig is voor de behandeling van een longembolie als de combinatie van initieel heparine gevolgd door een VKA. Een belangrijk nadeel van het gebruik van DOAC's bij vrouwen is de toename van zowel intensiteit als duur van menstrueel bloedverlies in vergelijking met VKA's. Momenteel loopt er een studie in Nederland naar verschillende behandelopties van hevig menstrueel bloedverlies bij DOACs zoals toevoegen van tranexaminezuur of switch naar een andere soort DOAC omdat de mate van menorrhagie verschilt per soort FX remmer.

Voor de doseringen van bovengenoemde antistollingsmiddelen bij kinderen verwijzen we naar het kinderformularium, www.kinderformularium.nl. Voor een overzicht van de medicamenteuze behandeling van een longembolie zie Tabel 49-2.

Tabel 49-2. Antistollingsmedicatie voor de behandeling van een longembolie op de kinderleeftijd*

Antistollingmedicatie	Toedieningswijze	Voorbeelden	Werkingsmechanisme	Inzet tijdens behandeling
Low Molecular Weight Heparin (LMWH)	Subcutaan	Dalteparine Nadroparine	Versterken neutralisering van m.n. FXa doorbinding aan AT	Start behandeling longembolie, in ieder geval 5 dagen ofwel LMWH ofwel UFH. Staken als vervolgbehandeling zoals een VKA of een DOAC (adequaat) is gesteld.
Ongefractioneerde heparine (UFH)	Intraveneus		Versterken neutraliseren van FXa en FIIa doorbinding aan AT	Start behandeling longembolie van klinische, zieke patiënt, in ieder geval 5 dagen LMWH of UFH. Staken als vervolgbehandeling zoals een VKA of een DOAC (adequaat) is ingesteld.
Vitamine K antagonist (VKA)	Oraal	Acenocoumarol Fenprocoumon	Remming synthese Vitamine K afhankelijke factoren (FII, FVII, FIX, FX) door de lever	Tegelijkertijd opstarten met LMWH of UFH. LMWH of UFH pas staken na tenminste 5 dagen en als streefwaarde INR bereikt is. Duur behandeling afstemmen met kinderhematoloog
Direct Anti Coagulant (DOAC)	Oraal	Rivaroxaban Dabigatran	Directe remming FIIa (dabigatran) of FXa (rivaroxaban)	Start na 5 dagen behandeling met ofwel UFH ofwel LMWH Duur behandeling afstemmen met kinderhematoloog
Trombolytica	Intraveneus	Alteplase Urokinase	Stimuleren omzetten plasminogeen in plasmine waardoor natuurlijke afbraak van stolsels wordt gestimuleerd	Alleen te geven bij levensbedreigende longembolie, altijd in overleg met kinderhematoloog

*Zie paragraaf Behandeling en Beleid voor overwegingen en uitleg

Hemodynamisch instabiel kind of jongere met longembolie. Bij hemodynamisch instabiele patiënten dient trombolysie overwogen te worden. Gezien de kans op ernstige bloedingen bij het gebruik van trombolysie is dit alleen geïndiceerd bij een longembolie in een levensbedreigende situatie, binnen een kinder intensive care setting (bijvoorbeeld in geval van ernstige hypotensie/shock).

Uitgebreide longembolie. Om de ernst van de longembolie in te schatten, kan bij adolescenten gebruik gemaakt worden van de simplified *Pulmonary Embolism Score Index (sPESI)*. (Zie hiervoor Richtlijn Diagnostiek en behandeling van veneuze trombo-embolische complicaties bij neonaten en kinderen tot 18 jaar, www.kindertrombose.nl)

Bij een uitgebreide longembolie kan overbelasting van de rechterventrikel van het hart ontstaan. Bij ernstige klachten is het daarom geïndiceerd de kindercardioloog in consult te vragen om de hartfunctie middels een echocardiogram te beoordelen. Ook moet overwogen worden om bloedonderzoek in te zetten naar cardiale enzymen en B-type natriuretisch peptide (BNP).

Uitgelokte longembolie door bekende risicofactor versus idiopatische longembolie. Bij een longembolie die (deels) verklaard kan worden door een risicofactor die tijdelijk is (bijvoorbeeld immobilisatie) of een risicofactor die geëlimineerd kan worden (bijvoorbeeld orale anticonceptie gebruik), is het advies gedurende 3 maanden antistolling te geven. Bij kinderen met een idiopatische longembolie (longembolie waarbij geen luxerende factor kan worden gevonden) adviseert men in de nieuwe ASH richtlijn om gedurende 6 tot 12 maanden of voor onbepaalde tijd te behandelen met antistolling in overleg met de patiënt en ouders. Hierbij wordt een afweging gemaakt tussen het bloedingsrisico, het verlagen van het recidief trombose- en tromboemboliserisico met een verlengde antitrombotische behandeling en de kwaliteit van leven. Bij een recidief diep veneuze trombose of longembolie is er een indicatie voor antistolling voor onbepaalde tijd.

Trombofilieonderzoek. Genetische trombofiliefactoren (zie Tabel 49-1) kunnen bijdragen aan het ontstaan van een longembolie bij kinderen. Echter, meer dan 70% van de kinderen met een trombose bij wie er sprake is van een genetische trombofiliefactor heeft daarnaast nog minstens 1 klinische risicofactor. Het verdient aanbeveling om de beslissing om wel of geen onderzoek in te zetten naar congenitale protrombotische risicofactoren te nemen in overleg met een kinderhematoloog.

Het is belangrijk te realiseren dat de uitkomst van een dergelijk aanvullend onderzoek geen invloed heeft op de initiële behandeling van de longembolie en ook niet op het beleid rondom secundaire profylaxe bij risicoverhogende momenten met betrekking tot de kans op

trombose, zoals chirurgie en immobiliteit. Alle kinderen met een diep veneuze trombose of longembolie in de voorgeschiedenis komen hier namelijk voor in aanmerking, ongeacht de aanwezigheid of afwezigheid van 1 of meerdere genetische trombofilie factoren. Trombofilie onderzoek kan o.a. nuttig zijn voor het identificeren van vrouwelijke familieleden met een verhoogd risico op trombose, zodat zij weloverwogen beslissingen kunnen nemen over het gebruik van anticonceptie en over het antitrombotisch beleid rondom een zwangerschap.

Informatie aan patiënten

Voor ouders en kinderen biedt de cyberpoli goede voorlichting over het ontstaan van trombose in het algemeen, en over de risicofactoren en behandeling. Ook geeft het ervaringen van patiënten weer (www.cyberpoli.nl/trombose).

Literatuur

Monacle P et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and prevention of thrombosis, 9th edition. American College of Chest Physicians Evidence Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141 (2 Suppl): e737S-e801S.

Monacle P et al. American Society of Hematology 2018, Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism, Blood Advances 2018;2(22):3292-316.

Rajpurkar M et al. Pulmonary embolism and *in situ* pulmonary artery thrombosis in Paediatrics. A systematic review. Thromb Haemost 2017; 117: 1199–1207

Male C et al. Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2020;7(1):e18-e2

Hoofdstuk 50

INHALATIETRAUMA

Monique Slaats, Vanessa Valk

Inleiding

Inhalatietrauma is het gevolg van blootstelling van de long aan hitte, rook of chemicaliën in verschillende vormen zoals gas, stoom of damp. Inhalatie van rook bij een brand is het meest voorkomende inhalatietrauma. De ernst van luchtwegletsel hangt af van de soort verbrande materialen en de producten van (onvolledige) verbranding. Slachtoffers die vastzitten in gesloten ruimtes hebben meer kans op ernstig letsel.

Een multicenter review uit 2007, evalueerde 850 kinderen (gemiddeld 8 jaar oud) met inhalatietrauma uit 4 ziekenhuizen uit de Verenigde Staten. De mortaliteit lag op 16% waarbij de doodsoorzaak voornamelijk te wijten was aan pulmonaire disfunctie en sepsis. Daarnaast steeg de mortaliteit met 25-50% bij de kinderen die meer dan een week behoefte hadden aan beademing. Er zijn geen vergelijkbare studies beschreven uit Nederland.

In dit hoofdstuk wordt de pathofysiologie, kliniek, diagnostiek en behandeling beschreven van inhalatietrauma door thermisch letsel, koolmonoxide (CO) - en cyanide vergiftiging.

Pathofysiologie

Mechanisme bij een brand. Bij brand is er altijd rook dus ook inademing van rook of andere verbrande gasproducten. Inhalatietrauma bij een brand veroorzaakt 3 soorten van letsels (samengevat in Tabel 50-1).

- 1. Directe thermische schade.** Wanneer rook wordt ingeademd, wordt het grootste deel van de hitte al verspreid in de bovenste luchtwegen. De meeste hitte van de geïnhaleerde stoffen is verdwenen bij het bereiken van de carina. Daardoor zijn de initiële thermische verwondingen en mucosale laesies hoofdzakelijk te vinden boven de supraglottis.
- 2. Directe ontstekingsreactie of irritatie in de onderste luchtwegen.** Rook is een samenvoegsel van kleine zichtbare deeltjes in de hete lucht en giftige gassen. Grote deeltjes worden bij inhalatie uitgefilterd door de hoge luchtweg maar giftige gassen en bepaalde irriterende stoffen (deeltjes 5-10 µm of minder) kunnen de centrale en

perifere luchtweg bereiken. Een variëteit van irriterende stoffen worden gevormd afhankelijk van het verbrande materiaal (zie Tabel 50-2).

Tabel 50-1. Classificatie van inhalatietrauma.

NIVEAU	MECHANISME	KLINISCHE CONSEQUENTIE
Bovenste luchtwegen	Thermische schade	Luchtwegedeem en obstructie
Onderste luchtwegen of longparenchym	Irritatie van de luchtwegen	Ontstaan van fibrine waardoor obstructie van de luchtwegen Inflammatie Bronchospasme Atelectase Ventilatie/perfusie mismatch
Systemische cellulaire disfunctie door CO en cyanide	Asfyxie en hypoxie	Lactaat acidose Schade aan centraal zenuwstelsel en cardiovasculair systeem

Tabel 50-2. Variëteit van verstikkende gassen/irriterende stoffen

Irriterende stoffen	Gevormd bij de verbranding van een bepaald materiaal of een ander mechanisme:
Stikstofmonoxide (NO) of sulfiet dioxide	Kleurloos gas dat ontstaat bij allerlei verbrandingsprocessen.
Aldehyde	Meubilair of katoenen materiaal
Acroleïne	Sigarettenrook en uitlaatgassen
Polyethyleen	Plastic en kunststof
Polyvinylchloride (pvc)	Plastic

Daarnaast ontstaat er ook roet door onvoldoende verbranding van koolstofhoudende stoffen. Roet en irriterende stoffen kunnen overal neerslaan in de luchtwegen wat kan lijden tot inflammatie en oedeem waarbij luchtwegobstructie en bronchospasme ontstaan. De meest voorkomende irriterende stoffen zijn stikstofmonoxide (NO) en sulfiet dioxide. Zij vormen samen met alveolaire macrofagen en longepitheelcellen corrosieve zuren waarbij er verschillende cascades in gang worden gezet. Er ontstaat een verhoogde bronchiale

bloedstroom met weefselschade door de zuren, waardoor er een verhoogde pulmonaire vasculaire doorlaatbaarheid aanwezig is en uiteindelijk longoedeem en dus luchtwegobstructie met diffusie beperking en ventilatie/perfusie mismatch. NO geeft dan juist weer bronchiale vasodilatatie met ook ventilatie/perfusie mismatch.

- 3. Systemisch inhalatieletsel waarbij asfyxie en hypoxie.** De meest voorkomende verstikkende stoffen zijn CO en cyanide omdat deze altijd ontstaan bij een brand. Onvolledige verbranding van hout geeft CO en cyanide ontstaat door verbranding van plastic, nylon en synthetische wol.

Mechanisme bij CO-intoxicatie. CO is een kleur- en geurloos gas dat vrijkomt bij de onvolledige verbranding van koolstof. CO-intoxicatie kan ontstaan bij een brand, maar ook bij blootstelling aan verhoogde CO-waarden in gebouwen met onvoldoende ventilatie of slecht werkende verwarmingsinstallaties. Het diffundeert snel door het alveolocapillaire membraan en bindt zich aan hemoglobine (Hb) op de bindingsplaats van zuurstof (O₂). De affiniteit is 200-250 keer verhoogd in vergelijking met O₂. Binding van CO aan Hb resulteert in een reductie van het O₂-transporterend vermogen van Hb en daarnaast ook een verschuiving van de O₂-dissociatiecurve naar links. Door deze verschuiving wordt de afgifte van O₂ aan de weefsels belemmerd. Verder bindt CO zich aan hemoproteïnen zoals cytochroom c-oxidase, dat een essentiële rol speelt bij het mitochondriale elektronentransport. Als CO zich aan het cytochroom c-oxidase bindt, komt de energievoorziening van de cel in gevaar. Met name de hersenen zijn gevoelig voor CO vergiftiging vanwege hypoxie.

Mechanisme bij cyanide vergiftiging. Cyanide is een gas of vloeistof en ook kleurloos. Het komt vrij bij verbranding van synthetische materialen maar zit ook in sigarettenrook en kan vrijkomen bij bepaalde huishoudelijke schoonmaakmiddelen, pesticiden en in de industrie. Cyanide remt de afgifte van haemgebonden zuurstof aan de weefsels. Daarnaast remt het de oxidatieve fosforylering (en dus de vorming van ATP) en er volgt een anaerobe lactaat productie.

Risicofactoren voor ernstig beloop. Zoals in de inleiding werd beschreven stijgt de mortaliteit bij een langdurig beloop aan de beademing. Een andere risicofactor zijn kinderen met een leeftijd onder de 4 jaar. Zij hebben meer kans op overlijden. Dit is te verklaren door verschil in anatomie en pathofysiologie. De luchtwegen hebben een kleinere diameter waarbij bij het ontstaan van oedeem door inflammatie er een exponentiële luchtwegvernauwing wordt veroorzaakt, wat meer kans geeft op luchtwegobstructie en moeilijkheden bij intubatie.

Een laatste risicofactor is obesitas omdat er een grotere kans is op een langere noodzaak aan de beademing. Dit doordat er vaak een onderliggende restrictieve longfunctie is.

Klinische kenmerken

Thermisch inhalatieletsel kan door snel ontstaan van oedeem leiden tot levensgevaarlijke bovenste luchtwegobstructie. Hier dient aan gedacht te worden bij uitgebreide brandwonden van het aangezicht, of als het kind langdurig is blootgesteld aan hete dampen. Aanwijzingen voor thermisch inhalatieletsel zijn roet, roodheid en/of zwelling in de oropharynx. Het kind kan hees zijn, moeite hebben met slikken, en er kan, in een laat stadium, een inspiratoire stridor te horen zijn. Thermisch inhalatieletsel zorgt zelden voor afwijkingen voorbij de stembanden. Wanneer er door acute inflammatie bronchoconstrictie ontstaat in de lagere luchtwegen, wordt er bij auscultatie voornamelijk een piepend expirium gehoord. Bij systemische inhalatieletsel kan het kind dyspnoeïsch zijn waarbij hypoxie en asfyxie uiteindelijk lijden tot agitatie en veranderingen in het bewustzijn, insulten, hemodynamische veranderingen en uiteindelijk zelfs overlijden. Klachten ontstaan vaak snel, progressie van longschade komt voor in de eerste 48 uur.

Diagnostiek

Inhalatietrauma bij brand. Het kind met mogelijk inhalatieletsel wordt opgevangen en beoordeeld volgens de ABCDE methodiek. Anamnese in combinatie met klinische kenmerken zijn de eerste diagnostische gegevens die kunnen wijzen op inhalatietrauma. Het gebruik van een laryngoscoop kan snel meer informatie geven over zwelling van de bovenste luchtweg tot aan de stembanden. Als het kind gestabiliseerd is, wordt een flexibele bronchoscopie geadviseerd om de ernst van de afwijkingen te classificeren (Tabel 50-3). Deze classificatie is gebaseerd op de verkorte letselscore voor inhalatietrauma (AIS). De inschatting van de ernst van de afwijkingen kan door vasoconstrictie en hypovolemie beïnvloed worden. De bronchoscopie kan tevens ook therapeutisch zijn voor verwijdering van materiaal uit de luchtwegen.

Niet invasieve technieken om de ernst van het letsel te beoordelen zijn een CT scan (groundglass afwijkingen) of ventilatie-perfusie scan (mismatch). Echter is de bepaling van de graad van het inhalatietrauma lastiger te bepalen met deze technieken en is een ventilatie-perfusie scan zeer tijdrovend en niet altijd beschikbaar. Er is geen plaats voor een conventionele thoraxfoto in de eerste opvang aangezien inhalatietrauma van de onderste luchtwegen zich vooral ontwikkelt tussen 24-48 uur.

Tabel 50-3. Gradatie inhalatietrauma bepaald met de bronchoscopie (AIS score).

Graad 0 (geen letsel)	Geen roet, roodheid, oedeem, overproductie van mucus of obstructie
Graad 1 (mild)	Minimale roodheid en/of depositie van roet in proximale of distale bronchi
Graad 2 (matig)	Matige roodheid, depositie van roet, overproductie van mucus, met of zonder obstructie van bronchiën
Graad 3 (ernstig)	Ernstige inflammatie, oedeem met een kwetsbare bronchuswand. Overvloedig veel roet met mucus en bronchiale obstructie.
Graad 4 (zeer ernstig)	Ernstig oedeem, ulceraties, necrose en ernstige endoluminale schade.

CO-intoxicatie. De diagnose van CO-intoxicatie hangt af van de combinatie van de anamnese, klinische kenmerken en een verhoogd HbCO-percentage in het arteriële bloedgas. Het meten van dit percentage heeft geen toegevoegde waarde meer indien de blootstelling meer dan 24 uur geleden plaats heeft gevonden. Ook bij neonaten is het meten van het HbCO-percentage niet betrouwbaar, doordat het foetaal hemoglobine (HbF) kan zorgen voor een verhoogd HbCO. Neonaten zijn daarentegen bijzonder kwetsbaar voor CO omdat het HbF de zuurstof-dissociatiecurve naar links verschuift en afgifte van zuurstof aan weefsel daardoor belemmert. Het gebruik van de saturatiemeter bij een CO-intoxicatie is onbetrouwbaar, omdat deze geen onderscheid maakt tussen HbCO en O₂Hb. Bij aanwijzingen voor CO-intoxicatie dienen dus altijd arteriële bloedgaswaarden bepaald te worden om de juiste saturatie te meten.

Symptomen zijn niet direct gecorreleerd aan de gemeten hoogte van het percentage HbCO in het bloedgas maar treden meestal op bij een HbCO boven de 10%. Er zijn verschillende gradaties van intoxicatie waarbij tot 20% milde, 20-40% matige en >40% een ernstige intoxicatie is.

Cyanide vergiftiging. De uitademingslucht van een patiënt met een cyanide intoxicatie heeft een heel kenmerkende bittere amandelgeur. De waarde kan bepaald worden in het bloed, maar de bepaling van een cyanidespiegel duurt lang en kan niet in ieder laboratorium uitgevoerd worden. Het stellen van de diagnose is daarom gebaseerd op de klinische kenmerken in combinatie met de anamnese. Aan een cyanide vergiftiging moet in ieder geval gedacht worden bij een kind dat (langdurig) in een gebouw is geweest waar brand is,

een verlaagd bewustzijn heeft, hemodynamisch instabiel en een metabole acidose heeft met (sterk) verhoogd lactaat (>8 mmol/L) en verhoogde aniongap. CO en cyanide vergiftiging komen vaak gelijktijdig voor. Een kind met CO vergiftiging herstelt wanneer behandeld wordt met 100% zuurstof, bij een cyanide vergiftiging blijft het kind instabiel.

Therapie

Opvang en behandeling van een kind met inhalatietrauma vindt plaats volgens de ABCDE-methode. Er wordt altijd zuurstof via een non-rebreathing masker toegediend (15L/min, FiO₂ 100%).

Inhalatietrauma door een brand. Bij een verminderd bewustzijn, aanwijzingen voor zwelling van de bovenste luchtwegen of een slechte oxygenatie en ventilatie is vroege intubatie geïndiceerd.

CO-intoxicatie. Het toedienen van 100% zuurstof is altijd geïndiceerd bij een verdenking op CO-vergiftiging. Het verkort de halfwaardetijd van HbCO van 4 uur naar 40-60 minuten. Als het kind een HbCO heeft in het arteriële bloedgas van >10% wordt een behandeling van tenminste 8 uur aangeraden met 100% zuurstof. De behandeling kan gestopt worden als het kind klachtenvrij is en het HbCO genormaliseerd is. Bij kinderen jonger dan 28 dagen is de affiniteit van HbF voor CO hoger, waardoor de behandeling van neonaten altijd in overleg met een neonatoloog moet gebeuren. Bij ernstige CO-intoxicaties kan hyperbare zuurstoftherapie overwogen worden.

Cyanide vergiftiging. Cyanidevergiftiging kan zeer snel en ernstig verlopen. De halfwaardetijd is ongeveer 1 uur. Bij een klinische verdenking op een cyanide intoxicatie wordt, naast ondersteunende behandelingen zoals het geven van 100% zuurstof en het corrigeren van de acidose met natriumbicarbonaat, zo snel mogelijk Cyanokit toegediend (de dosering is voor kinderen 70 mg per kg lichaamsgewicht, maximaal 5 gr, in 15 minuten. Dit kan eventueel herhaald worden). Het hoofdbestanddeel van Cyanokit is hydroxycobalamine, dat zich bindt met cyanide en het ongevaarlijke cyanocobalamine vormt dat door de urine wordt uitgescheiden. Als na twee giften Cyanokit het kind instabiel blijft, kan natriumthiosulfaat toegediend worden dat zorgt voor een conversie van cyanide tot het minder schadelijke thiocynaat (de dosering voor kinderen is 1,6 ml per kilogram lichaamsgewicht).

Prognose

Het herstel van de longen na inhalatietrauma van een brand duurt maanden. Als er geen tracheacanule is geplaatst, heeft inhalatietrauma geen verschil in effect op de morbiditeit in vergelijking met kinderen met alleen brandwonden. Lange termijn follow-up is wel noodzakelijk bij kinderen met een ernstig tot zeer ernstig inhalatietrauma.

De prognose van een CO-intoxicatie wordt bepaald door snelheid van herkenning en behandeling en door de klinische conditie bij opname (met name het bewustzijn is dan van belang).

Een chronische vergiftiging met cyanide heeft doorgaans een iets betere prognose dan wanneer sprake is van acute cyanidevergiftiging.

Conclusie

Bij inhalatietrauma bij kinderen is er behoefte aan een ervaren, multidisciplinair team voor het behalen van optimale resultaten. De keuze van behandeling hangt af van de leeftijd, de oorzaak van het inhalatietrauma en de duur van blootstelling. Vroege diagnose van inhalatietrauma en starten van behandeling kan ernstige complicaties voorkomen.

Literatuur

- Galeiras R, Seoane-Quiroga L, Pértega-Díaz S. Prevalence and prognostic impact of inhalation injury among burn patients: A systematic review and meta-analysis. *J Trauma Acute Care Surg.* 2020 Feb;88(2):330-344.
- Mercel A, Tsihlis ND, Maile R, Kibbe MR. Emerging therapies for smoke inhalation injury: a review. *J Transl Med.* 2020; 18: 141.
- Sen S. Pediatric inhalation injury. *Burns & Trauma.* 2017;5:31.
- Shubert J, Sharma S. Inhalation injury. *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. PMID: 30020633 Bookshelf ID: NBK513261*
- Jones SW, Williams FN, Cairns BA, Cartotto R. Inhalation injury: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Clin Plast Surg.* 2017;44(3):505-511.
- Deutsch CJ, Tan A, Smailes S, Dziewulski P. The diagnosis and management of inhalation injury. *Burns.* 2018 Aug;44(5):1040-1051.
- Cowl CT. Assessment and treatment of toxic inhalations. *Curr Opin Pulm Med.* 2019 Mar;25(2):211-216.f
- ATLS Advanced Trauma Life Support 10th Edition Student Course Manual, 2018

Hoofdstuk 51

INHALATIETHERAPIE

Anne M. Akkerman-Nijland en Hettie M. Janssens

Inleiding

Inhalatietherapie speelt een belangrijke rol bij de behandeling van longziekten. Toediening van medicatie via inhalatie is een effectieve manier om met relatief lage dosis een snelle werking te bereiken met minimale systemische beschikbaarheid. De belangrijkste onderbouwde indicaties voor inhalatietherapie op de kinderleeftijd zijn astma en cystic fibrosis. Ook bij BPD/CLD, bronchiolitis, pseudocoup en gestoorde mucociliaire klaring zoals bij neuromusculaire aandoeningen of bij primaire ciliaire dyskinesie wordt inhalatietherapie toegepast. Voor de keuze van de medicatie en de indicaties verwijzen we naar betreffende hoofdstukken. In dit hoofdstuk zullen enkele basisprincipes van inhalatietherapie en de verschillende toedieningsvormen met de beweegredenen voor de keuze worden besproken.

Basisprincipes

Bij inhalatietherapie wordt medicatie in de vorm van een aërosol toegediend aan de longen. De kans dat inhalatiemedicatie in de longen terecht komt hangt af van de eigenschappen van de aërosoldeeltjes, zoals grootte, dichtheid en vorm, maar ook van de anatomie van de luchtwegen en het ademhalingspatroon. Bij de meeste indicaties is het doel om de medicatie zo diep mogelijk in de perifere luchtwegen te laten doordringen. Zware/grote deeltjes of deeltjes met hoge snelheid zullen sneller in de bovenste en centrale luchtwegen terechtkomen; kleinere deeltjes hebben een grotere waarschijnlijkheid om de perifere luchtwegen te bereiken. Bij kleine of vernauwde luchtwegen door inflammatie of obstructie door mucus zullen deeltjes sneller neerslaan in de centrale luchtwegen. Maar niet alleen de grootte van de deeltjes is van belang. Met een diepe langzame inhalatie kunnen ook grotere deeltjes in de perifere luchtwegen terechtkomen. Optimale perifere depositie wordt bereikt door gebruik te maken van kleine deeltjes, en langzame inspiratoire flow indien mogelijk. Mass Median Aerodynamic Diameter (MMAD) is een veelgebruikte manier om deeltjesgrootte aan te duiden. Deeltjes met een MMAD < 5 µm worden beschouwd als "respirabel", d.w.z. deze deeltjes hebben een grote waarschijnlijkheid in de longen neer te slaan. Deeltjes kleiner dan 1 µm worden grotendeels uitgedemd. Door de adem een paar seconden vast te houden kan een deel van deze kleine deeltjes toch nog neerslaan. Het lijkt logisch dat er voor kinderen kleinere deeltjes nodig zijn voor optimale longdepositie dan bij volwassenen.

Toedieningsvormen

Toediening van inhalatietherapie kan op vier manieren plaatsvinden: met een dosisaerosol, in combinatie met een voorzetkamer of 'ademgestuurd', een droogpoederinhalator, een vernevelaar en een soft-mist inhaler. Voor elke toedieningsmethode zijn verschillende inhalatoren beschikbaar.

Dosisaërosol

Een dosisaërosol is een spuitbusje waarin het geneesmiddel in een oplossing of suspensie aanwezig is samen met een drijfgas, daardoor is de dosisafgifte niet afhankelijk van de vaardigheid van de patiënt. Dosiserosolen van verschillende fabrikanten kunnen verschillen in deeltjesgrootte en afvuursnelheid. Er zijn verschillen tussen de merk- en generische dosisaërosolen, met dezelfde medicatie, en daarom meestal niet onderling uitwisselbaar. Daarom is het belangrijk om na te gaan wat de patiënt van de apotheek meekrijgt. Het is een voordeel als een dosisaërosol een teller heeft omdat het alleen dan mogelijk is om zeker te weten hoeveel resterende doseringen er zijn. Indien geen teller aanwezig is, dient uitgerekend te worden wanneer de dosisaërosol vervangen moet worden. Methoden als 'puffen' van de dosisaerosol tegen een spiegel aan zijn niet betrouwbaar. Het gebruik van een gewone dosisaërosol direct aan de mond is af te raden. Aangezien de techniek om tegelijk te puffen en rustig te inhaleren moeilijk is, zal er nauwelijks medicatie in de longen terecht komen, en veel in de oropharynx. Dosisaërosolen moeten daarom in combinatie met een voorzetkamer gebruikt worden, zeker bij kinderen. Een andere optie is de ademgestuurde dosisaërosol, daar hoeft geen voorzetkamer voorgeschreven te worden,

Dosisaërosol met voorzetkamer. Een voorzetkamer vangt de aërosoldeeltjes vanuit de dosisaërosol op, waarna deze rustig door de patiënt kan worden geïnhaleerd. De voordelen van een voorzetkamer bestaan uit een hogere longdepositie, minder coördinatieproblemen, minder neerslag van medicatie in de oropharynx met daardoor minder lokale bijwerkingen, in vergelijking met een dosisaërosol direct aan de mond. Een nadeel van de voorzetkamer is dat het onhandig is om mee te nemen, wat de therapietrouw kan verminderen.

Er zijn meerdere typen voorzetkamers beschikbaar, die niet zomaar uitwisselbaar zijn. Er zijn verschillen in materialen en grootte. Plastic voorzetkamers kunnen elektrostatisch geladen zijn, wat de dosisafgifte aanzienlijk kan verminderen. Voorzetkamers kunnen antistatisch gemaakt worden door wekelijks te wassen met een afwasmiddel en vervolgens *aan de lucht* te laten drogen. Er zijn ook antistatische voorzetkamers. In vitro onderzoeken laten zien dat de dosisafgifte tussen de commercieel verkrijgbare voorzetkamers tot een factor 2 kan

verschillen. Het is daarom belangrijk dat klinici en apothekers zich bewust zijn dat een switch naar een andere voorzetkamer een andere dosis kan veroorzaken.

Bij kinderen tot 3-4 jaar oud moet een dosisaërosol met voorzetkamer in combinatie met een gezichtsmasker gebruikt worden, omdat zij niet bewust door hun mond kunnen inhaleren. Boven de 3-4 jaar kan de voorzetkamer met een mondstuk gebruikt worden. Door over te stappen van een masker op een mondstuk wordt de longdepositie verdubbeld doordat de neus als filter wordt uitgeschakeld. Bij gebruik van een masker is het belangrijk dat het goed aansluit op het gezicht, een klein lek geeft al een aanzienlijke daling van de longdepositie. Bij gebruik van een mondstuk moeten de lippen en tanden er goed om heen sluiten.

Het is belangrijk dat er goede inhalatie-instructies gegeven worden om een optimale longdepositie te bereiken. Bij de dosisaërosol/voorzetkamer met mondstuk kan geïnhaleerd worden met 2 methodes, nl: met 5 rustige ademteugen of met één langzame diepe ademteug. Indien kinderen in staat zijn de “één ademteug” methode te gebruiken, meestal vanaf 7 jaar, dan heeft dit de voorkeur, aangezien dit een hogere longdepositie geeft. Er moet wel gecontroleerd worden of de techniek goed wordt uitgevoerd, anders kan beter met rustige ademteugen geïnhaleerd worden. Inhalatie tijdens huilen resulteert in een lage longdosis.

Alle bovengenoemde factoren hebben grote invloed op de longdepositie. Longdepositie kan variëren van 2% bij jonge kinderen die een dosisaërosol met grote deeltjes en een elektrostatische voorzetkamer met masker gebruiken, tot 55% bij oudere kinderen die een dosisaërosol met extrafijne deeltjes en niet-statische voorzetkamer met mondstuk gebruiken, met de één-ademteug methode.

Ademgestuurde dosisaerosolen. Ademgestuurde dosisaerosolen geven de dosis automatisch af op het moment van inhaleren. Er is geen voorzetkamer nodig, wat het gebruiksgemak en dus de therapietrouw bevordert. Kinderen vinden het vaak fijn om een ademgestuurde dosisaerosolen te gebruiken voor de bronchusverwijder op school of bij sporten. Vaak kunnen ze worden gebruikt bij kinderen vanaf 7 jaar oud. Een langzame diepe inhalatie die net hard genoeg is om het mechanisme de dosis af te laten vuren en 10 seconden adem vasthouden geeft een optimale longdepositie vergelijkbaar met die van een gewone dosisaerosol met voorzetkamer. Bij dyspnoeïsche kinderen kan de inspiratoire stroomsnelheid echter onvoldoende zijn om het mechanisme in werking te stellen en is 10 seconden adem vasthouden vaak niet mogelijk: Dan moet een dosisaerosol met voorzetkamer worden gebruikt.

Droogpoederinhalator (DPI)

Een DPI bevat medicatie in poederformulering. De meeste medicijnen die gebruikt worden bij de behandeling van astma zijn beschikbaar als DPI. Daarnaast zijn ook de antibiotica tobramycine en colistine verkrijgbaar in poedervorm, welke vooral bij CF worden gebruikt. De momenteel beschikbare DPI's zijn ademgestuurd, waarbij geen drijfgassen nodig zijn om de aërosol te genereren. De inspiratoire stroomsnelheid van de patiënt door het inhalatiesysteem zorgt voor het vrijgeven van de poederformulering. Voor optimale dosering en deeltjesgrootte is een inademing met een inspiratoire stroomsnelheid nodig van 30-60L/min, afhankelijk van het type DPI. Dit luistert nogal nauw: bij te lage stroomsnelheden zijn de geïnhaleerde dosis lager en de MMAD groter. bij te hoge snelheden neemt vooral de depositie in mond- en keelholte toe. DPI's kunnen over het algemeen vanaf de leeftijd van 7-8 jaar worden gebruikt, echter een goede inhalatietechniek is essentieel. Met een goede inhalatietechniek kan een longdepositie tot ongeveer 30% van de afgegeven dosis bereikt worden met een DPI.

Om zo diep mogelijk te kunnen inhaleren, wordt eerst zo diep mogelijk uitgeademd. Daarna wordt het mondstuk tussen tanden en lippen genomen en wordt de dosis in één keer zo diep mogelijk geïnhaleerd. Hierna is het belangrijk om de adem vast te houden, het liefst 10 seconden. Dit zorgt er namelijk voor dat de aerosoldeeltjes die nog zweven neerslaan en niet bij de eerstvolgende uitademing weer worden uitgeblazen. De optimale inspiratoire stroomsnelheid wisselt tussen de verschillende DPI's en is afhankelijk van de grootte van de inhalatorweerstand. Voor sommige DPI's is een zo krachtig en diep mogelijke inademing noodzakelijk, voor andere DPI's juist een gelijkmatig rustig en diepe inademing. Uitademen via het mondstuk moet worden voorkomen, omdat het poeder dan vochtig wordt. Om dezelfde reden moet men de inhalator in een droge omgeving bewaren. Als de inhalatietherapie bijwerkingen heeft – zoals heesheid en candidiasis bij ICS en tremoren bij bèta-2-sympathomimetica – kan beter een voorzetkamer gebruikt worden. Ook bij dyspnoe zijn kinderen meestal niet in staat een DPI effectief te gebruiken. Voor acute astma-exacerbaties kan dan beter een voorzetkamer met dosisaërosol gebruikt worden.

Vernevelaars

Vernevelaars genereren aërosolen vanuit een vloeistof. De verdeling van de druppelgrootte hangt hierbij af van het gebruikte apparaat en de eigenschappen van de medicatievloeistof. Er zijn verschillende typen vernevelaars: de klassieke jetvernevelaars, ultrasone en vibrerende mesh vernevelaars, met of zonder 'smart' technologie. De ultrasone vernevelaars

worden amper gebruikt, omdat ze niet compatibel zijn met de meest gebruikte medicamenten vaak een grotere MMAD geven en vaak erg duur zijn.

Jet-vernevelaars. Bij jet-vernevelaars worden aërosolen gemaakt doordat druppeltjes worden opgebroken door perslucht, afgegeven door een meegeleverde compressor, of door perslucht ‘uit de muur’. De deeltjesgrootte hangt af van de stroomsnelheid en dus van de druk die de compressor genereert. Hoe hoger de flow is, hoe kleiner de druppeltjes. In de ziekenhuissetting dient de zuurstof of perslucht ingesteld te worden met de aanbevolen flowsnelheid van de gebruikte jet-vernevelaar. Bij de meeste disposable jet-vernevelaars is dat een flow van 6-8 L/min. Een lagere flow geeft grotere deeltjesgrootte en langere vernevelduur. De meest gebruikte jetvernevelaars hebben een continue aerosolafgifte. Dit leidt tot inefficiëntie en contaminatie van de omgeving doordat er bij expiratie medicatie verloren gaat. Tevens blijft er altijd na verneveling een residu over van ongeveer 1-1.5 ml. Bij meer efficiënte jetvernevelaars is de aerosolafgifte op een andere manier geregeld, bijvoorbeeld door extra afgifte bij de inspiratie (*breath-enhanced*) of alleen aerosolafgifte tijdens inspiratie (*breath-actuated*). In het laatste geval gaat het minste medicament verloren. Longdepositie van jet-vernevelaars kan variëren van 1.3% bij baby's tot 11% bij oudere kinderen.

Mesh-vernevelaars. Bij mesh-vernevelaars wordt de vloeistof door een trillend metalen membraan met microscopisch kleine gaatjes geperst. Mesh-vernevelaars hebben meerdere voordelen ten opzichte van jet-vernevelaars: sneller qua toedieningsduur, kleiner, geruisloos en meestal een hogere longdepositie. Er zijn mesh-vernevelaars die *breath-enhanced* techniek gebruiken door extra afgifte bij de inspiratie, of *breath-actuated* techniek met alleen afgifte van het aerosol tijdens inspiratie, met als gevolg een betere longdepositie en efficiëntie (minder verlies tijdens expiratie). Nieuwe inhalatie-antibiotica worden tegenwoordig geleverd in een vaste combinatie met een mesh vernevelaar.

Vernevelaars met ‘smart’ technologie. ‘Smart’ technologie kan zowel bij jet-vernevelaars als bij mesh-vernevelaars worden gebruikt. Er wordt alleen bij de inspiratie aerosol afgegeven, en een langzame diepe inhalatie wordt bevorderd, waardoor er geen medicatie verloren gaat en er een hoge perifere longdepositie tot maximaal 80% bereikt kan worden. Een ander voordeel bij deze vernevelaars is dat het gebruik op een chipkaart wordt bijgehouden. Zo kan de therapietrouw en inhalatietechniek worden gevolgd, wat waardevolle informatie is bij de behandeling van chronische longziekten. Er is nog slechts beperkte informatie beschikbaar over longdepositie, farmacokinetiek en effectiviteit van inhalatietherapie met de nieuwe vernevelaars bij kinderen. Indien geneesmiddelen met een

smalle therapeutische breedte gebruikt worden moet daarom extra gemonitord worden op veiligheid, aangezien de longdepositie met een factor 5 verhoogd kan worden ten opzichte van een gewone jet-vernevelaar. Let ook goed op of de dosis aangepast moet worden.

Onderhoud en schoonmaken. Vernevelaars moeten goed schoongehouden worden. Door vocht kan neerslag in de vernevelaar ontstaan en is een grote kans op het groeien van micro-organismen, zoals *Pseudomonas* in het systeem. De vernevelaar dient na elk gebruik afgespoeld te worden, en 1x/dag 10 minuten in de alcohol 70% gelegd worden. De alcohol moet apart voorgeschreven worden. Voor mesh vernevelaars gelden aparte schoonmaak instructies en reinigingsapparatuur, afhankelijk van het type.

Onderhoud van vernevelaars is belangrijk, en is de verantwoordelijkheid van de leverancier. Onderdelen van de vernevelaar moeten met regelmaat vervangen worden en de kracht van een compressor van een jet-vernevelaar kan na verloop van tijd achteruitgaan, waardoor de functionaliteit van de vernevelaar achteruitgaat.

Soft-mist inhaler

Een soft-mist inhaler is een kleine handzame inhalator waarbij het mondstuk in de mond genomen moet worden. Bij druk op een knop wordt middels een veersysteem een fijne nevel geproduceerd waardoor de patiënt rustig de tijd heeft om het aërosol in te ademen. Dit geeft een lage depositie in de oropharynx en relatief hoge longdepositie (tot +/-39%) Momenteel is er slechts één commercieel beschikbare soft-mist inhaler Een soft mistinhaler kan zowel direct aan de mond als in combinatie met voorzetkamer gebruikt worden.

Keuze van het inhalatiesysteem

Er bestaat geen perfect inhalatiesysteem, elk systeem heeft zijn voor- en nadelen. Daarom wordt per patiënt een individuele keuze gemaakt, waarbij uitgegaan wordt van de patiënt zelf en specifieke eigenschappen van de inhalator. Bij het voorschrijven van de juiste inhalator bij kinderen moeten 2 belangrijke keuzes gemaakt worden: het medicament en de toedieningsvorm. De keuze van de toedieningsvorm hangt ten eerste af van de beschikbaarheid van het gekozen medicament. Indien het alleen beschikbaar is als vloeistof dan kan alleen voor een vernevelaar gekozen worden. Het is te adviseren om zoveel mogelijk de aanbevolen vernevelaar bij het medicijn te gebruiken. Indien er gekozen wordt voor een andere vernevelaar moet er een dosisaanpassing plaatsvinden indien de longdepositie veel hoger is dan die van de aanbevolen vernevelaar. Monitoring op veiligheid en effectiviteit is dan van extra groot belang. Voor astma-onderhoudsbehandeling hebben

dosisaerosol/voorzetskamer of DPI de voorkeur boven een vernevelaar, vanwege gebruikersgemak en daarmee betere compliance. Ook bij astma exacerbaties kan voor de toediening van bronchusverwijders over het algemeen even goed een dosisaerosol met voorzetskamer worden gebruikt, mits voldoende hoge doses worden gebruikt (bijvoorbeeld 4 tot 8 × 100 µg salbutamol per 10 min). Een vernevelaar is echter toch geïndiceerd als het kind zo benauwd is dat het de kleppen van de voorzetskamer niet in beweging krijgt, als het kind niet voldoende meewerkt, als tegelijk zuurstof moet worden toegediend.

Ten tweede hangt de keuze af van de vaardigheid van het kind. Indien geen bewuste inhalatie via de mond mogelijk is dient een masker gebruikt te worden. Echter zodra er overgegaan kan worden op een mondstuk heeft dit de voorkeur. Voor gebruik van een DPI of ademgestuurde dosiaërosol moet een kind een inhalatiemanoeuvre kunnen uitvoeren en dient het voldoende inspiratoire flow kunnen generen. Bij een DPI is dat 30-60 L/min, afhankelijk van het type inhalator en bij een ademgestuurde dosisaërosol is dat 20-30 L/min. In de praktijk hebben patiënten vaak meerdere soorten inhalatiemedicatie. Om hierbij fouten in inhalatietechniek te voorkomen gaat de voorkeur uit naar inhalatoren met een vergelijkbare instructie.

Inhalatie instructie

Voor effectieve inhalatietherapie is een goede inhalatietechniek nodig, waarvoor herhaalde instructie noodzakelijk is. Gedetailleerde inhalatie-instructies zijn te vinden op www.inhalatorgebruik.nl voor elk type inhalator. De website wordt up-to-date gehouden door experts, en bevat inhalatie instructies voor zorgverleners, flyers die geprint kunnen worden voor patiënten en links naar instructiefilmpjes.

Inhalatietherapie bij high flow nasal cannula of beademing. Inhalatietherapie kan ook worden toegepast bij patiënten aan high flow nasal cannula (HFNC, i.e. Optiflow®) of aan de beademing. Bij de toediening van inhalatiemedicatie in deze situaties dient met een aantal factoren rekening gehouden te worden, omdat anders de depositie naar de longen ernstig verstoord kan worden.

High Flow Nasal cannula (HFNC). Aan de HFNC is het aan te raden om een vibrating meshvernevelaar (VMN) te gebruiken dat geschikt is voor integratie in een beademingscircuit. Het is belangrijk te realiseren dat longdepositie bij HFNC heel laag is, en dat daardoor de medicatie niet effectief kan zijn. Voor optimale depositie moet de vernevelaar geplaatst worden aan de droge zijde van de bevochtigingspot. Echter, uit

mogelijk vrees voor contaminatie van het water in de pot kan de vernevelaar ook aan de natte zijde geplaatst worden, dit zal wel een iets minder hoge depositie geven. Andere maatregelen om de depositie te verbeteren zijn een zo laag mogelijke flow gebruiken (max 4 L/min bij zuigelingen) en slangen met een zo groot mogelijke diameter. Bij volwassenen werd bij een flow van 30 L/min wel bronchodilatatie aangetoond. Zelfs onder de meest optimale omstandigheden kan maximaal een longdepositie van 1-4% van de nominale dosis behaald worden.

Beademing

Tijdens beademing kan effectief inhalatietherapie gegeven worden, hoewel er vele factoren zijn die de aerosol depositie kunnen beïnvloeden, wat exact doseren moeilijk maakt. Daarom is het aan te raden om met name medicatie te gebruiken met een brede therapeutische index, of anders spiegels en bijwerkingen goed te monitoren. De belangrijkste factoren die aerosol depositie aan de beademing beïnvloeden worden hier besproken.

Het beademingscircuit. Allereerst is het belangrijk het hele circuit goed te checken op knikken en water uit de slangen te halen. Alvorens de aerosol therapie te starten dient de tube goed uitgezogen te worden, om eventueel aanwezig sputum te verwijderen

Het toedieningssysteem. Bronchusverwijders kunnen toegediend worden via een dosisaerosol met geïntegreerde voorzetkamer. Deze moet 15 cm van de endotracheale tube stroomopwaarts geplaatst worden. Longdepositie wordt verbeterd als de puf gesynchroniseerd wordt met de start van de inspiratie en er kleine deeltjes gebruikt worden. In studies werd een beter effect gezien met de pMDI/voorzetkamer t.o.v een jet-vernevelaar. Als vernevelaar wordt de VMN aangesloten op het beademingssysteem aangeraden, in plaats van een jet- of ultrasone vernevelaar.

Positie in het beademingscircuit. De meeste literatuur hierover is gebaseerd op in vitro werk, en toont variabele resultaten. In het algemeen geeft het plaatsen van de vernevelaar aan de droge zijde van de bevochtigingspot de hoogste depositie bij de endotracheale tube. Voor jet-vernevelaars is de depositie 1-5% en voor VMN's 5-33%. Let op bij kleine neonatale beademingssystemen dat de smalle tube geblokkeerd kan raken door grotere druppels. Voor HFO beademing zou de beste plek van de VMN vlak voor de endotracheale tube zijn.

Vochtigheid. De dosisafgifte wordt met de helft gereduceerd in verwarmde en bevochtigde circuits, ten opzicht van droge op kamertemperatuur. Echter, let op dat het stopzetten van de bevochtiging mogelijk leidt tot bronchoconstrictie.

Beademingsvoorwaarden. De beste aerosoldepositie wordt bereikt met grotere teugvolumes, langere inspiratietijd en langzamere inspiratoire flows. De beademingsvoorwaarden dienen natuurlijk per patiënt beoordeeld te worden op wat haalbaar is.

Concluderend, is het belangrijk te realiseren dat factoren als beademingsapparatuur, en – voorwaarden, toedieningssystemen, posities in het circuit en de patiënt zelf de depositie van inhalatiemedicatie in de longen kunnen beïnvloeden. Dit maakt het bijna onmogelijk om uit te kunnen gaan van een standaard dosering bij toediening van aerosol therapie aan beademde patiënten. Het klinische effect en eventuele bijwerkingen moeten goed gemonitord worden, vooral bij potentieel toxische middelen.

Veiligheid

De recente COVID-pandemie heeft de discussie over het risico van verspreiding van het coronavirus ten gevolge van vernevelen in het ziekenhuis doen oplaaien. In de literatuur zijn er onderzoeken die elkaar tegenspreken, met enerzijds studies die coronavirusdeeltjes tot wel 3 uur na vernevelen aantonen in aerosoldeeltjes in de kamer, of grote uitbraken in ziekenhuizen die door vernevelen verklaard worden, en anderzijds het tegendeel wordt aangetoond. In WHO, GINA en ERS richtlijnen wordt nu algemeen aangenomen dat er extra voorzorgsmaatregelen moeten genomen worden bij het vernevelen van COVID-positieve of verdachte patiënten. Dit is nu ook overgenomen door de Federatie van Medisch Specialisten. Vernevelen wordt als een aerosolvormend verhoogd risico gezien voor de verspreiding van het coronavirus. Indien een bronchusverwijder gebruikt moet worden is de eerste keus een dosisaërosol met voorzetkamer te gebruiken. Indien toch verneveld moet worden moet men een FFP2 masker dragen bij het betreden van een kamer met een COVID-positieve of verdachte patiënt. Indien beschikbaar kan een expiratiefilter gebruikt worden, om de contaminatie van de omgeving te minimaliseren.

Conclusie

Inhalatietherapie is een belangrijke behandelingsmogelijkheid binnen de kinderlongziekten. Kennis over aerosoldepositie, beschikbare toedieningssystemen, de voor- en nadelen zijn

cruciaal om de beste keuze te maken voor de patiënt. Daarnaast is een goede inhalatie-instructie en monitoren van therapietrouw essentieel. Jonge kinderen vragen een speciale benadering aangezien inhalatietherapie kan mislukken als zij tegenstribbelen. Houdt rekening met speciale omstandigheden zoals bij cystic fibrosis, acute astma-exacerbaties en tijdens beademingsondersteuning. Rekening houdend met de vele factoren die van invloed kunnen zijn, kan inhalatietherapie in de meeste omstandigheden effectief gegeven worden.

Literatuur

- Van Den Bosch, WB, Janssens HM. Inhalation Therapy. In: Eber E, Midulla F(eds): ERS Paediatric Respiratory Medicine, 2nd edition. European Respiratory Society, Sheffield (UK), 2021; p 771-781 (ISBN:978-1-84984-130-6)
- Hagedoorn P, Bawary W, Frijlink HW, et al. A comparative analysis of changes in pMDI drug dose delivery before and after detergent coating using five antistatic valved holding chambers. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019
- Laube BL, Janssens HM, Jongh FH de, et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J* 2011;37:1308-31.
- Tiddens HAWM, Bos AC, Mouton JW, et al. Inhaled antibiotics: dry or wet? *Eur Respir J* 2014;44:1308-1318
- Wang YB, Watts AB, Peters JI, et al. The impact of pulmonary disease on the fate of inhaled medicines – a review. *J Pharmaceutics* 2013;46:112-128
- Berlinski A. Pediatric Aerosol Therapy. *Respiratory care* 2017; 62(6): 662-677.
- Fink J, Ari A. Aerosol delivery to intubated patients. *Expert Opin Drug Deliv* 2013; 10(8): 1077-1093.

Hoofdstuk 52

FYSIOTHERAPIE

Lianne van der Giessen en Leo van Vlimmeren

Inleiding

Sputumretentie, verminderde conditie, verminderde spierkracht, dysfunctionele ademhaling en verminderde ademvoorwaarden kunnen indicaties zijn voor fysiotherapie bij kinderen met pulmonale problemen. De kinderfysiotherapeut heeft de expertise voor adequate indicatiestelling en voor eventuele behandeling. Diverse aandoeningen komen voor kinderfysiotherapeutische diagnostiek en begeleiding in aanmerking.

Indicaties

Astma. Kinderen met astma hebben vaak een verminderde aerobe conditie, dat wil zeggen een verminderd duurvermogen. Niet het astma zelf is daarvoor verantwoordelijk, maar vooral de wijze waarop het kind met de astmaklachten omgaat. Vijftig tot tachtig procent van de kinderen met astma heeft inspanningsastma, waarbij de bronchoconstrictie ontstaat tijdens de inspanning of kort nadat de inspanning is beëindigd. Dat veroorzaakt benauwdheidsklachten, klachten van verminderd uithoudingsvermogen of pijn op de borst. Kinderen met inspanningsastma vermijden vaak deelname aan sportactiviteiten, terwijl zij juist baat hebben bij een betere conditie.

De klachten kunnen worden gemonitord door adequate adviezen over bijvoorbeeld de medicatie voorafgaand aan de training en de warming-up. Verder kan het kind gebruik maken van het zogenaamde run through-fenomeen, waarbij het kind de eerste tien minuten doorgaat met sporten, wat leidt tot geleidelijke, spontane afname van de luchtwegobstructie. Dysfunctionele ademhaling. Bij dysfunctionele ademhaling past de ademhaling niet bij de mate van activiteit; de ademhaling is te langzaam, te snel of irregulair. Dit kan kinderen belemmeren in de dagelijkse activiteiten en gepaard gaan met angst en / of vermijden van deelname aan sport.

Cystische fibrose (CF). Bij CF moeten infecties en schade aan het longweefsel zoveel mogelijk worden voorkomen. Kinderfysiotherapeutische begeleiding is geïndiceerd bij sputumretentie, verminderde conditie, verminderde spierkracht en verminderde

ademvoorwaarden, maar bijvoorbeeld ook bij urine-incontinentie als gevolg van het chronisch hoesten.

Primaire ciliaire dyskinesie (PCD) Doordat bij PCD mucus in de luchtwegen niet of verminderd door de cilia kan worden getransporteerd, is het uitvoeren van actieve sputummobilisatie van groot belang voor het verminderen van infecties en schade aan longen. De kinderfysiotherapeut leert de kinderen technieken ter verbetering van de sputumevacuatie.

Tracheomalacie en bronchomalacie. Hoesten bij malacie kan luchtwegobstructie veroorzaken, waardoor sputumretentie en mogelijk recidiverende luchtweginfecties kunnen ontstaan. De sputumevacuatie kan worden verbeterd door het leren van gecontroleerd hoesten en huffen eventueel ondersteund met pursed lips breathing tijdens inspanning.

Luchtweginfecties. Luchtweginfecties zijn op zichzelf geen indicatie voor fysiotherapie. Wanneer een lagere luchtweginfectie echter gecompliceerd verloopt, bijvoorbeeld doordat het kind niet krachtig kan hoesten, taai sputum of een langdurige infectie heeft, kan hypersecretie of sputumstase het gevolg zijn. Zeker bij kinderen met ernstige, meervoudige beperkingen of met een neuromusculaire aandoening kan fysiotherapie een essentiële bijdrage leveren in het verminderen van sputumretentie. Vanwege de verminderde hoestkracht is bij deze kinderen de kans op stase van slijm toegenomen.

Diagnostiek

De kinderfysiotherapeut is gespecialiseerd in het observeren, beoordelen en kwantificeren van adempatronen, de kwaliteit van het hoesten, vorm- en standsafwijkingen, de beweeglijkheid van de romp, de spierkracht en het uithoudingsvermogen.

Behandeling

De fysiotherapeutische behandeling van kinderen met luchtwegproblemen is primair gericht op sputummobilisatie, verbetering van het adempatroon, verbetering van de ademvoorwaarden en verbetering van de inspanningstolerantie. Daarnaast wordt aandacht besteed aan de verbetering van functionele vaardigheden, therapietrouw, draagkracht en coaching.

Sputummobilisatie

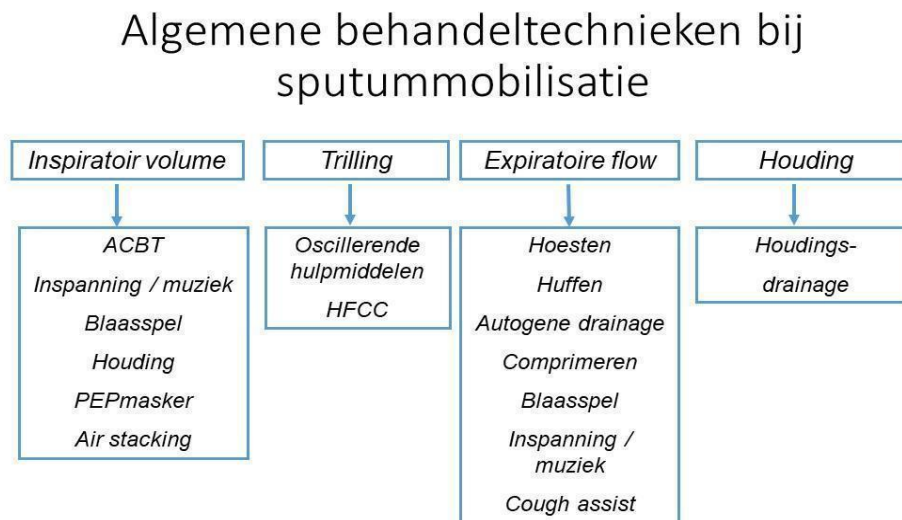
De technieken voor sputummobilisatie berusten op empirie. Ze zijn gericht op diepere inspiratie en verbetering van de expiratoire luchtstroom. Ook zwaartekracht en trillingen kunnen de sputumevacuatie enigszins verbeteren. Kinderen met chronische luchtwegaandoeningen zoals chronische luchtweginfecties waaronder CF en PCD wordt aangeraden om dagelijks met ademtechnieken te controleren of er mobiliseerbaar sputum in de luchtwegen aanwezig is. Ook kan fysiotherapie ondersteuning bieden bij de afname van een sputumkweek tijdens sputuminductie.

Kind (en ouders) moeten leren hoe het sputum naar de bovenste luchtwegen kan worden gebracht en zo gemakkelijker kan worden opgehoest of doorgeslikt. Frequentie en duur van de fysiotherapeutische begeleiding zijn onder andere afhankelijk van de hoeveelheid sputum en het effect van de expectoratietechniek.

Voor het uitvoeren van sputummobiliserende technieken bestaan er verschillende hulpmiddelen zoals een PEPmasker of een Flutter. Sommige hulpmiddelen kunnen niet goed uit elkaar worden gehaald om schoon te maken, hebben onderdelen die bij losraken geïnspireerd kunnen worden en/of is visuele inspectie niet mogelijk. Indien er twijfel is over de veiligheid van het hulpmiddel, dan kan het niet gebruikt worden.

Bij gebrek aan bewijs van superioriteit van een van de technieken wordt de keuze voor een specifieke sputummobilisatietechniek individueel en afhankelijk van de omstandigheden gemaakt, rekening houdend met leeftijd, ernst van de ziekte, voorkeur van het kind en effectiviteit. Tapotage ('kloppen') is obsoleet. De moderne technieken zijn effectiever, en hebben als voordeel dat kinderen ze zelfstandig, op ieder gewenst tijdstip en plaats, kunnen uitvoeren. De meest gebruikte technieken worden hier in alfabetische volgorde besproken. Figuur 52-1 geeft overzicht van sputummobilisatie technieken ingedeeld naar het gebruikte principe.

Figuur 52-1. Overzicht van sputummobilisatie technieken ingedeeld naar het gebruikte principe



Ademhalingsoefeningen. Er worden twee technieken onderscheiden: de active cycle of breathing technique (ACBT) en de autogene drainage. Bij de ACBT wordt rustig ademhalen afgewisseld met diepe inspiratie en huffen, indien nodig ondersteund met manuele compressie van de thorax. Huffen is het krachtig uitademen met geopende stemspleet. Bij autogene drainage wordt sputum gemobiliseerd door rustige expiraties met een aangepast longvolume.

Airstacken. Hierbij wordt tijdens een actieve inspiratie via een masker of mondstuk extra lucht ingeblazen met behulp van een zogenaamde ambu-ballon (Figuur 52-2.). Zo kan het kind het inspiratoire volume vergroten. Airstacken wordt gebruikt bij kinderen met verminderde mogelijkheid om zelf actief diep in te ademen, zoals bij neuromusculaire aandoeningen. De techniek wordt zowel preventief als curatief gebruikt, vaak in combinatie met huffen of hoesten. Het effect kan worden vergroot door de uitademing te ondersteunen met manuele compressie van de thorax en de buikwand. Oudere kinderen kunnen het airstacken eventueel ook zelfstandig uitvoeren. Airstacken is een risicovolle behandeling en wordt over het algemeen door het centrum van thuisbeademing geïndiceerd.

Figuur 52-2. Airstacken



Comprimeren. Tijdens de expiratie wordt manueel druk op thorax en (of) buikwand uitgeoefend, zodat de expiratoire luchtstroom wordt vergroot. Deze techniek is geschikt voor kinderen die niet zelfstandig ademhalingsoefeningen kunnen uitvoeren, zoals zuigelingen en kinderen met neuromusculaire aandoeningen en met ernstige meervoudige beperkingen. Bij kinderen die langdurig corticosteroïden gebruiken, moet rekening worden gehouden met het risico op ribfracturen; de behandelend arts kan dan bepalen of thoraxcompressie gecontraïndiceerd is.

Cough assist (hoestmachine). De cough assist is een apparaat dat een positieve longdruk creëert, zodat maximale inspiratie wordt verkregen, gevolgd door abrupte omschakeling naar negatieve longdruk. Deze snelle drukverandering bootst het hoesten na en bevordert daarmee de sputummobilisatie. Het gebruik van de cough assist is geïndiceerd bij patiënten met verminderde hoestkracht zoals een neuromusculaire aandoening of een dwarslaesie. Het gebruik is gecontraïndiceerd bij hypotensie, hemoptoë, bronchiëctasieën, (doorgemaakte) pneumothorax en een instabiele cardiale situatie. Vanwege de kans op pneumothorax wordt de cough assist over het algemeen in een klinische setting gebruikt en alleen als conservatieve methoden niet effectief zijn. Ook deze techniek is een risicovolle behandeling en is het centrum voor thuisbeademing vaak bij de indicatie betrokken.

Houdingsdrainage. Met houdingswisselingen wordt de zwaartekracht gebruikt om de passieve sputummobilisatie te bevorderen. Waarschijnlijk is dit alleen zinvol als er een overmaat aan dun sputum is. Bij zuigelingen en peuters bestaat hierbij een verhoogd risico op aspiratie en toename van gastro-oesophagale reflux.

High frequency chestwall compression (HFCC). Bij deze techniek krijgt de patiënt een opblaasbaar vest aan wat de gehele thorax bedekt. Dit vest geeft vibratie en thoraxcompressie. In Nederland wordt dit vest niet vergoed door ziektekostenverzekeraars.

Hoesten. Met effectief hoesten kan de grootste expiratoire luchtstroom worden opgewekt en het is dan ook de krachtigste manier om sputum te mobiliseren. Voor effectief hoesten is – naast de inademing van voldoende lucht – een voldoende krachtige buikwandmusculatuur essentieel. Kinderen met een neuromusculaire aandoening hebben moeite om effectief te hoesten. Bij hen moet het hoesten worden ondersteund met compressie van de buikwand. Bij aandoeningen als CF, PCD en malacie moet vanwege de kans op luchtwegcollaps het sputum eerst met andere technieken, zoals huffen, worden gemobiliseerd alvorens het wordt opgehoest.

Huffen. Huffen, geforceerde expiratie met open glottis, is een van de belangrijkste expiratietechnieken bij chronische hypersecretie. De drukken lopen hierbij minder hoog op dan tijdens hoesten, waardoor de perifere luchtwegen minder snel collabereren en mucustransport effectiever verloopt. Kinderen kunnen leren huffen vanaf de leeftijd van twee à drie jaar. Als ondersteuning bij het aanleren van het huffen kan bijvoorbeeld gebruik worden gemaakt van het uitademen met open mond tegen een spiegel.

Inspanning en muziek. Inspanning veroorzaakt toename van de expiratoire luchtstroom en van het inspiratoire volume. Inspanning kan een belangrijke bijdrage leveren aan de verbetering van de sputummobilisatie, maar kan de andere technieken niet vervangen. Sport in combinatie met ademoefeningen heeft meer effect op de sputummobilisatie dan sport alleen. Bij de sportkeuze is de wens van het kind doorslaggevend. Tevens is het stimuleren van het gebruik van blaasinstrumenten en zingen te overwegen. Kinderen worden zich daarbij spelenderwijs meer bewust van hun ademhaling en kunnen deze daardoor beter beïnvloeden.

PEP-masker. Dit hulpmiddel creëert een weerstand bij de uitademing, waardoor de FRC en het inspiratoire volume toenemen en de collaterale ventilatie wordt benut voor de mobilisatie van sputum. Het PEP-masker (Figuur 52-3) in combinatie met huffetechniek is te gebruiken bij

kinderen vanaf vier jaar. Bij kinderen die niet verbaal instrueerbaar zijn, zoals zuigelingen en kinderen met een verstandelijke beperking, is het PEP-masker ook te gebruiken in combinatie met comprimeren.

Figuur 52-3. PEP masker



Oscillerende hulpmiddelen. Er zijn verschillende oscillerende hulpmiddelen zoals Flutter, Pari-O-PEP verkrijgbaar. Deze hulpmiddelen zorgen voor een trilling tijdens expiratie, met de bedoeling om sputum van de luchtwegwand los te laten komen en mogelijk te verdunnen. Over het algemeen vergt deze techniek meer coöperatie en concentratie dan een PEP masker. (Figuur 52-4).

Figuur 52-4. Flutter



Adempatroon

Het adempatroon kan veranderen onder invloed van obstructie, pijn, spanning, spierkrachtverlies en verkorting van musculatuur. Verbetering van het adempatroon kan worden bereikt door directe of indirecte beïnvloeding van de ademhaling. Bij een kind dat hypoventileert vanwege pijn, moet adequate pijnstilling worden gegeven voordat kinderfysiotherapeutische behandeling kan worden gestart. Als hulpmiddel kan een incentive spirometer worden gebruikt, voorzien van een visuele stimulans. Bij kinderen met een dysfunctioneel adempatroon zal afhankelijk van de diagnostiek, ingezet worden op informatievoorziening, herstel van ademhaling tijdens rust / inspanning en/of algehele ontspanningsoefeningen.

Ademvoorwaarden

Voldoende spierkracht, voldoende mobiliteit en adequate houding zijn voorwaarden voor een optimaal adempatroon. Bij kinderen met chronische longaandoeningen, zoals CF en astma, en progressieve spierziekten heeft de ziekte een negatieve invloed op de ademvoorwaarden. De inspiratiestand van de thorax die bij astma en CF kan ontstaan door air trapping, leidt tot afname van de mobiliteit van de thorax. Na longtransplantatie herstelt de thoraxbeweeglijkheid vaak weer. Toename van de thoraxbeweeglijkheid kan worden bereikt door opheffen van de obstructie en door actieve oefentherapie, gericht op het vergroten van de expiratie.

Verbeteren van de inspiratiespierkracht kan worden bereikt door het gebruik van inspiratory muscle training. Training van de inspiratiespieren lijkt het meest effectief te zijn bij patiënten met vermindering van de inspiratoire spierkracht tot onder 60 à 70% in combinatie met symptomen van spierzwakte.

Inspanningstolerantie

Voorafgaand aan de training stelt de kinderfysiotherapeut het maximale inspanningsvermogen vast. Dit kan bijvoorbeeld met een loopbandtest of op de fietsergometer. Als een maximale inspanningstest niet mogelijk is, kan gekozen worden voor een submaximale test, zoals de zesminutenlooptest. Chronisch zieke kinderen, maar ook kinderen met astma en CF, zijn in het dagelijks leven soms minder actief, wat tot een laag maximaal aerob uithoudingsvermogen leidt. Met duurtraining kan het lichamelijke uithoudingsvermogen verbeteren. Het blijkt echter moeilijk om inspanningstraining jarenlang

vol te houden. De kans van slagen is groter wanneer het kind de inspanningsactiviteiten leuk vindt, zoals sporten in teamverband bij een reguliere sportvereniging. Mocht het kind daarbij geen aansluiting kunnen vinden, dan is deelname aan een aangepaste sport, training bij bijvoorbeeld 'FitKids' of begeleide individuele training zinvol. De training moet goed worden afgestemd op de capaciteiten van het kind en het dagelijks functioneren dienen; ouders of vriendjes moeten er zo mogelijk bij worden betrokken. Eventueel wordt de training periodiek aangeboden, waardoor het kind 'rustpauzes' heeft van bijvoorbeeld een maand. Het trainingseffect verdwijnt niet volledig na een korte periode zonder training en de kans dat na elke trainingsvrije periode weer winst wordt behaald is groot. Dat kan motiverend zijn.

In het algemeen wordt aangenomen dat een training zinvol is, wanneer die minimaal twee à drie keer per week gedurende 30 minuten wordt gedaan. Naast de intensieve sportmomenten is het ook van groot belang om kinderen te motiveren om dagelijks een uur matig intensief te bewegen volgens de Nederlandse Norm Gezond Bewegen.

Literatuur

- Fagevik Olsen M, Lannefors L, Westerdahl E. Positive expiratory pressure: Common clinical applications and physiological effects. *Respiratory Medicine* (2015) 109, 297e307
- Groot E de, Duiverman EJ, Brand PLP. Dysfunctional breathing in children with asthma: a rare but relevant comorbidity. *Eur Respir J* 2013; 41: 1068–1073
- Hebestreit H, Arets HGM, Aurora P, et al. Statement on Exercise Testing in Cystic Fibrosis. *Respiration* 2015;90:332–351
- Hull J, Aniapravan R, Chan E, et al. British Thoracic Society guideline for respiratory management of children with neuromuscular weakness. *Thorax* 2012;67:i1ei40.
- McIlwaine M, Judy Bradley J, Elborn S et al. Personalising airway clearance in chronic lung disease. *Eur Respir Rev* 2017; 26
- Ronchetti K, Tame J, Paisey C et al. The CF-Sputum Induction Trial (CF-SpIT) to assess lower airway bacterial sampling in young children with cystic fibrosis: a prospective internally controlled interventional trial. *Lancet Respir Med* 2018;6: 461–71

Hoofdstuk 53

VERPLEEGKUNDIGE BEGELEIDING VAN KINDEREN MET LUCHTWEGAANDOENINGEN

Tiny Dauven, Linda Eijking, Truus van der Goot-Kamsma, Cora de Kiviet, Christel Linssen-Geven en Coosje Sintnicolaas

Inleiding

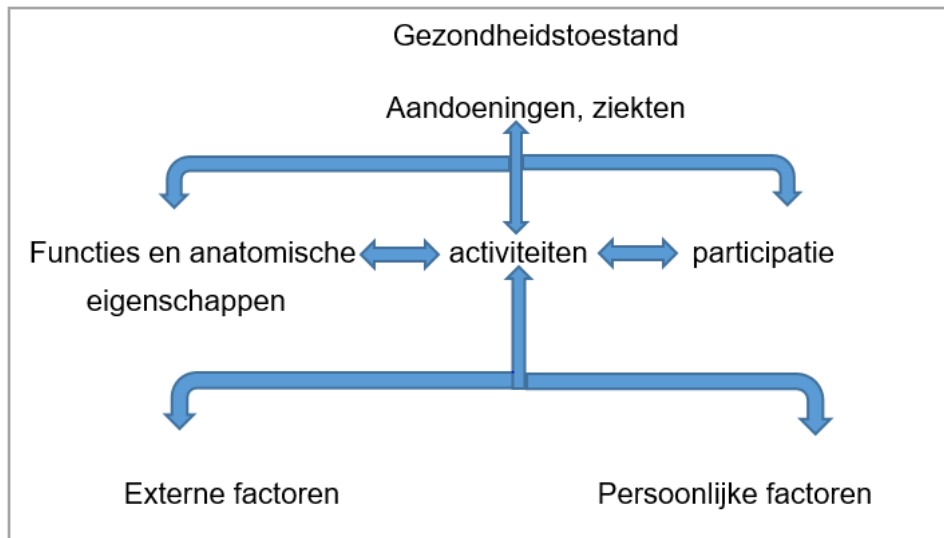
De zorg voor kinderen met luchtwegaandoeningen is de laatste jaren veranderd. Waar in het verleden de focus vooral lag op de fysieke aandoening, vindt behandeling nu veel meer plaats in de totale context van het dagelijks functioneren. Het hoofddoel van alle zorginspanningen is het bevorderen van de integrale gezondheidstoestand, gericht op een zo klachtenvrij mogelijk leven en een zo hoog mogelijke kwaliteit van leven. Dit hoofddoel wordt bereikt door:

1. het optimaliseren van het dagelijks functioneren van het kind, de participatie van kind en ouders hierin en de ervaren kwaliteit van leven
2. het optimaliseren van het fysieke functioneren, mede om long- en luchtwegschade op langere termijn te voorkomen dan wel te beperken

Oftewel: een kind met een luchtwegaandoening moet een kind kunnen zijn dat zo veel mogelijk kan deelnemen aan alle dagelijkse en sportieve activiteiten zonder luchtwegklachten. Verder is van belang dat een kind in staat is om verandering in (astma gerelateerde) luchtwegklachten te herkennen en adequaat te handelen.

Door middel van het ICF-CY systeem (Figuur 53-1), kan de integrale gezondheidstoestand overzichtelijk in kaart worden gebracht:

Figuur 53-1. ICF-CY systeem



Aandacht voor de integrale gezondheidstoestand betekent dat:

1. de zorgvraag van kind en ouders centraal staat en behandeling gericht is op de aard en ernst van problemen die kind en ouders ervaren. Hierbij worden alle aspecten van de gezondheidstoestand van het kind meegenomen zoals de fysieke aandoening, comorbiditeit(en), klachten, deelname aan dagelijkse en sportieve activiteiten. Leefstijl, coping en sociale omgeving spelen hierbij een belangrijke rol.
2. de verleende zorg effectief (evidence-based en/of practice-based), efficiënt en veilig is. De zorg wordt op tijd geboden, is laagdrempelig en houdt rekening met het mogelijk wisselend beloop van de aandoening. Daarbij vooral ook aandacht voor de specifieke kenmerken van het kind (leeftijd, cultuur, sociaaleconomische status, taalniveau, etc.).
3. er in een multidisciplinaire behandeling goede afstemming en communicatie is tussen alle disciplines om te komen tot adequate zorgverlening en een passend individueel zorgplan. Dit is een actueel plan met de beschrijving van goede controle van de betreffende luchtwegaandoening met daarbij behorende medicatie en leefstijladvies. Tevens staat hierin beschreven hoe te handelen bij een toename van luchtwegklachten.
4. kind en ouders actief betrokken worden in de zorg en samen met het team de verantwoordelijkheid dragen om te komen tot optimale controle van de luchtwegaandoening.

Rol van de verpleegkundige in de kinderlongzorg

De zorgverlening is idealiter multidisciplinair en het team bestaat minimaal uit een kinderarts(-pulmonoloog), kinderlongverpleegkundige en/of een verpleegkundig specialist aandachtsgebied kinderlongziekten. Daarnaast kan structureel of ad-hoc een kinderfysiotherapeut, diëtist, kinderpsycholoog, maatschappelijk werker en/of professionals uit de kinderopvang c.q. onderwijs deel uitmaken van het team.

1. De multidisciplinaire longzorg omvat: Een up-to-date medische behandeling
2. Duidelijke en eenduidige informatie & educatie m.b.t. aandoening en de medische behandeling
3. Het samen met kind en ouders op- en vaststellen van een individueel zorgplan, dit op gezette tijden evalueren en zo nodig aanpassen
4. Relevant lichamelijk onderzoek c.q. observaties
5. Het geven van voorlichting over en bespreken van resultaten m.b.t. aanvullend onderzoek
6. Begeleiding bij keuze device, inhalatie-instructie en regelmatige controle van de inhalatietechniek
7. Aandacht voor compliance / non-compliance en weerstanden die hierbij een rol spelen
8. Aandacht voor psychosociale begeleiding en coping in relatie tot de ontwikkeling van het kind
9. Het geven van voorlichting ter verbetering van conditie en eventueel verwijzen naar een kinderfysiotherapeut
10. Het beoordelen van de thuissituatie, het geven van saneringsadviezen en/of het aanvragen danwel verrichten van een huisbezoek voor verdere analyse t.a.v. triggers
11. Bespreekbaar maken van en opstarten van begeleiding m.b.t. stoppen met roken
12. Het bevorderen van zelfzorgmanagement, signaleren van knelpunten en hierop adequaat reageren
13. De praktische coördinatie van de zorg: duidelijkheid t.a.v. eerste aanspreekpunt bij vragen, problemen of toenemende klachten
14. Het zorg dragen voor gepersonaliseerde follow-up, multidisciplinaire overleg ad- hoc dan wel standaard/structureel
15. Het zorgdragen voor adequate persoonlijke (na)scholing en het verzorgen van (na)scholingen binnen en buiten de eigen organisatie
16. Het integreren van E-Health toepassingen in de zorg

De professionals kinderlongverpleegkundige en verpleegkundig specialist met aandachtsgebied kinderlongziekten

Kinderlongverpleegkundigen en verpleegkundig specialisten werken in verschillende domeinen. De competenties van een kinderlongverpleegkundige zijn gebaseerd op het verpleegkundig beroepsdomein. Een kinderlongverpleegkundige is daardoor complementair aan de kinderarts. De competenties van een verpleegkundig specialist zijn gebaseerd op zowel het verpleegkundig als het medisch beroepsdomein. Er is sprake van substitutie van zorg oftewel taakherschikking, een verpleegkundig specialist kan een zelfstandige behandelrelatie aangaan. Zowel kinderlongverpleegkundigen als verpleegkundig specialisten hebben kennis over de ontwikkeling van een kind, pedagogische methodieken en actuele kennis over de aandoening waarvoor het kind onder behandeling is. Zij zijn op de hoogte van de laatste ontwikkelingen en zijn beiden in staat dit te vertalen naar het specifieke kind en zijn omgeving.

Hoewel het effect van het inzetten van kinderlongverpleegkundigen en verpleegkundig specialisten in de kinderlongzorg nog (te) weinig is onderzocht, lijken de resultaten in het algemeen positief. Het leidt onder andere tot het beter geïnformeerd zijn van de patiënten, een toename van de patiënttevredenheid en betere klinische uitkomsten. Het inzetten van verpleegkundig specialisten maakt de zorgverlening niet direct goedkoper, maar ook niet duurder.

De kinderlongverpleegkundige (gespecialiseerd verpleegkundige), nader belicht. De kinderlongverpleegkundige houdt een (semi) zelfstandig spreekuur waarbij medische, psychische en maatschappelijke/sociale onderwerpen aan de orde komen. De kinderlongverpleegkundige heeft een belangrijke rol in het leren omgaan met de betreffende luchtwegaandoening. Terugkerende onderwerpen tijdens het spreekuur zijn onder andere anamnese, medicatiegebruik, instructie / controle inhalatietechniek, zelfmanagementondersteuning en educatie.

Kinderlongverpleegkundigen kunnen intra-, extra- of transmuraal werken. De taken die zij vervullen kunnen daarom verschillen. Afhankelijk van de werkplek worden afspraken gemaakt en kan de kinderlongverpleegkundige een aantal voorbehouden handelingen c.q. vaardigheden uitvoeren zoals: ausculteren van de longen, een spirometrie afnemen en/of het doen van een saneringshuisbezoek. Onder bepaalde voorwaarden mag een longverpleegkundige inhalatiemedicatie voorschrijven. De verpleegkundig specialist, nader belicht

De verpleegkundig specialist ziet vooral kinderen met luchtwegklachten (hoesten, rochelen, dyspnoe, piepen) en/of aanverwante atopische aandoeningen die zijn doorverwezen door de huisarts, jeugdgezondheidsarts of collega-kinderarts. Vanuit het perspectief van het kind en ouders wordt verpleegkundige zorg en medische behandeling geïntegreerd aangeboden ter bevordering van de continuïteit en kwaliteit van de zorgverlening.

Een verpleegkundig specialist kenmerkt zich door:

1. Zelfstandigheid: Ze kan optreden als hoofdbehandelaar of regie-gevend medebehandelaar. Deskundigheid: zij is expert in de verpleegkundige beroepsuitoefening, daarnaast zelfstandig in de laag tot matig complexe medische zorg. Zij indiceert en verricht eventueel voorbehouden handelingen. In complexe medische kinderlongzorg acteert zij vaak als casemanager.
2. Beroepsontwikkeling: zij is betrokken bij innovatie van het beroep en de zorgverlening, onderbouwd door onderzoek en implementatie van onderzoeksresultaten. Zij levert een bijdrage aan deskundigheidsbevordering van eigen en andere disciplines en aan de kwaliteit van de zorg.

Literatuur

LAN. (2012). Zorgstandaard astma bij Kinderen & Jongeren. Long Alliantie Nederland.

LAN. (2015). Goed inhaleren vraagt om eenduidige instructie. Long Alliantie Nederland.

Samenvatting van de herziene richtlijnen van de Sectie Kinderlongziekten van de NVK.

(2008). Astma bij kinderen. Hilversum.

Tsiachristas, A., Wallenburg, I., Bond, C., Elliot, R., Busse, et al, Costs and Effects of new professional roles: Evidence from a literature review. Health Policy, 2015 Sep;119(9):1176-87 .

V&VN. (2014). Expertisegebied Longverpleegkundige. Opgehaald van www.venvn.nl:

<https://www.venvn.nl/media/rh5pssk5/20140602-expertisegebied->

longverpleegkundige-def.pdf

V&VN. (2019). Beroepsprofiel van de verpleegkundige specialisten. Opgeroepen op 2020, van www.venvn.nl:

<https://storage.googleapis.com/capstone01/venvnvs/2020/02/1e1695a6-2020-01-09-beroepsprofiel-verpleegkundig-specialist.pdf>

V&VS. (2020). Factsheet verpleegkundige specialist (AGZ en GGZ). Opgehaald van

www.zorgmasters.nl: <https://zorgmasters.nl/extdocs/2020-07-21-factsheet->

verpleegkundig-specialist-agz-ggz-def.pdf

Hoofdstuk 54

VACCINATIES

Aline Verhage en Rienus Doedens

Inleiding

Het is belangrijk dat alle kinderen met astma, CF, BPD of andere longziekten volgens het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) worden ingeënt, tenzij er contra-indicaties bestaan. In dit hoofdstuk worden de bijzonderheden besproken die gelden voor patiënten met longziekten. Voor meer achtergrondinformatie over de verschillende vaccins in het RVP wordt verwezen naar het Werkboek Infectieziekten en de website van het RVP.

Voor meer informatie over doseringen, doseringsintervallen, bijwerkingen en contra-indicaties wordt verwezen naar het Kinderformularium en het Farmacotherapeutisch kompas.

Vaccinaties buiten het RVP worden meestal niet vergoed. Uitzonderingen zijn terug te vinden in de Regeling zorgverzekering (*bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering*).

Astma

Influenzavaccinatie. Het influenzavirus onderscheidt zich van de andere respiratoire virussen doordat het epitheelbeschadiging veroorzaakt, wat het risico op secundaire bacteriële pneumonie vergroot. Er is wisselend bewijs voor de effectiviteit van influenzavaccinatie bij kinderen met astma. Het geeft geen reductie in aantal, duur of ernst van influenza gerelateerde astma aanvallen en ook geen verbetering in de longfunctie. Kinderen die een vaccinatie kregen hadden echter wel een betere symptoomscore tijdens de influenza positieve weken.

Aan de andere kant is influenzavaccinatie bij astma wel veilig, veroorzaakt niet meer bijwerkingen en geeft geen aanleiding tot exacerbaties of andere post-vaccinatie complicaties. Bij ernstig astma is het derhalve te overwegen om influenzavaccinatie te adviseren, maar het wordt niet standaard geadviseerd bij astma in de eerste- of tweedelijnszorg.

De vaccinatie kan gegeven worden vanaf de leeftijd van 6 maanden. Bij kinderen jonger dan 6 jaar wordt de vaccinatie na 4 weken herhaald om tot voldoende antistofvorming te komen. Deze tweede vaccinatie kan vervallen wanneer het kind in de afgelopen 2 seizoenen minstens eenmaal volledig is gevaccineerd. Kinderen krijgen altijd een volledige dosering

van het vaccin. Prednisontherapie vanwege een exacerbatie (3-5 dagen) is geen contra-indicatie en heeft geen negatieve invloed op de effectiviteit van de vaccinatie.

Uit de literatuur blijkt dat er geen groter risico is op ernstige (allergische) reacties voor mensen met een kippenei-eiwit allergie, aangezien er nauwelijks tot geen kippenei-eiwit in de vaccins zit. Bij kinderen die met een anafylactische shock hebben gereageerd op uiterst minimale sporen van kippenei-eiwit of na een vorige influenzavaccinatie, wordt de vaccinatie gezet door een huisarts of in dagbehandeling van een ziekenhuis, gevolgd door een observatieperiode van minimaal 30-60 minuten. Lokale reacties kunnen zich in de volgende 24 uur wel voordoen.

Pneumokokkenvaccinatie. Sinds 1 april 2006 wordt dit vaccin standaard aangeboden in Nederland. Er is geen reden om kinderen met astma die daarvoor geboren zijn alsnog te vaccineren.

Respiratoir syncytieel virus (RSV) immunisatie. Routinematige passieve immunisatie met palivizumab leidt niet tot daling van het aantal astma-exacerbaties. Volgens de huidige richtlijnen komen kinderen met astma niet in aanmerking voor palivizumab.

Cystische fibrose

Influenzavaccinatie. Infectie met het influenzavirus kan bij CF-patiënten tot langdurige en soms irreversibele verslechtering van de longfunctie leiden. Hoewel nooit is aangetoond dat influenzavaccinatie daar inderdaad tegen beschermt, blijft het huidige advies om alle CF-patiënten vanaf de leeftijd van 6 maanden jaarlijks tegen influenza te vaccineren, overeind.

Pneumokokkenvaccinatie. Ondanks dat pneumokokken ziekte in CF niet vaak lijkt voor te komen, wordt aangenomen dat pneumokokkenvaccinatie in enige mate bescherming biedt tegen pulmonale exacerbaties veroorzaakt door *S. pneumoniae*. Studies ontbreken echter aangezien dit vaccin sinds jaren standaard wordt aangeboden in veel landen.

In Nederland wordt sinds 1 april 2006 via het RVP pneumokokkenvaccinatie aangeboden. Sinds 2011 is dit PCV-10 (Synflorix®), een decavalent conjugaatvaccin, welke een T-cel afhankelijke respons geeft, waardoor het geheugen ervoor blijvend is. Extra vaccinaties zijn dus in principe niet nodig.

Bij patiënten die niet gevaccineerd zijn met Synflorix® via het RVP kan gevaccineerd worden met PPSV-23 (Pneumovax®). Dit vaccin is goedkoper en beschermt tegen 23 serotypes. Het wekt een voldoende antistofrespons op, maar leidt niet tot ontwikkeling van geheugen omdat het een T-cel onafhankelijke respons is. Dit is de reden dat de vaccinatie

elke 5 jaar herhaald moet worden. Onder bepaalde omstandigheden worden de kosten hiervan vergoed bij CF, zoals bij een zeer marginale longfunctie of levercirrose.

Respiratoir syncytieel virus immunisatie. De longen van jonge CF-patiënten zijn verhoogd gevoelig voor RSV, met als gevolg vaker (en langduriger) ziekenhuisopnamen, beademing en vroege longschade. In studies die de effectiviteit van passieve immunisatie bij CF hebben onderzocht, werd echter geen verschil aangetoond met niet immuniseren. Er lijkt dan ook geen indicatie te bestaan voor standaard immunisatie met palivizumab. Uiteraard kan immunisatie niettemin overwogen worden bij kinderen met bijvoorbeeld ernstige longafwijkingen.

Varicella-zoster vaccinatie. Het varicella-zoster vaccin bevat een levend verzwakt virus. Het vaccin is effectief en veilig.

Ondanks dat er geen bewezen voordeel is van vaccineren, kunnen kinderen met CF worden beschouwd als een risicogroep die daarvoor in aanmerking zouden komen. Er is echter geen officieel advies dienaangaande.

Hepatitis A en hepatitis B. Patiënten met chronisch leverlijden bij CF hebben meer kans op een fataal verlopende hepatitis A of B infectie wanneer zij blootgesteld worden aan deze virussen.

Het is te overwegen om deze groep kinderen te vaccineren tegen hepatitis A en B, welke ook als een gecombineerd vaccin bestaat. Hepatitis B vaccinatie is sinds 2011 opgenomen in het standaard RVP.

Bronchopulmonale dysplasie (BPD)

Influenzavaccinatie. Vanwege gebrek aan bewijs van een gunstig effect van routinematige vaccinatie van patiënten met BPD tegen influenza kan het structureel en standaard gebruik van influenzavaccinatie bij patiënten met BPD niet worden aanbevolen. Niettemin kunnen er individuele omstandigheden bestaan waarop besloten wordt influenzavaccinatie te geven.

Pneumokokkenvaccinatie. Sinds de insluiting van pneumokokkenvaccinatie in het RVP is extra vaccinatie niet meer nodig.

Respiratoir syncytieel virus immunisatie. Passieve immunisatie tegen RSV is veilig en redelijk effectief, maar duur. Er is veel discussie over de kosten-effectiviteitsratio. Vooral nog wordt palivizumab toediening tussen oktober en maart aangeraden bij kinderen met BPD tot

de leeftijd van 24 maanden die in de voorliggende 6 maanden medische behandeling nodig hadden met bronchusverwijders, ICS, diuretica of zuurstof.

Longtransplantatie

Vaccineren is zinvol bij patiënten die immunosuppressieve therapie (gaan) krijgen in het kader van een longtransplantatie. Zij hebben een verhoogd risico op infecties na transplantatie. Vaccineren moet bij voorkeur vóór transplantatie plaatsvinden.

Tijdens screening vindt inventarisatie plaats van de vaccinatiestatus. Eventueel ontbrekende vaccinatiegegevens kunnen worden opgevraagd bij het Regiokantoor RIVM-DVP. Waar nodig worden er (opnieuw) vaccinaties gegeven via het RVP-inhaalschema (RVP-inhaalschema), waarbij het actuele RVP als richtsnoer geldt.

Extra vaccinaties:

- Het hepatitis A vaccin wordt in principe altijd geadviseerd, maar zeker indien er sprake is van leverziekten en/of reizen naar HAV endemische landen.
- Het varicella zoster vaccin (levend verzwakt) wordt overwogen als patiënt seronegatief is.
- Het gele koorts vaccin is een levend verzwakt vaccin dat levenslange bescherming biedt. Voor sommige landen is het verplicht om gevaccineerd te zijn tegen gele koorts. Dit vaccin moet echter vóór transplantatie toegediend worden en mag na transplantatie nooit meer gegeven worden. Dus vraag expliciet of de patiënt (of diens vertegenwoordiger) een wens heeft om naar gele koorts gebieden te reizen in de toekomst.

Toediening van meerdere geïnactiveerde vaccins, of eventueel gecombineerd met levend verzwakte vaccins, mag tegelijkertijd worden uitgevoerd, bij voorkeur in verschillende ledematen. Er is hiermee geen grotere kans op bijwerkingen vergeleken met de afzonderlijk toegediende vaccins. Tussen de toediening van twee levend verzwakte vaccins moet wel minimaal 4 weken zitten.

Geïnactiveerde vaccinaties mogen uiterlijk toegediend worden tot 2 weken voor transplantatie. Levend verzwakte vaccins mogen gegeven worden tot uiterlijk 1 maand voor transplantatie en zijn gecontra-indiceerd ná transplantatie. Deze periode van 4 weken geldt niet voor het BCG-vaccin, omdat er na vaccinatie met dit vaccin gedurende een langere periode nog altijd een BCG-infectie kan ontstaan. BCG-vaccin is vanwege dit risico dus altijd gecontra-indiceerd bij mogelijke of aanstaande immuundeficiëntie.

Post transplantatie. Levend verzwakte vaccins worden na transplantatie niet meer toegediend, vanwege de kans op vaccin-gerelateerde ziekte.

Geïnactiveerde, dode vaccins kunnen na transplantatie veilig gegeven worden vanaf 3 maanden na transplantatie, maar zijn mogelijk wel verminderd effectief door een verminderde antistof respons of verminderde cellulaire respons. Ook kan de duur van de bescherming minder lang zijn. Bij non-responders kan overwogen worden om opnieuw te vaccineren of de vaccinatiedosering te verhogen.

Extra vaccinaties:

- De jaarlijkse influenzavaccinatie wordt aanbevolen, in principe mag dat vanaf 4-6 weken na transplantatie.
- Bij patiënten die nooit gevaccineerd zijn met het pneumococcenvaccin is het advies om na transplantatie eenmalig PCV-13 (Prevenar®) te geven, gevolgd door PPSV-23 (Pneumovax®) na tenminste 8 weken. Dit zou mogelijk een betere immuunrespons geven. Nadien moet PPSV-23 elke 5 jaar gegeven worden.

Huisgenoten van transplantatie patiënten. Het advies aan huisgenoten van transplantatiepatiënten is om zich volledig te laten vaccineren volgens het RVP en ook de jaarlijkse influenzavaccinatie te halen.

Na vaccinatie met levend verzwakt vaccin kan er tijdelijk vaccivirus worden uitgescheiden. Dit is bij bepaalde levend verzwakte vaccins een potentieel risico voor immuungecompromitteerde patiënten. Bij huisgenoten van transplantatie patiënten is het daarom gecontra-indiceerd om na transplantatie zich te laten vaccineren met oraal poliovaccin (in Nederland wordt dit niet gebruikt). BMR-, varicella zoster-, gele koorts- en BCG-vaccinatie zijn echter niet gecontra-indiceerd, omdat daarbij geen aanwijzingen zijn dat het vaccivirus of de vaccinbacterie wordt overgedragen binnen het huishouden. Rotavirus vaccinatie lijkt veilig te zijn, mits de getransplanteerde gedurende 4 weken niet in aanraking komt met fecaal materiaal van de gevaccineerde huisgenoot.

Immunosuppressieve medicatie

Het aanbod van immunosuppressieve therapie ontwikkelt zich snel. Het advies is om voor start van behandeling te checken in het farmacotherapeutisch kompas of in het kinderformularium wat de adviezen zijn ten aanzien van vaccinaties.

Voor meer informatie over de huidig bestaande immunosuppressieve therapie en vaccinaties wordt verwezen naar de richtlijn Landelijke adviezen voor vaccinatie bij chronisch

inflammatoire aandoeningen (https://lci.rivm.nl/sites/default/files/2020-02/Chronisch%20inflammatoire%20aandoeningen_0.pdf).

In het algemeen geldt:

- (Her)start van immunosuppressieve therapie minimaal 4 weken na de vaccinatie met een levend verzwakt vaccin wordt als veilig gezien. De termijn van 4 weken geldt dus niet voor het BCG-vaccin (zie boven).
- Bij chronische behandeling met immunosuppressiva moet de beslissing over vaccinatie individueel worden genomen, desgewenst in overleg met een kinderarts-immunoloog.

Corticosteroiden. Corticosteroiden hebben een sterk remmend effect op de aangeboren immuniteit, doordat zij de migratie van leukocyten naar de plek van ontsteking remmen. Ze remmen echter ook de pro-inflammatoire cytokinen, zoals interleukine-2. In hogere doses veroorzaken corticosteroiden ook lymfocytopenie, vooral van de T-lymfocyten. Dat veroorzaakt verminderde weerstand tegen virusinfecties. Pas bij zeer hoge doseringen wordt ook de humorale immuniteit onderdrukt, wat invloed kan hebben op de effectiviteit van vaccinatie.

Indien er sprake is van een hoge dosering prednis(ol)on, dat wil zeggen 2 mg/kg/dag of meer dan 20 mg/dag gedurende minimaal 14 dagen, is er een contra-indicatie voor de toediening van levend verzwakte vaccins. Tevens is er een verminderde effectiviteit van de geïnactiveerde vaccins. Na het staken van de therapie blijft de contra-indicatie voor levend verzwakte vaccins 1 maand bestaan.

Inhalatie-corticosteroiden en topicale corticosteroiden hebben weinig immunosuppressief effect en vormen geen contra-indicatie.

Tacrolimus en mycofenolaatmofetil. Tacrolimus remt de vorming van cytotoxische lymfocyten, die verantwoordelijk zijn voor afstotingsreacties, en de T-helpercelafhankelijke B-celproliferatie. Mycofenolzuur, de werkzame stof in mycofenolaatmofetil, remt selectief de synthese van guanosidenucleotiden, resulterend in een cytostatisch effect op vooral B-lymfocyten en cytotoxische T-lymfocyten. Voor beide middelen geldt dat vaccinatie met levend verzwakt virus een ernstig en zelfs fataal verlopende infectie kan veroorzaken. Drie maanden na het staken van de behandeling kan waarschijnlijk weer veilig worden gevaccineerd.

Geïnactiveerde vaccins kunnen zonder problemen worden gegeven, maar geven mogelijk een te lage vaccinatierespons. Dat kan worden vastgesteld door minimaal 4 weken na de laatste vaccinatie de specifieke antistofrespons te bepalen.

Rituximab. Na gebruik van rituximab moeten vaccinaties (inclusief influenza) uitgesteld worden tot 6 maanden na de laatste gift, gezien de langdurige werking op de B-cel respons.

Overige biologicals. Bij middelen zoals Omalizumab (Xolair®, anti-IgE), Mepolizumab (Nucala® anti IL-5) , Reslizumab (Cinqaero®, anti IL-5), Benralizumab (Fasenra®, anti IL-5R α) en Dupilumab (Dupixent®, anti IL-4/anti IL-13) zijn er geen contra-indicaties voor of verminderde werkzaamheid van vaccinaties beschreven.

Literatuur

NVK richtlijn Bronchopulmonale dysplasie.

(<https://www.nvk.nl/themas/kwaliteit/richtlijnen/richtlijn?componentid=6488068&tagtitl es=Intensive%2BCare,Longziekten,Neonatologie>)

LCI-richtlijnen Landelijke adviezen voor vaccinatie bij chronisch inflammatoire

aandoeningen. RIVM, LCI 2020, versie 1.5. (https://lci.rivm.nl/sites/default/files/2020-02/Chronisch%20inflammatoire%20aandoeningen_0.pdf).

LCI-richtlijnen vaccinaties (<https://lci.rivm.nl/richtlijnen/vaccinaties>)

Farmacotherapeutisch Kompas: vaccins

(<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/groepsteksten/vaccins>)

2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host

Rubin LG et al. IDSA guidelines.

Werkboek kinderinfectieziekten. (<https://werkboeken.nvk.nl/kinderinfectieziekten/>
<https://rijksvaccinatieprogramma.nl/>).

Hoofdstuk 55

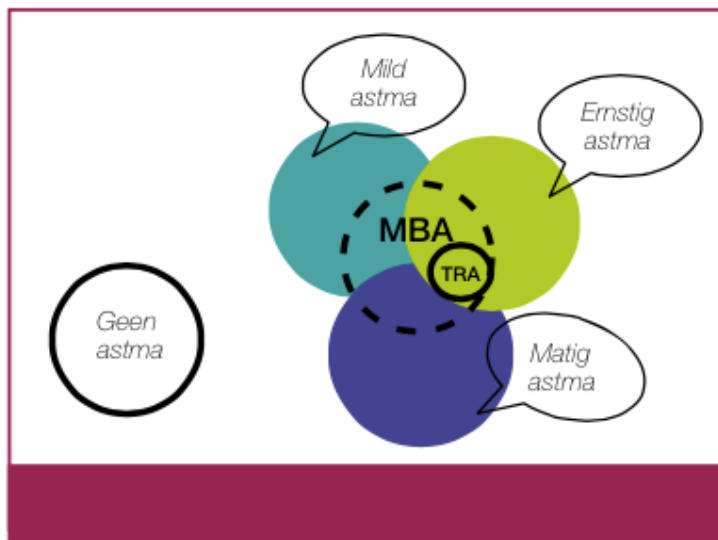
ERNSTIG ASTMA: MULTIDISCIPLINAIRE AANPAK EN BEHANDELING

Cindy Hugen en Monique Trijbels

Inleiding

De meeste kinderen met astma krijgen door behandeling volgens de eerste stappen van de huidige richtlijn hun astma goed onder controle en kunnen zonder problemen participeren in het normale leven. Er blijft echter een kleine groep kinderen die, ondanks hoge dosering van de astmamedicatie, last blijft houden van recidiverende klachten, frequente en/of ernstige (potentieel fatale) astma-exacerbaties, en/of afgenomen longfunctie. Hierdoor is er vaak schoolverzuim en een beperkte inspanningstolerantie, met alle gevolgen van dien voor het kind en zijn/haar omgeving. Deze groep wordt aangeduid met "problematisch ernstig astma" en omvat een heterogene groep van patiënten met moeilijk behandelbaar astma (MBA) en patiënten met therapieresistent astma (TRA). De behandeling van deze patiënten vereist een multidisciplinaire aanpak.

Figuur 55-1. Nomenclatuur en overlap ernstig astma



Assessment

Een gestructureerd multidisciplinair assessment is nodig om alle facetten van de integrale gezondheidstoestand van de patiënt in kaart te brengen. Iedere discipline zal op het eigen vakgebied identificeren welke factoren een rol spelen in het niet onder controle zijn van het astma.

De kinder(long)arts zal de diagnose astma (opnieuw) willen objectiveren en vaststellen welke co-morbiditeit een rol speelt. Echter zal de arts onmogelijk zonder de hulp van een geschoold en toegewijd multidisciplinair team tot een volledige probleemanalyse kunnen komen, aangezien de oplossing bij deze patiënten met ernstig astma meestal te vinden is buiten de luchtweg, op het vlak van de co-morbiditeit en sociale- en omgevingsfactoren. Derhalve zullen de teamleden niet alleen gespecialiseerd moeten zijn in alle factoren van ernstig astma maar ook in de complexe samenhang tussen deze verschillende factoren. Een aantal taken van de teamleden binnen de multidisciplinaire aanpak van problematisch ernstig astma is beschreven in Tabel 55-1.

Multidisciplinaire behandeling

Na een zorgvuldig multidisciplinair assessment met probleemanalyse zal per patiënt een behandeladvies op maat gemaakt worden, dat beschreven wordt in een individueel zorgplan.

Er wordt gewerkt met persoonlijke behandeldoelen op verschillende vlakken.

Multidisciplinaire behandeling vereist dat de verschillende teamleden hun werkwijze goed op elkaar afgestemd hebben, regelmatig interdisciplinair overleggen en elkaar laagdrempelig weten te vinden, zodat patiënt en ouders zich door 1 team geholpen voelen.

Een dergelijke interdisciplinaire astmabehandeling ofwel kinderlongrevalidatie vindt van oudsher plaats in Merem Medische Revalidatie (klinisch) en bij RAAck Dekkerswald Amalia Kinderziekenhuis Radboudumc (poliklinisch). Inmiddels zijn er ook op andere locaties in Nederland initiatieven voor een (vorm van) multidisciplinaire behandeling van kinderen met problematisch ernstig astma.

Met alleen het vaststellen van verbeterpunten in de astmabehandeling is het probleem nog niet verholpen. Er is geen evidence based aanpak in de multidisciplinaire behandeling van problematisch ernstig astma. Per patiënt zullen de accenten in deze behandeling anders liggen. Een aantal facetten echter komt bij vrijwel alle patiënten met problematisch ernstig astma aan de orde:

Tabel 55-1. Inhoud en taken multidisciplinair ernstig astma team

<u>Teamlid:</u>	<u>Samenvatting taken:</u>
Kinder(long)arts	Diagnostische evaluatie. Therapeutische beslissingen. Voortgang monitoren.
Kinderlongverpleegkundige	Gedetailleerde evaluatie van kennis, ziekte inzicht, cognities, inhalatietechniek, therapietrouw, symptoomherkenning, leefstijl, blootstelling aan prikkels, saneringssituatie, aanwezigheid en gebruik individueel actieplan. Coachen op bovenstaande punten. Voortgang monitoren: Inzetten e-health (online ACT en/of thuis-FEV1 monitoring).
GZ-psycholoog*	Evaluatie van psychosociale factoren kind en omgeving. Evaluatie schools functioneren. Follow-up en begeleiding afhankelijk van bevindingen.
Maatschappelijk werk*	Evaluatie van de gezinssituatie Psychosociale factoren
Fysiotherapeut*	Evaluatie van inspanningsvermogen, fysieke fitheid, al dan niet voldoen aan norm gezond bewegen voor kinderen, coping met astma bij inspanning. Analyse adempatroon. Educatie en coaching in de praktijk tijdens sporten. Zo nodig instructie sputum-evacuerende technieken.
Longfunctielaborant	Longfunctie, evt. inspanningsonderzoek
Dietist*	Evaluatie en adviezen voedingspatroon bij overgewicht, ondergewicht en/of voedselallergieën.
Planner complexe zorg	Combinatie-afspraken met diverse disciplines, afspraken met beide ouders/verzorgers
*Eventueel via 1 ^e lijn	

Symptoomherkenning. Veel van deze patiënten hebben moeite met het interpreteren van de benauwdheidsklachten. Er kan gewenning aan klachten zijn ontstaan, zodat een slechte longfunctie niet herkend wordt. Het (tijdelijk) gebruik van een FEV1-meter voor thuis kan dan inzicht geven in welke mate het astma onder controle is. Ook kan het moeilijk zijn verschillende soorten van benauwdheid van elkaar te onderscheiden, zoals kortademigheid bij astma, bij het bereiken van de fysieke grens bij inspanning of bij ademhalingsdysregulatie.

De fysiotherapeut leert de patiënt elk type benauwdheid te duiden en vervolgens te kiezen voor de juiste, bijpassende behandelingsstrategie, waardoor de patiënt weer grip op de klachten krijgt en verder begeleid kan worden met een trainings- en bewegingsprogramma 'op maat'.

Aanvalsplan. Met een uitgeschreven stappenplan, dan wel een actieplan online (zoals bv. Luchtbrug) voor medicatie en praktische oefeningen leert het kind zelfstandig te handelen bij benauwdheid.

Als de FEV1-meter thuis ingezet is bij slechte symptoomherkenning kan het actieplan gekoppeld worden aan de gemeten waarden van de FEV1 thuis.

Therapietrouw. Indien de therapietrouw ondanks uitleg en educatie, versimpeling van het dagelijkse medicatie voorschrift en psychologische ondersteuning onvoldoende blijft, kan de optie van medicatie-inname onder toezicht geëxploreerd worden (o.a. door wijkverpleegkundige of door school als patiënt naar school voor zieke kinderen gaat). Ook de inzet van elektronische devices om inname van puffs te monitoren behoort tegenwoordig tot de mogelijkheden.

Psychosociale problematiek. Belangrijk is dat de psycholoog onderzoek doet naar het aanwezig zijn van eventuele psychologische problematiek bij het kind zelf, die eventuele verdere behandeling vereisen.

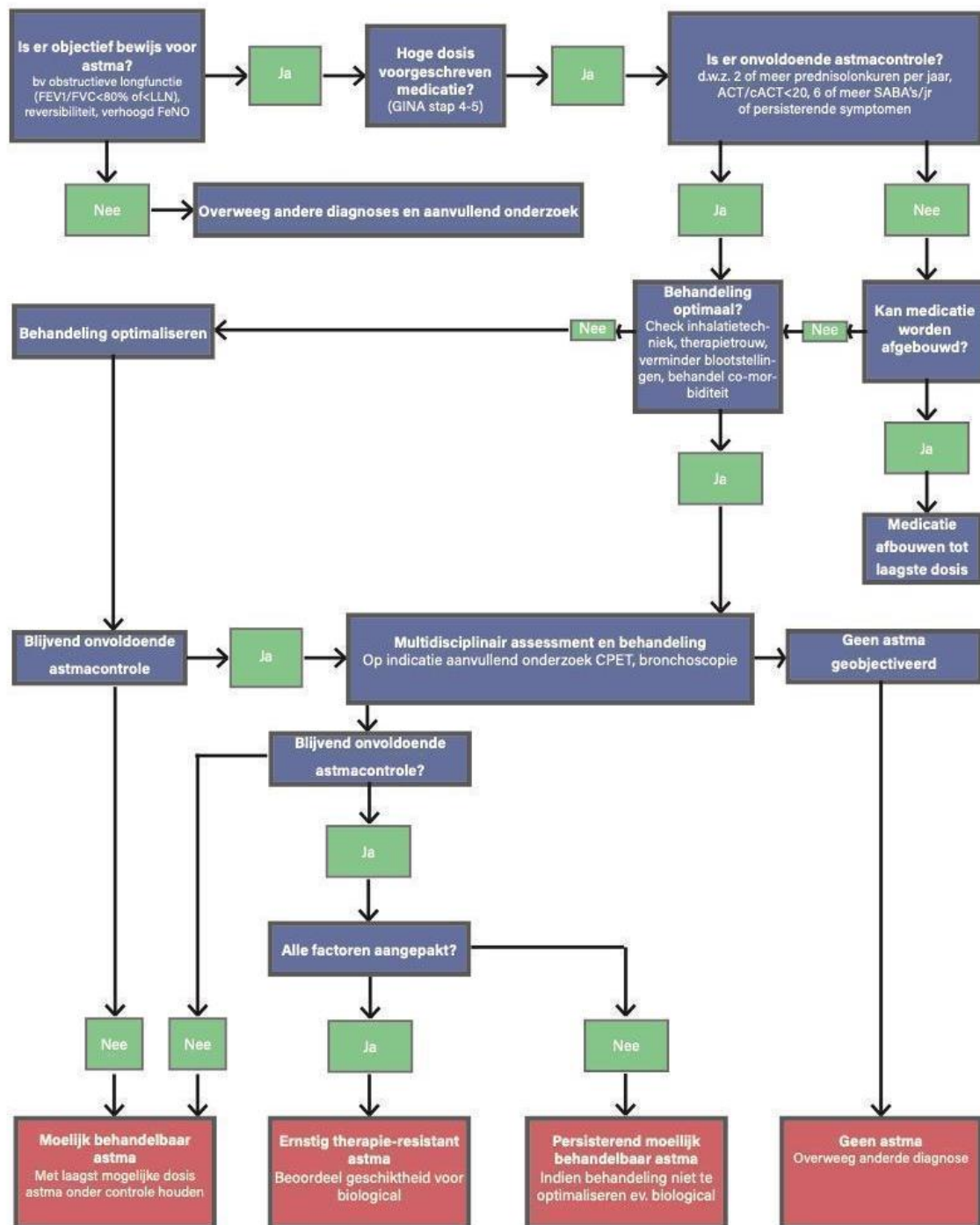
De psycholoog of maatschappelijk werker zal met ouders in gesprek gaan om te onderzoeken of er sprake is van gezinsproblematiek zoals problematische (vecht)scheiding, ernstige chronische ziekte bij een van beide ouders etc, die ook bij de verdere behandeling aandacht vragen en waarvoor eventueel behandeling (bijvoorbeeld systeemtherapie) opgestart moet worden.

Vervolg

Bij een effectief beloop van de multidisciplinaire behandeling zal voor kind en ouders steeds duidelijker zijn welke rol zij zelf in het vervolg van de astmabehandeling vervullen en welke werkpunten meegenomen dienen te worden in de vervolgbehandeling onafhankelijk van de locatie waar de follow-up zal plaats vinden. Er is een duidelijk actieplan, waarin staat welke acties ondernomen dienen te worden bij klachten en er vindt een overdracht plaats met de verwijzende kinderarts, zodat daar ook duidelijk is welke nazorg en controles verwacht worden.

Zoals ook uit onderstaand stroomschema 55-1 blijkt, speelt een zorgvuldige multidisciplinaire assessment en behandeling een centrale rol om na te gaan welke patiënten met persistent ernstig astma zouden kunnen profiteren van behandeling met nieuwe therapieën zoals met biologicals.

Stroomschema 55-1.



Literatuur

- Barsky EE, Giancola LM, Baxi SN, Gaffin JM. A Practical Approach to Severe Asthma in Children. *Ann Am Thorac Soc.* 2018;15(4):399-408.
- Boehmer A. Moeilijk behandelbaar en therapieresistent ernstig astma bij kinderen. *Ned Tijdschr Allergie & Astma* 2010;1:3-11
- Bush A, Flemming L, Saglani S. Severe asthma in children. *Respirology* 2017, 22, 886–897.
- Cook J, Beresford F, Fainardi V, Hall P, Housley G, Jamalzadeh A, et al. Managing the pediatric patient with refractory asthma: a multidisciplinary approach. *J Asthma Allergy.* 2017;10:123-30.
- Pijnenburg M, Flemming L. Advances in understanding and reducing the burden of severe asthma in children. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(10): 1032-44.
- Verkleij M, Beelen A, van Ewijk BE, Geenen R. Multidisciplinary treatment in children with problematic severe asthma: A prospective evaluation. *Pediatr Pulmonol.* 2017;52(5):588-597.

Hoofdstuk 56

NIET-INVASIEVE BEADEMING

Willemien de Weerd, Dick van Waardenburg

Inleiding

Niet-invasieve beademing wordt toegepast als behandeling bij kinderen die noodzaak tot chronische beademing hebben. Verder wordt het in de acute setting op de kinder intensive care perioperatief ingezet, en tenslotte als middel om invasieve beademing te voorkomen. Bij niet-invasieve beademing wordt kunstmatige positieve drukbeademing toegepast waarbij lucht wordt toegediend via een masker. Het grote verschil in vergelijking met invasieve beademing, waarbij gebruik wordt gemaakt van een endotracheale tube of tracheacanule, is dat de functie van de bovenste luchtwegen intact blijft. Dit heeft belangrijke voordelen, omdat spraak en slikfunctie behouden blijven en de verwarmings- en bevochtigingfunctie van neus en mond-keelholte intact blijft. Niet-invasieve beademing kan intermitterend worden toegepast, bijvoorbeeld alleen tijdens de slaap. Met de tegenwoordig beschikbare maskers en thuisbeademingsapparatuur is niet-invasieve beademing bij kinderen van vrijwel alle leeftijden mogelijk. Wel kan het een uitdaging zijn een goed passend masker te vinden waarbij lekkage tijdens de beademing minimaal is.

De zorg voor patiënten die buiten het ziekenhuis afhankelijk zijn van chronische beademing is regionaal georganiseerd en verdeeld over vier Centra voor Thuisbeademing gevestigd in Groningen, Maastricht, Rotterdam en Utrecht. De CTB's zijn centra met expertise voor de indicatiestelling, initiatie, monitoring, scholing en begeleiding van de zorg voor patiënten met een (dreigende) chronische totale respiratoire insufficiëntie en hebben een centrale rol in de chronische beademingsketen. Binnen de CTB's worden verschillende categorieën patiënten begeleid, zoals patiënten met neuromusculaire of neurologische aandoeningen, thoraxwandproblemen, aandoeningen van het longweefsel of luchtwegen, en apneusyndroom.

Indicaties voor verwijzing naar het CTB

Tabel 56-1 geeft een overzicht van de ziekten of afwijkingen die op de kinderleeftijd in aanmerking kunnen komen voor chronische beademing buiten het ziekenhuis. Een chronische respiratoire insufficiëntie uit zich meestal door klachten en symptomen van nachtelijke hypoventilatie (Tabel 56-2). Ze verergeren zeer geleidelijk; vaak worden in

retrospect langer bestaande klachten onderkend nadat met ademhalingsondersteuning is gestart. Bij de begeleiding van kinderen met neuromusculaire aandoeningen moet men vooral bedacht zijn op deze presentatie.

Tabel 56-1. Ziekten of afwijkingen die op de kinderleeftijd in aanmerking kunnen komen voor chronische beademing buiten het ziekenhuis

NEUROMUSCULAIRE ZIEKTEN
<p>Aandoeningen van de motorische voorhoorncellen (spinale spieratrofie, poliomyelitis)</p> <p>Aandoeningen van de motorische en sensibele zenuwen (Guillain-Barré syndroom)</p> <p>Myasthenia gravis</p> <p>Myopathieën (ziekte van Duchenne, myotone dystrofie, congenitale spierdystrofie, congenitale myopathieën, metabole myopathieën, infantiel botulisme)</p>
AFWIJINGEN VAN HET CENTRALE ZENUWSTELSEL
<p>Arnold-Chiari afwijkingen</p> <p>Hersentrauma, dwarslaesie</p> <p>Cerebrovasculaire afwijkingen</p> <p>Congenitale en verworven ademhalingscentrumafwijkingen</p> <p>Paralyse nervus phrenicus</p> <p>Meningomyelokèle</p>
RESPIRATOIRE ZIEKTEN
<p>Lagere luchtweg afwijkingen (BPD, CF, longfibrose, chronische longziekte na langdurige beademing)</p> <p>Bovenste luchtweg afwijkingen (laryngomalacie, tracheomalacie, bronchomalacie)</p>
SKELETAFWIJKINGEN
<p>Kyfoscoliose</p> <p>Thoraxwandafwijkingen</p> <p>Dysplasie van de thoraxwand</p> <p>Arthrogryposis multiplex congenita</p>
SLAAP GERELATEERDE ADEMHALINGSPROBLEMEN
<p>Obstructief Slaap Apneu Syndroom, wanneer geen baat bij CPAP</p>

Tabel 56-2. Klachten en symptomen die kunnen passen bij nachtelijke hypoventilatie

'S NACHTS
Frequent wakker worden Nachtmerries, angstdromen Vaker gedraaid moeten worden Nachtelijk zweten Tachypneu Orthopneu Dyspneu
'S OCHTENDS
Slaperigheid Moeilijk 'op gang komen' Geen zin in ontbijt Misselijkheid Hoofdpijn
OVERDAG
Lager energieniveau Behoefte aan rust na school Frequent slapen overdag Verminderde concentratie op school Afname van eetlust Dysforie/depressief gedrag Vermoeidheid
ALGEMENE SYMPTOMEN
Achterblijven in groei, ontwikkeling en prestatie Toename luchtweginfecties en gebruik antibiotica Enuresis Sputummobilisatieproblemen met stase van sputum

Verwijzing naar een CTB kan plaatsvinden bij het ontstaan van symptomen van een chronische respiratoire insufficiëntie voor 1) onderzoek naar de mogelijkheid en noodzaak van chronische beademing, 2) de noodzaak tot een chirurgische ingreep of onderzoek onder narcose bij patiënten met een (dreigende) chronische respiratoire insufficiëntie of 3) sputummobilisatieproblemen en een indicatie tot starten van hoesttechnieken zoals airstacken. Een informatief gesprek over chronische beademing kan ook een verwijzingsindicatie zijn.

Om acute situaties te vermijden heeft tijdige verwijzing de voorkeur, zodat er voldoende tijd is voor een goede informatievoorziening en voorbereiding en niet-invasieve thuisbeademing electief kan worden gestart. Bovendien heeft het CTB dan de kans om het kind hoesttechnieken en longvolume recruterings technieken aan te leren, waarmee verdere respiratoire achteruitgang mogelijk kan worden voorkomen en luchtweginfecties kunnen worden opgevangen.

Indicaties voor niet-invasieve beademing

Chronische respiratoire insufficiëntie. Doelstellingen van chronische niet-invasieve beademing zijn het behoud of verbetering van kwaliteit van leven, vermindering van morbiditeit, bevordering van groei en ontwikkeling en verlenging van het leven. De indicatie voor niet-invasieve beademing dient aan drie criteria te voldoen (Tabel 56-3). Ten eerste moet de diagnose chronische respiratoire insufficiëntie zijn gesteld op basis van symptomen of bloedgasanalyse (chronisch verhoogd PCO_2). Ten tweede moet de respiratoire insufficiëntie verklaard worden door een onderliggende ziekte die aanleiding kan geven tot een chronische respiratoire insufficiëntie (Tabel 56-1). Ten derde dient chronische beademing wenselijk, zinvol, veilig en technisch haalbaar te zijn. Het stellen van de indicatie tot chronische beademing is maatwerk en bij elke individuele patiënt zal steeds de intensiteit van de behandeling moeten worden afgewogen tegen de te verwachten kwaliteit van leven en levensduur van de patiënt. De belangrijkste contra-indicaties voor chronische niet-invasieve beademing zijn slikstoornissen en het onvermogen om sputum adequaat op te hoesten ondanks hoest ondersteunende maatregelen.

Tabel 56-3. Indicatie voor chronische beademing

Hypoventilatie, vastgesteld op grond van klachten en symptomen (Tabel 56-2) <i>en/of</i>
Hypercapnie: $PCO_2 > 50$ mm Hg (6,7 kPa) zonder klachten overdag of 's nachts of > 45 mm Hg (6,0 kPa) met klachten van hypoventilatie <i>en</i>
Onderliggende aandoening die aanleiding kan geven tot een totale chronische respiratoire insufficiëntie (Tabel 56-1) <i>en</i>
Chronische beademing moet gewenst en zinvol zijn, adequaat en veilig uitvoerbaar en technisch haalbaar

Acute respiratoire insufficiëntie. Niet-invasieve beademing wordt in toenemende mate toegepast op de kinder intensive care bij kinderen met acute respiratoire insufficiëntie. Doel is de alveolaire ventilatie en oxygenatie te verbeteren en ademerbeid te verminderen. Wanneer vroegtijdig gestart, kan dit mogelijk intubatie en invasieve mechanische beademing en de daarmee geassocieerde complicaties voorkomen. Hoewel deze vorm van beademing wereldwijd inmiddels breed toegepast wordt, ontbreken er goed uitgevoerde RCT's die het nut ervan onomstotelijk aantonen.

Acute niet-invasieve beademing kan gebruikt worden bij een groot aantal acute luchtweg- en longaandoeningen bij kinderen (zie Tabel 56-4). Echter aangezien de luchtweg bij niet-invasieve beademing niet gezekerd is, moet er sprake zijn van normale luchtwegreflexen en belangrijke contra-indicaties zijn dan ook (sterk) verminderd bewustzijn en/of slikstoornissen.

Wanneer acute niet-invasieve beademing gestart wordt, is het essentieel dat in de eerste uren erna goed wordt gemonitord of de respiratoire toestand van de patiënt verbetert zodat vroegtijdig een verdere achteruitgang en noodzaak tot intubatie en invasieve beademing onderkend wordt. Tekenen van falen van niet-invasieve beademing zijn: geen verbetering of toename ademerbeid, toename hartfrequentie, toename FiO₂ > 0.50-0.60, hoge beademingsdrukken (bijvoorbeeld piekdrukken > 20–22 cm H₂O; PEEP > 12 cm H₂O) en verslechterende bloedgassen.

Tabel 56-4. Indicaties en contra-indicaties voor acute niet-invasieve beademing

INDICATIES
Acute luchtweg- en longaandoeningen <ul style="list-style-type: none"> ○ Bronchiolitis ○ Pneumonie ○ Mild tot matig ernstig ARDS ○ Longcontusie ○ Acut ernstig astma ○ Hoge luchtwegobstructie ○ Verhoogde ademerbeid bij aangeboren hartafwijkingen ○ Longoedeem (bij hartfalen, nierfalen) ○ Acute exacerbaties van chronische long aandoeningen (oa. BPD, CF) Post detubatie (profylactisch of therapeutisch) Palliatieve trajecten
ABSOLUTE CONTRA-INDICATIES
Ernstige hypoxemie (ernstig ARDS)

Sterk verlaagd bewustzijn (coma) Gastro-intestinale chirurgie/bloeding Hemodynamisch instabiliteit (shock) Craniofaciale malformaties, trauma, of verbrandingen Pneumothorax (onbehandeld)
RELATIEVE CONTRA-INDICATIES
Braken Verwardheid / agitatie Overvloedige luchtwegsecreties Neusbloedingen

De meeste beademingstoestellen die op de kinder IC's gebruikt worden hebben de mogelijkheid voor niet-invasieve beademing. Echter lang niet alle apparaten kunnen voldoende luchtflow genereren om de luchtlekkage langs het masker te compenseren hetgeen kan leiden tot onvoldoende effectieve beademing en daardoor falen van deze therapie. Onvoldoende triggergevoeligheid van de apparatuur en/of een slecht passend masker kan leiden tot patiënt-ventilator asynchronie hetgeen een veel voorkomend probleem is.

In de acute setting kan gebruik gemaakt worden van een neusmasker, neusmondmasker of total face masker, maar desondanks is het vaak een uitdaging om een goed passend masker te vinden, vooral bij jonge kinderen. Een ruime voorraad van verschillende (maten) maskers is erg belangrijk. Omdat IC-beademingstoestellen gebruik maken van een gesloten systeem (aparte inspiratoire en expiratoire beademingslang) in tegenstelling tot de meeste chronische beademingsapparatuur (enkel een inspiratoire slang) is het belangrijk dat men zich ervan vergewist dat een masker gebruikt wordt dat geschikt is voor een gesloten systeem (non-vented masker).

Technische aspecten

Masker. Niet-invasieve beademing kan worden toegepast met een neusmasker, een mond-neusmasker (full face-masker), een doorzichtig masker dat ogen, neus en mond bedekt (total face-masker), pillows (siliconen kussentjes met een opening voor luchttoevoer die in de neusgaten worden geplaatst), een hybride masker (masker met een gedeelte over de mond en pillows in de neusgaten), of een mondstuk. Een mondstuk wordt gebruikt bij mondbeademing, waarbij een kind overdag naar behoefte enkele of meerdere beademingsteugen via dit mondstuk kan nemen (Afbeelding 56-5).

Figuur 56-1. Verschillende maskers.



Neusmasker



Neusmasker



Nose pillows



Full Face masker



Total face masker

De eerste keus is een neusmasker, omdat het kind kan blijven praten en bij braken niet in gevaar komt. Bij luchtlekkage, bijv. via de mond, kan een kinband worden gebruikt. Indien dit niet afdoende is kan bij aanhoudende lekkage overgegaan worden naar een ander type masker. Het masker wordt met een hoofdband of mutsje zodanig gefixeerd dat er geen lucht lekt, waarbij gestreefd wordt naar minimale druk op de huid. Huidirritatie en decubitus van de

neusbrug zijn belangrijke bijwerkingen. Luchtlekkage naar de maag kan klachten van aerofagie en maagdilatatatie veroorzaken. Chronische druk door het masker op het gelaat en start op jonge leeftijd met niet-invasieve beademing kan op lange termijn leiden tot het achterblijven in groei van het middendeel van het gezicht (midface hypoplasie).

Beademingsmachine. De keuze voor beademingsapparatuur en beademingsmodus wordt gemaakt in een streven naar optimaal comfort en effectiviteit voor het kind. Er bestaan verschillende thuisbeademingsmachines, waarbij via verschillende beademingsmodaliteiten de beademing zowel volumegestuurd als drukgestuurd en drukgecontroleerd kan worden ingesteld. Bij volumegestuurde beademing wordt een van tevoren vastgesteld volume toegediend, ongeacht de druk die daarvoor nodig is en zonder compensatie voor luchtlekkage. Bij drukgestuurde beademing worden de inspiratoire druk en de eindexpiratoire druk ingesteld, zodat voor luchtlekkage wordt gecompenseerd. Bij drukgecontroleerde beademing wordt een vast volume binnen bepaalde ingestelde drukken begrensd. De meeste kinderen worden via een drukgestuurde of -gecontroleerde instelling beademd. Bij de keuze zijn daarnaast veiligheidsaspecten van belang, waarbij alarmering bij kinderen die niet in staat zijn zelf te handelen adequaat moet zijn. Als een onveilige situatie ontstaat bij uitval van een beademingsmachine, zoals bij kinderen met een beademingsduur van meer dan 16 uur, zal een tweede beademingsmachine als backup aanwezig moeten zijn. Afhankelijk van leefstijl zal opbouw op een rolstoel noodzakelijk zijn. Sommige apparaten zijn hiervoor meer geschikt dan andere en zullen keuze voor apparatuur en instelling van de beademing bepalen.

Evaluatie en bewaking. Het effect van chronische niet-invasieve beademing wordt beoordeeld aan de hand van kwaliteit van leven, morbiditeit, groei en ontwikkeling. Bij klinische observatie wordt gelet op thoraxexcursies, ademfrequentie, interactie tussen patiënt en machine, zuurstofsaturatie, hartfrequentie en comfort van de patiënt. Bloedgasanalyse en nachtelijke pulse-oximetric, transcutaan of end-tidal, en/of poly(somno)grafie geven aanvullende informatie. In de follow-up zal in huisbezoeken door de CTB verpleegkundige in afwisseling met poli(klinische) evaluatie aandacht zijn voor medische en sociale situatie, ontwikkeling en veiligheid van het kind. Elk regionaal CTB is 24 uur per dag telefonisch bereikbaar voor vragen over respiratoire problemen bij kinderen met niet-invasieve thuisbeademing, bijvoorbeeld over aanpassing van de beademing wanneer slijmproductie bij een pneumonie de effectiviteit hiervan beïnvloedt.

Literatuur

- Veldnorm chronische beademing bij kinderen, versie 1.0. Vereniging Samenwerkingsverband Chronische Ademhalingsondersteuning (VSCA), Baarn, 2015.
- Amaddeo A, Frapin A, Fauroux B. Long-term non-invasive ventilation in children. *Lancet Respir Medicine* 2016 Dec;4(12):999-1008
- [Daniel W Sheehan](#) -, [David J Birnkrant](#) , [Joshua O Benditt](#) , [Michelle Eagle](#) -, Jonathan Finder -, [John Kissel](#) , [Richard M Kravitz](#) -, [Hemant Sawnani](#) , [Richard Shell](#) -, [Michael D Sussman](#) -, [Lisa F Wolfe](#) -Respiratory Management of the Patient With Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatrics* 2018 Oct;142(Suppl 2):S62-S71
- Fedor KL. Noninvasive Respiratory Support in Infants and Children. *Respir Care*. 2017 Jun;62(6):699-717. doi: 10.4187/respcare.05244. PMID: 28546373.
- Mayordomo-Colunga J, Pons-Òdena M, Medina A, Rey C, Milesi C, Kallio M, Wolfler A, García-Cuscó M, Demirkol D, García-López M, Rimensberger P. Non-invasive ventilation practices in children across Europe. *Pediatr Pulmonol*. 2018 Aug;53(8):1107-1114. doi: 10.1002/ppul.23988. Epub 2018 Mar 24. PMID: 29575773.

Hoofdstuk 57

INTRAMURALE EN EXTRAMURALE ZUURSTOF THERAPIE BIJ KINDEREN

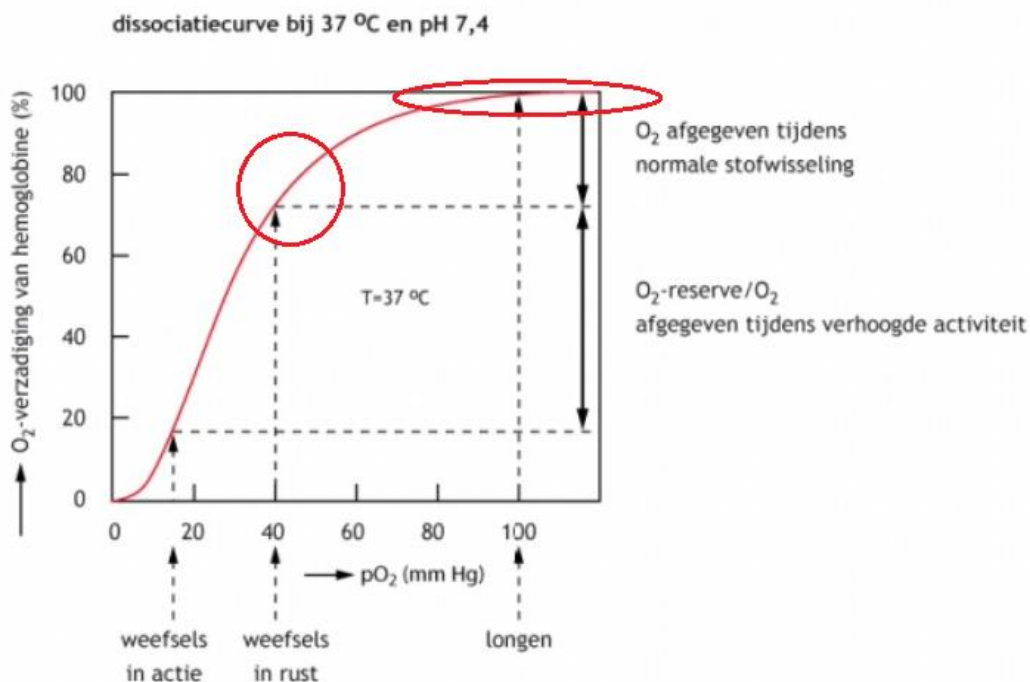
Govert Brinkhorst en Elianne Vrijlandt

Inleiding

De bedoeling van dit hoofdstuk is om –waar mogelijk- praktische adviezen te geven ten aanzien van zuurstof toediening in het ziekenhuis en thuis. Voor een deel van de besproken onderwerpen geldt dat er nauwelijks onderbouwing mogelijk is met onderzoeksresultaten.

Wat is een normale zuurstofsaturatie? Het vervoer van zuurstof in het bloed naar de weefsels vindt plaats door binding aan hemoglobine in de erythrocyt. De relatie tussen zuurstofbinding en de partiële zuurstofspanning wordt vormgegeven door een S-vormige curve: de zuurstofdissociatiecurve. Hieruit is af te leiden dat grote veranderingen in de PaO₂ bij hoge partiële drukken (ovaal) slechts kleine saturatieveranderingen geven: er blijft veel zuurstof gebonden. In tegenstelling tot omstandigheden met een lage partiële zuurstofspanning (arbeidende spier/veneus bloed) (cirkel) waarbij kleine veranderingen van de PaO₂ leiden tot relatief grote saturatieveranderingen. Een saturatie-achteruitgang in het steile gebied van de curve berust dus op een kritische PaO₂ verandering. (zie Figuur 57-1).

Figuur 57-1. PaO₂-curve



De zuurstofsaturatie kan direct gemeten worden met arteriële bloedgasanalyse (SaO_2). Pulse oximetrie (SpO_2) is ontwikkeld als een continue non-invasieve meetmethode van oxygenatie van het bloed. De techniek is gebaseerd op meting van de (verschillen in) lichtabsorptie spectra van oxyhemoglobine (HbO_2) en deoxyhemoglobine (Hb) . In het algemeen wordt door fabrikanten een accuraatheid geclaimd van 2% (reële waarde SaO_2 plus of min 2%). Studies wijzen uit dat die verschillen in metingen kunnen oplopen tot 3-4%. Saturatiemeters van verschillende merken kunnen ook onderling verschillen in meetresultaten. Bewegingsartefacten en niet licht doorlatende nagellak zijn vaak een oorzaak van een verstoorde SpO_2 -meting. Let daarom op zowel de acoustische pulse als de visuele pulse.

De mediane zuurstofsaturatie voor gezonde á terme geboren kinderen gedurende het eerste levensjaar is 97-98%. Bij oudere kinderen (1 jaar en ouder) is de mediane saturatie 98%, met een p5 van 96-97%. In slaap kan de saturatie iets lager zijn, maar een gezond kind heeft <5% van de tijd een saturatie van <94%.

Hypox(em)ie

Hypoxie is de conditie waarbij de toevoer van zuurstof onvoldoende is voor het lichaam als geheel of voor een specifiek gebied/weefsel om aan de vraag te voldoen die voor de stofwisseling nodig is. Hierbij spelen een rol: de pulmonale ventilatie en gaswisseling, de concentratie hemoglobine, de binding van zuurstof aan hemoglobine, de cardiale output en de distributie van bloed naar de perifere delen van het lichaam. Hypoxemie is gedefinieerd als een abnormaal lage concentratie van zuurstof in het arteriële bloed ($\text{SaO}_2 < 92\%$, $\text{pO}_2 < 8\text{kPa}$, (60mmHg)). Dit kan veroorzaakt worden door hypoventilatie, ventilatie-perfusie mismatch, Rechts-Links shunt, diffusieproblematiek, en/of afwijkingen in het hemoglobine. Het effect van hypoxemie op cellulair niveau kan verschillen: hersenweefsel kan slechts een aantal minuten zonder zuurstof, spierweefsel kan volledig herstellen na 30 minuten hypoxemie. Zuurstof toedienen is onder deze omstandigheden van het grootste belang! De WHO houdt als grenswaarde van 90% aan om zuurstof toe te dienen. Dit is mede gebaseerd op financiële overwegingen.

Symptomen van hypoxie

Tekenen van een (ernstig) zuurstoftekort zijn: onrust en opwinding (agitatie), versnelde ademhaling (niet te verwarren met hyperventilatie), versnelde hartslag, bleekheid of grauw gelaat, blauwe verkleuring van de slijmvliezen (cyanose) van gelaat, lippen, tong, vingers en/of nagels, onduidelijke spraak, coördinatiestoornissen, verlaagd bewustzijn, slaperigheid, en uiteindelijk overlijden. Deze tekenen zijn weinig specifiek, behoudens cyanose dat bij een normaal Hb en goede belichting veelal (pas) zichtbaar is bij een SpO₂ <85%. Meting van de SpO₂ is essentieel om objectief de oxygenatie vast te stellen tegen de achtergrond van het al of niet afwijkende klinisch symptomencomplex.

Vanzelfsprekend vormen deze genoemde symptomen en meetwaarden de parameters waarop het effect van zuurstoftherapie beoordeeld wordt.

Werking zuurstof

Met het verhogen van de zuurstoffractie van de ingeademde lucht (FiO₂) boven 0,21 zal de alveolaire pO₂ stijgen en daarmee uiteindelijk de arteriële pO₂ en de hieruit afgeleide SpO₂. Pulmonale ziektebeelden kunnen deze effecten negatief beïnvloeden en derhalve een hogere FiO₂ noodzakelijk maken om te komen tot een normale SpO₂. Voorwaarde hierbij is dat de ventilatie sufficiënt is, hetgeen alleen klinisch en met een pCO₂ vastgesteld kan worden.

Bijwerking zuurstof

De volgende bijwerkingen van zuurstof zijn beschreven: droge slijmvliezen van de luchtwegen en daardoor irritatie. (Dit is minder bij bevochtigde lucht). Bij kinderen met een gevoelige huid kan het zuurstofslangetje plaatselijk irritatie geven. Let op: geen vaseline of vette zalf smeren vanwege het brandgevaar. Eventueel een vetvrije crème van de apotheek gebruiken. Gebruik van te veel zuurstof kan ook tot klachten leiden. Een remming van de ademhaling en een ophoping van CO₂ in het bloed kunnen uiteindelijk zorgen voor hoofdpijn, prikkelbaarheid, slaperigheid en bewustzijnsstoornissen. Let op: de flow waarmee de zuurstof gegeven wordt, zorgt voor enige PEEP, welke echter ongecontroleerd is en bij een flow van 2 l / min bij kleine kinderen kan oplopen tot 9 cm H₂O.

Intramurale zuurstoftherapie

Zuurstoftherapie valt onder de medische voorschriften. Net zoals medicatie dient zuurstoftherapie door de arts voorgeschreven en gestopt te worden. Vermelding in het patiëntendossier van het moment van starten/stoppen, het voorgeschreven toedieningssysteem, de gebruikte flow en de inspiratoire zuurstoffractie (FiO₂) zijn essentieel.

De zuurstof-toedieningssystemen kunnen ingedeeld worden in niet-invasieve en semi-invasieve systemen. Tot de niet-invasieve systemen behoren gezichtsmasker, couveuse en kap voor de mond. Deze systemen gebruiken relatief veel zuurstof, waarvan een substantieel deel niet de patiënt bereikt. De uiteindelijk bereikte FiO₂ is hierbij wisselend. De semi-invasieve methoden (neusbril, Optiflow, neuscatheter en nasopharyngeale tube) brengen gericht extra zuurstof in het respiratoire systeem met wisselende flows van zeer laag tot hoog. De FiO₂ van de gebruikte gasmengsels is variabel, doch redelijk nauwkeurig instelbaar. Afhankelijk van de gebruikte flows wordt nasopharygeaal een PEEP opgebouwd, hetgeen de oxygenatie ten goede komt. Tabel 57-1 zet de verschillende systemen op een rij waarbij voor het te bereiken resultaat de FiO₂ en de eigen ademhaling van de patiënt de belangrijkste parameters zijn naast natuurlijk het accepteren van het systeem. De hoogste FiO₂ kan bereikt worden met invasieve methoden zoals beademing. Deze systemen worden hier buiten beschouwing gelaten. Zie Tabel 57-1.

Tabel 57-1. Resultaat FiO2 systemen

Systeem	Flow l/min, maximum	Bereikte FiO ₂	Percentage O ₂ drijfgas	PEEP genererend	Bevochtiging	Hypercapnie risico	Obstructie risico
NON-INVASIEF							
Masker/ couveuse/tent	5-10	0,21-0,60	100%	neen	neen	Bij te lage flow	neen
Venturi-masker	2,4,6,8,10,15	0,24-0,60	100%	neen	neen	Bij te lage flow	neen
Non-rebreathing masker	10-15	0,6-0,9	100%	neen	neen	Bij te lage flow	neen
SEMI-INVASIEF							
Neusbril neonat	0,5-1,0	0,21-0,50	21-100%	neen	Ja , zeker bij prematuren	neen	gering
Neusbril zuigeling	1,0-2,0	0,33-0,50	100%	neen	Neen	neen	gering
Neusbril kind	1,0-4,0	0,33-0,50	100%	neen	Neen, tenzij > 4l/min	neen	neen
Optiflow™ neonat	1,0-2,0 l/kg/min	0,21-0,80	21-100%	gering	Ja	neen	gering
Optiflow™ zuigeling	1,0-2,0 l/kg/min, max 25 l/min	0,21-0,80	21-100%	gering	Ja	neen	gering
Optiflow™ kind	1,0-2,0 l/kg/min, max 60 l/min	0,21-0,80	21-100%	gering	ja	neen	gering

Nasopharyngeale catheter Zuigeling, kind	0,5-1,0	0,21-0,55	21-100%	ja	ja	neen	ja
Nasopharyngeale tube neonaat	0,5-1,0	0,21-0,55	21-100%	ja	ja	nee	ja

Extramuraal

Lange termijn zuurstoftherapie (long-term oxygen therapy, (LTOT)

Indicaties. Bij kinderen wordt thuisbehandeling met zuurstof vooral toegepast bij BPD, pulmonale hypertensie, interstitiële longziekten, bronchiolitis obliterans en CF. Bij chronische hypoventilatie, bijvoorbeeld bij neuromusculaire aandoeningen en obstructieve slaap apneu kan de ademhaling worden ondersteund, al dan niet met extra zuurstof (CPAP of non-invasieve beademing). Zuurstof kan overwogen worden bij congenitale hartziekten (met name wanneer er ook een respiratoir probleem is), bij intrapulmonale shunting, bij sikkelcelanemie en in de palliatieve setting. De indicatie moet bij voorkeur worden gesteld door een kinderarts.

Voordelen van zuurstof therapie thuis. De waarde van extra zuurstof voor de patiënt kan verschillen per ziektebeeld. In algemene zin kan de kwaliteit van leven verbeteren, de inspanningsmogelijkheden verbeteren, de overleving verbeteren en groei bevorderen. Het kan het ontstaan of verergeren van pulmonale hypertensie tegengaan.

Streefwaardes. Bij LTOT, krijgen patiënten thuis extra zuurstof met het doel om de SpO₂ boven 93% te houden. Dit is een gemiddelde waarde voor chronische patiënten; bij kinderen met CF kan soms een lagere saturatiegrens en bij kinderen met Pulmonale Hypertensie of met Sikkelcelanemie kan/moet de grens wat hoger worden nagestreefd.

Ontslag planning. Als een in het ziekenhuis opgenomen patiënt nog ten minste 2 tot 3 weken zuurstoftherapie nodig heeft, moet met de ouders worden nagegaan of LTOT zinvol is. Het kost enige tijd om alles te regelen. In sommige gemeentes is het bijvoorbeeld verplicht dat de Brandweer thuis komt kijken.

De kinderarts beoordeelt wanneer de patiënt stabiel genoeg is om thuis verder te herstellen en bepaalt streefwaarden voor SpO₂ voor de betreffende patiënt. Ouders moeten (geschreven) instructies hebben gekregen en weten wat ze moeten doen als bijvoorbeeld het alarm afgaat of zich complicaties voordoen. Afsproken moet zijn bij welke symptomen zij hulp moeten inroepen en van wie. Zorg dat er overleg geweest is met de huisarts over de verdeling van verantwoordelijkheden bij de monitoring van de patiënt. Tenslotte moeten patiënten met zuurstoftherapie thuis regelmatig voor controle bij de kinderarts komen. Het longfonds heeft een informatieve folder uitgebracht: "mijn kind gebruikt zuurstof thuis". Bij het stoppen van de zuurstof moet de kinderarts daartoe de opdracht geven.

Leveranciers. In Nederland wordt zuurstof thuis geleverd door vijf bedrijven: Linde Healthcare Benelux Homecare, Medidis, Vitalair, VIVISOL Nederland en Westfalen Medical. Zorgverzekeraars hebben vaak contracten met een bepaald bedrijf. Door een arts voorgeschreven zuurstoftherapie wordt in principe door alle verzekeraars vergoed. Bekijk van tevoren het (generieke) aanvraagformulier. Er is vaak veel expertise bij de (volwassen) longverpleegkundigen. Voor optiflow gelden specifieke regels, overleg hierover van tevoren met de verzekeraar.

Zuurstofapparatuur

Zuurstof thuis kan op drie verschillende manieren geleverd worden: 1. In cilinders/ gasflessen 2. door middel van een concentrator of 3. als (sterk gekoelde) vloeibare zuurstof. Overweeg bij een hoge flow (vanaf 4-5l/min) of wanneer de zuurstof via een tracheacanule gegeven wordt om de lucht te verwarmen en te bevochtigen. (Eerder werd bij lagere flow ook bevochtiging geadviseerd maar dat gaf weer meer kans op bacteriële besmetting van het bevochtigingssysteem). Er zijn systemen die een pulse zuurstof geven bij de inademing alleen. Dit bespaart zuurstof in het gebruik, maar kan alleen gebruikt worden voor (oudere) kinderen die voldoende krachtig inademen om de flowafgifte te triggeren. De leverancier zal in overleg met de kinderarts en de patiënt kijken wat het meest geschikt is.

1. Zuurstof in flessen is een medicinaal product. Sommige leveranciers leveren een cilinder van tien liter als reserve bij een concentrator, voor het geval de stroom uitvalt.
2. Een concentrator scheidt de zuurstof van de stikstof uit de omgevingslucht door middel van een moleculaire zeef. Het is een relatief goedkope, maar nog steeds relatief lawaaiige oplossing die stroom nodig heeft. Omdat een concentrator lucht nodig heeft om zuurstof te kunnen produceren, mag deze niet in een afgesloten ruimte staan. Er moet normale, goede ventilatie in de kamer zijn. Dit is de meest toegepaste voorziening.
3. Vloeibare zuurstof is gekoeld tot -180°C , zodat deze nog slechts een klein volume inneemt. De hoeveelheid zuurstof in een reservoir van ongeveer 45 l komt overeen met circa 30.000 l in de gasfase; dat is voldoende voor de continue afgifte van 2 l/min gedurende ruim 10 dagen. Daarnaast heeft de patiënt ook een klein reservoir nodig voor ambulante gebruik. Deze moet worden bijgevuld uit de basistank (moedervat).

Tabel 57-3. zuurstof thuis

	Indicatie overwegingen	Voordelen	Nadelen	Mobiele opties
Zuurstof cilinders	(Lage) flow: 0.1 - 1.0 l/min -100% zuurstof nodig	-100% zuurstof mogelijk -geruisloos	-Zware en grote flessen -bij verwisselen cilinders moet drukregelaar worden omgezet -wekelijks of maandelijks bezorging	Kleine cilinders (bij cilinder 2 l is het gewicht rond de 5 kg)
Zuurstof concentrator	Flow 1-6.0 l/min (sommige modellen ook low flow vanaf 0.1 l/min of high flow optie tot 9.0 l/min) -geen 100% zuurstof noodzakelijk	-Omgevingslucht kan geconcentreerd worden tot ongeveer 94% zuurstof - bevochtiging aan te sluiten -eenmalige thuisbezorging -met vulstation mogelijk kleine cilinders te vullen	-Op stroom of accu -Maakt (veel) geluid -Geeft nooit 100% zuurstof af	-Mobiele concentratoren: alleen pulse (lichtste 1,5kg), accu voor ongeveer 5u -Reis concentratoren: (op stroom of accu); bij pulse gebruik (accu ongeveer 6-8u) of bij continu gebruik (ongeveer 1,5u) -cilinders gevuld via vulstation
Vloeibare zuurstof	Flow vanaf 0.25 l/min	-Bij hoge flow goede en lange mobiliteit -weinig geluid	-moedervat heel zwaar (daarom niet geschikt voor bovenwoningen) -hoge mate van zelfstandigheid vereist -veel condensatieverlies -minder geschikt voor een lage flow (<0,25l/min) -sissend geluid hoorbaar door verdamping -wekelijks of maandelijks bezorging	-Verschillende grootte reservoirs /tanks beschikbaar, -Pulse of continu -kort voor vertrek de draagset vullen, anders is de zuurstof al op bij vertrek.
Optiflow™ / High flow + zuurstofbron indien FiO2>0,21	2.0-60.0 l/min flow -alleen voor specifieke indicaties!	-kan bevochtigd en verwarmd worden	-wordt nog niet standaard vergoed	geen

Zuurstofsystemen/ Devices. De zuurstof wordt toegediend via dezelfde devices als in het ziekenhuis (zie intramuraal); het meest gebruikt buiten het ziekenhuis is de neusbril.

Veiligheid. De ouders moeten bereid zijn om thuis zuurstof toe te dienen en in staat zijn om daar goed mee om te gaan. Voor ontslag en voor het instellen van het kind op thuisbehandeling moet er een duidelijk behandelplan zijn gemaakt. Daarin zijn opgenomen de grenzen waarbinnen de SpO₂ moet blijven, de gewenste stroomsnelheid in l/min en de omstandigheden die contact met het verantwoordelijke centrum vergen, zoals afwijkende ademhalingsfrequentie, saturatie en zuurstofbehoefte en intercurrente infecties. De voorkeur heeft het dat de ouders ook de beschikking krijgen over een saturatiemonitor.

TNO heeft eisen en aanbevelingen geformuleerd voor zowel apparatuur als dienstverlening bij zuurstoftherapie thuis. De condities in huis moeten optimaal zijn; in geval van twijfel kan een verpleegkundige de situatie beoordelen. De ouders moeten doordrongen zijn van het grote risico van brand. Roken in huis is verboden en de brandweer moet van de zuurstoftherapie op de hoogte zijn. Als er op gas gekookt wordt, mag een kind aan de zuurstof niet in de keuken komen.

Afbouwen van zuurstof. Er zijn verschillende mogelijkheden om de zuurstof af te bouwen. Vaak wordt eerst de flow afgebouwd bijvoorbeeld van 2l/min naar 1,5l/min, vervolgens naar 1,0l/min, 0,7l/min en dan via 0,5 l/min naar stop. Soms wordt ervoor gekozen de flow niet verder af te bouwen dan 1,0l/min en dan de patiënt overdag een aantal uren zonder zuurstof te laten functioneren. Dat interval wordt dan steeds verder uitgebreid, waarna de dutjes en de nacht het langst gespaard worden. Bij sommige ziektebeelden is het niet mogelijk de zuurstof af te bouwen (pulmonale hypertensie) totdat een longtransplantatie is uitgevoerd.

Zuurstof op reis. Logistieke aspecten. Voor vakanties in Nederland verzorgt de leverancier zonder extra kosten de zuurstofvoorziening aan reeds bekende patiënten. Voor vakanties in het buitenland moet de reisorganisatie op de hoogte worden gesteld en moet een verzoek voor zuurstofvoorziening worden ingediend bij de ziektekostenverzekeraar. Meestal moet voor zuurstoftoediening tijdens het vervoer een aparte regeling worden getroffen. In tegenstelling tot het reizen per auto, trein en boot, waarbij doorgaans de eigen zuurstofvoorziening kan worden gebruikt, moet de patiënt tijdens een vliegreis gebruik maken van de in het vliegtuig aanwezige zuurstofbron. Daarvoor moet vooraf overleg plaatsvinden met de luchtvaartmaatschappij; er bestaan grote verschillen in voorwaarden tussen de luchtvaartmaatschappijen. Verder is het verstandig om een in het Engels gestelde

medische verklaring mee te nemen. De website van de European Lung Foundation (www.european-lung-foundation.org) geeft nadere informatie.

Medische aspecten. Tijdens het vliegen kan de lagere luchtdruk het nodig maken om de zuurstofflow aan te passen. De cabinedruk wordt boven 75 kPa (565 mm Hg) gehouden, overeenkomend met een hoogte van 2400 meter; bij gezonde personen resulteert dat, afhankelijk van conditie en adaptatievermogen, in een PaO₂ van 7 à 8,5 kPa (53 à 64 mm Hg) en een SpO₂ van 85 à 91% (zie Figuur 57-1). Bij longpatiënten kunnen deze waarden echter veel lager zijn.

Risicopatiënten zijn patiënten met een SpO₂ in rust van minder dan 92%, patiënten met een SpO₂ van minder dan 95% in combinatie met klachten of complicaties, zoals verminderde inspanningstolerantie, een FEV₁ beneden 50%, een klinisch relevante verminderde diffusiecapaciteit of restrictieve longfunctiestoornis en pulmonale hypertensie en uiteraard patiënten die thuis zuurstof gebruiken. Bij hen kan voorafgaande aan de reis een hypoxemietest worden uitgevoerd, de hypoxia altitude simulation test (HAST). De meeste ziekenhuizen kunnen deze test uitvoeren, waarbij de patiënt gedurende 3 tot 5 min een gasmengsel inademt met een FiO₂ van 15% (bodybox of Douglasbag). Als de SpO₂ dan boven 90% blijft, kan veilig worden gevlogen; bij kinderen met neonatale CLD mag die grens waarschijnlijk worden verlaagd naar 85%. De voor adequate saturatie benodigde zuurstoftoevoer is indicatief voor de tijdens de vlucht benodigde (extra) zuurstof. Bij oudere kinderen is dat doorgaans 2 à 3 l/min zuivere zuurstof. Bij patiënten die thuis zuurstof gebruiken, kan de HAST een indicatie geven van de benodigde extra flow; doorgaans is dat 1 a 2 l/min.

Specifieke ziektebeelden. Bulleuze longafwijkingen kunnen onder hypobare omstandigheden expanderen en zo een extra risico vormen. CF-patiënten hebben in de praktijk relatief weinig problemen tijdens het vliegen. Pulmonale hypertensie kan verergeren doordat de hypoxemie vasoconstrictie veroorzaakt. Bij volwassenen met pulmonale hypertensie wordt zuurstof gegeven als de gemiddelde arteria pulmonalisdruk meer dan 4,7 kPa (35 mm Hg) bedraagt of de systolische druk meer dan 6,7 kPa (50 mm Hg).

Literatuur

- Don Hayes et al, Home Oxygen Therapy for Children, An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline Am J Respir Crit Care Med Vol 199, Iss 3, pp e5–e23, Feb 1, 2019
- I.M.Balfour-Lynn et al, BTS guidelines for home oxygen in children, Thorax 2009;64(Suppl II):ii1–ii26. doi:10.1136/thx.2009.116020
- Mijn kind gebruikt zuurstof thuis, Longfonds.
<https://bestellen.longfonds.nl/product/mijn-kind-gebruikt-zuurstof-thuis/>
- Medisch Facilitaire Bedrijven Thuiszorg. Leidraad 'Veiligheid en kwaliteit van medische facilitaire dienstverlening bij thuiszorgtherapie'. Zeist: TNO, 2009.
www.tno.nl/downloads/TNO-KvL_FHI_LeidraadMedFacDienstverleningThuiszorgtherapiesept20091.pdf
- Martin AC, Verheggen M, Stick SM, et al. Definition and cutoff values for the hypoxia test using preflight testing in young children with neonatal chronic lung disease. Chest 2008;133:914-9.
- Mohr LC. The hypoxia altitude simulation test: an increasingly performed test for the evaluation of patients prior to air travel. Chest 2008;133:839-42.

Hoofdstuk 58

LONGTRANSPLANTATIE

Brigitte Willemse en Bart Rottier

Inleiding

Longtransplantatie bij kinderen is zeldzaam: per jaar krijgen er ongeveer 100-125 kinderen (<18 jaar) in de wereld een longtransplantatie. Het is een levensverlengende behandeling voor het eindstadium van longfalen met als doel verbetering van kwaliteit van leven van de patiënt.

In Nederland worden longtransplantaties bij kinderen alleen verricht in het UMCG Beatrix Kinderziekenhuis. Er wordt nauw samengewerkt met het longtransplantatie team voor volwassenen in het UMCG. De ondergrens voor longtransplantatie is in Nederland momenteel 5-6 jaar. Per jaar krijgen 1 tot 3 kinderen een longtransplantatie. Voor vragen met betrekking tot longtransplantatie bij kinderen <5 jaar met eindstadium longfalen kan contact worden opgenomen. Er zijn contacten met centra in Europa die wel kinderen <5 jaar onder bepaalde omstandigheden transplanteren.

De meest voorkomende indicaties voor longtransplantatie bij kinderen zijn cystic fibrosis (CF), (idiopatische) pulmonale hypertensie, congenitale longafwijkingen, BPD, en bronchiolitis obliterans na bijvoorbeeld stamceltransplantatie of virusinfectie. Ook gecombineerde hart-longtransplantatie (bij bepaalde vormen van pulmonale hypertensie) en long-levertransplantatie (bij CF) zijn mogelijk. Tijdige verwijzing voor transplantatie is gewenst om het proces van kennismaking, screening en wachtlijstplaatsing optimaal te laten verlopen en de kans op longtransplantatie te vergroten.

Screening

Kinderen komen in aanmerking voor screening voor longtransplantatie op het moment dat de verwachte overleving zonder transplantatie ongeveer 2 jaar is en er geen andere behandelingsopties zijn (Tabel 58-1).

Voorkeur is om met kind en ouders in een vroegtijdig stadium poliklinisch kennis te maken. In deze poliklinische evaluatie wordt ingeschat of longtransplantatie nodig is, er andere opties zijn en wat de timing idealiter zou zijn. Daarnaast wordt aandacht besteed aan de

mogelijkheden en onmogelijkheden van longtransplantatie, overlevingscijfers en de verwachte kwaliteit van leven, de risico's post transplantatie en bijwerkingen van de medicatie. Tevens wordt uitleg gegeven over het transplantatietraject. Het is ook mogelijk bij acuut irreversibel ernstig longfalen patiënten op de wachtlijst voor longtransplantatie te zetten.

In de nieuwe richtlijnen voor verwijzing en wachtlijstplaatsing van patiënten voor longtransplantatie (kinderen en volwassenen) van de International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) zijn aparte indicaties voor verwijzing/screening en voor plaatsing op de wachtlijst opgenomen. Bijvoorbeeld voor kinderen met CF is de indicatie voor verwijzing FEV₁ <40% van voorspeld, terwijl indicatie voor plaatsing op de wachtlijst is als de FEV₁ gedaald is tot <30% van voorspeld, de patiënt continu zuurstof nodig heeft en inspanning beperkt is. Ook een snel verslechterende longfunctie in korte tijd en frequente exacerbaties kunnen redenen zijn voor screening.

Tabel 58-1. Indicatie en contra-indicaties voor longtransplantatie

INDICATIES
Chronische respiratoire insufficiëntie door: <ul style="list-style-type: none"> - CF, BPD, bronchiolitis obliterans, longfibrose, congenitale longafwijkingen, chILD Pulmonale arteriële hypertensie
ABSOLUTE CONTRA-INDICATIES
Recent behandelde maligniteit Ernstige nierinsufficiëntie (klaring < 30) Roken
RELATIEVE CONTRA-INDICATIES
Chronische infectie (<i>Pseudomonas Aeruginosa</i> , <i>B. cenocepacia</i> , resistente micro-organismen, mycobacterium abcessus) Invasieve aspergillose Anatomische beperkingen Systemische aandoeningen (behandelde maligniteit, nierinsufficiëntie) Aanwezigheid van HLA-antistoffen Psychosociale factoren (persisterende therapieontrouw, follow up niet mogelijk)

Doel van de screening is de indicatie voor plaatsing op de wachtlijst te stellen, mogelijke (relatieve) contra-indicaties vast te stellen en het kind en ouders uitleg te geven en voor te bereiden op het transplantatietraject (Tabel 58-1 en 58-2). Naast de uitgebreide medische onderzoeken en uitleg over operatie en narcose zijn belangrijke aandachtspunten: de wens van ouders en kind om een transplantatie te ondergaan, therapietrouw en mogelijke angsten van het kind. Deze screening bestaat uit een opname van 1 week waarin ouders en kind kennismaken met het hele longtransplantatie team voor kinderen.

Tabel 58-2. Screening longtransplantatie bij kinderen

KENNISMAKING EN UITLEG LTX TEAM
Kinderlongtransplantatieverpleegkundige, kinderlongarts, congenitaal thoraxchirurg, thorax anesthesist, fysiotherapeut, diëtiste, kinderpsycholoog, medisch maatschappelijk werk, pedagogisch medewerker, educatieve voorzieningen.
ONDERZOEKEN
Laboratorium onderzoek oa: HLA antistoffen, CMV/EBV serologie, vaccinatiestatus, nierfunctie inclusief klaring, kweken (sputum, keel, feces) Beeldvorming: CT-thorax met contrast (vaatanomalieën en infectie foci), ventilatie-perfusie scan (om te bepalen welke long eerste getransplanteerd moet worden), uitgebreid longfunctie onderzoek (bepaling TLC), echocardiografie, CT abdomen of echo abdomen, duplex liesvaten (mogelijkheid voor canulatie i.g.v. gebruik van extracorporale circulatie) Overige onderzoeken: echocardiografie, ECG, 6-MWT, spierkrachtmeting.
CONSULTEN
Kindercardiologie (evaluatie hartfunctie), Kinderinfectieziekten (vaccinatiestatus, antibioticabeleid), KNO (infectie foci), Mondheekunde (infectie foci).

Wachtlijst

Nadat het kind is geaccepteerd voor longtransplantatie, komt het op de wachtlijst van Eurotransplant. Sinds 2012 is de plaats op de wachtlijst niet meer afhankelijk van de wachttijd, maar van de *lung allocation score* (LAS). Deze score, die loopt van 0 tot 100 punten, heeft als doel om de patiënten met de hoogste overlevingswinst het eerst te transplanteren; aan hen wordt een hogere score toegekend op geleide van objectieve criteria (zie www.eurotransplant.org). Kinderen tot en met 11 jaar krijgen altijd de score 100 aangezien donorlongen in deze longgrootte schaars zijn.

Orgaanmatching vindt plaats op geleide van bloedgroepcompatibiliteit en gewenste TLC. Hoe lang op een donorlong moet worden gewacht valt niet te voorzien en daarom is het van belang dat kinderen op tijd worden verwezen. Ex-vivo long perfusie (EVLPE) is een methode om de conditie van potentiële donorlongen te verbeteren en wordt ook bij longdonoren voor kinderen ingezet. Hierdoor wordt de donorpool vergroot. Door gebruik van longvolumereductie chirurgie kunnen grotere donorlongen worden geaccepteerd. Desondanks overlijdt vanwege het Europese donortekort in Nederland circa 35% van de kinderen op de wachtlijst.

Tijdens de wachtlijstperiode blijft het kind primair onder controle van de verwijzend kinder(long)arts. Belangrijkste aandachtspunten zijn handhaven van goede voedingstoestand, (spier)conditie en zorgen voor optimale kwaliteit van leven. Hierbij kan ook gebruik gemaakt worden van de regionale comfort teams. Daarnaast zijn er ook reguliere controles in het transplantatiecentrum elke 4 (minimaal 6) maanden i.v.m. aanpassingen van de LAS. Mochten er tussentijds veranderingen optreden is eerder contact gewenst.

Vaccinatiestatus wordt zoveel mogelijk vóór de plaatsing op de wachtlijst voor longtransplantatie geoptimaliseerd. Hierbij wordt uitgegaan van het RVP met aanvullend hepatitis A en indien gewenst vaccinatie voor gele koorts (zie ook Hoofdstuk 54). Ivm verhoogde kans op ernstig beloop van COVID19 infectie na longtransplantatie is COVID19 vaccinatie voorafgaande aan plaatsing op wachtlijst geïndiceerd.

Omdat erythrocytentransfusies kunnen leiden tot HLA-antistofvorming, wordt bij transplantatiekandidaten een hogere drempel gehanteerd voor bloedtransfusies dan gebruikelijk. Een transfusie wordt na 1, 2 en 4 weken gevolgd door controle op antistoffen. Als de donormelding binnen 4 weken na een transfusie plaatsvindt, worden voor transplantatie kruisproeven verricht.

Na transplantatie

Na een succesvolle transplantatie is de opname duur na operatie variabel: tussen de 6-12 weken. Post-operatieve complicaties zijn nabloeding, primary graft dysfunction, infectie en acute rejectie. De eerste 3 maanden na transplantatie mag een kind nog niet naar school of gaan zwemmen, in verband met verhoogd infectierisico.

Follow up

Na ontslag uit het ziekenhuis vinden aanvankelijk wekelijks en uiteindelijk elke 3 maanden controles plaats in het transplantatiecentrum, waarvan 1x per jaar een uitgebreide evaluatie door het hele team. De primaire zorg ligt bij het transplantatiecentrum. Doel van deze controles is handhaven van de transplantaat functie en vroegtijdig opsporen van resectie en bijwerkingen van de immunosuppressiva. Na een longtransplantatie hebben kinderen levenslang immunosuppressie nodig; standaard wordt gestart met tacrolimus, mycofenolaatmofetil en prednison. Samenwerking met verwijzend kinder(long)arts bestaat o.a. uit extra longfunctiemetingen en bloedafnames en eventueel controles in het kader van het onderliggend lijden (bijvoorbeeld bij CF).

Overige medicatie

Basaal medicamenteus beleid na transplantatie naast de immunosuppressie bestaat uit:

- Profylaxe voor CMV infectie: valaciclovir of valganciclovir gedurende 3 tot 9 maanden na transplantatie afhankelijk van donor-ontvanger CMV serologie. Reactivatie van CMV infectie wordt therapeutisch behandeld.
- Maagzuurremming, omeprazol. Doordat bij de operatie de nervus vagus wordt doorgenomen, is de maaglediging vertraagd en het risico van aspiratie verhoogd.
- PJP profylaxe waarvoor co-trimoxazol
- In geval van noodzaak tot pijnstilling: paracetamol, eventueel tramadol. Niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's) zijn absoluut gecontra-indiceerd i.v.m. effect op de nierfunctie in combinatie met gebruik van nefrotoxische immunosuppressiva.

Complicaties

De belangrijkste complicaties van longtransplantatie en immunosuppressiva zijn: infecties, resectie, posttransplantatie lymfoproliferatieve ziekte (PTLD), afname van nierfunctie, hypertensie, diabetes en op langere termijn huidkanker.

Infectie of resectie. Door gebruik van immunosuppressiva is de patiënt meer vatbaar voor infecties en deze worden laagdrempelig behandeld. Kinderen hebben vaker last van virale infecties en deze kunnen van invloed zijn op ontwikkelen van transplantaat falen en worden dus afhankelijk van de ernst ook 'behandeld', hetzij met antivirale middelen dan wel verhoging van dosering prednisolon. Omdat de symptomen van infectie, zoals temperatuurstijging, malaise, achteruitgang van de longfunctie en afwijkingen op de

thoraxfoto, niet verschillen van die van rejectie, zijn beide condities klinisch nauwelijks van elkaar te onderscheiden. De diagnose rejectie of infectie kan door middel van viraal neusspoelsel, kweken (bloed, BAL) en door afname van perifere longbiopten worden gesteld. Er is niet altijd voldoende longweefsel om de diagnose goed te stellen. Als infecties, inclusief EBV- en CMV-infecties als oorzaken zijn uitgesloten, wordt er blind met een rejectiebehandeling gestart.

Daling van de longfunctie is het primaire signaal voor verder onderzoek naar rejectie. De longfunctie wordt elke 3 maanden tijdens controle gemeten. Daarnaast hebben kinderen met een longtransplantatie thuis een elektronische longfunctie meter waarmee regelmatig de FEV₁ gemeten wordt, als deze daalt tot minder dan 90% van de optimale waarde vindt vervroegde controle plaats in het transplantatiecentrum. Tacrolimus spiegels worden minimaal elke 3 maanden bepaald: een te lage spiegel kan leiden tot rejectie. Streefwaarde van de spiegel is afhankelijk van de tijd na transplantatie.

Er bestaan verschillende vormen van rejectie, onder andere acute rejectie, bronchiolitis obliterans syndroom (BOS) en restrictieve allograft syndroom (RAS). Vaak wordt als eerste stap een 3-daagse stootkuur methylprednisolon gegeven. Inzet van andere behandelingen is afhankelijk van de soort rejectie.

Ter voorkoming van infecties wordt vanaf 6 weken na transplantatie de jaarlijkse influenzavaccinatie aanbevolen.

Posttransplantatie lymfoproliferatieve ziekte (PTLD). PTLD is een van de meest voorkomende maligniteiten post transplantatie. In de meeste gevallen is PTLD geassocieerd met de aanwezigheid van EBV infectie in B-cellen. Dit laatste kan ontstaan door re-activatie van het virus of door het doormaken van een primaire EBV infectie na transplantatie. Ter voorkoming van PTLD wordt na transplantatie regelmatig kwantitatieve EBV-bepaling door middel van de polymerasekettingreactie uitgevoerd. Als deze te hoog is wordt de immunosuppressie tijdelijk verminderd: door het verlagen van de dosering mycofenolaatmofetil en nastreven van lagere tacrolimusspiegels gevolgd door frequent follow up van EBV signaal.

Bijwerkingen van de immunosuppressiva. Belangrijkste bijwerkingen van immunosuppressiva op korte en lange termijn zijn: diabetes mellitus (DM), hypertensie, nierfunctie verlies en huidkanker. Op de kinderleeftijd komt dit minder vaak voor dan bij volwassenen na longtransplantatie. Direct na de transplantatie worden DM en hypertensie vaak gezien; deze bijwerkingen kunnen verdwijnen bij dalen van de gebruikte prednisolon dosering en doordat de streefwaarden van de tacrolimus spiegels lager worden.

Gebruik van tacrolimus verhoogt de kans op huidkanker. Daarom wordt geadviseerd om extreme zon te vermijden en zonnebrandcrème met hoogste factor te smeren. Poliklinische controles zijn erop gericht om deze bijwerkingen in vroegtijdig stadium te detecteren en te behandelen.

Voeding. Na een longtransplantatie is er verhoogde kans op een voedselinfectie zeker in de eerste 3 maanden na transplantatie wanneer er nog hoge immunosuppressie gegeven wordt. In deze periode wordt een bacterie-arm dieet geadviseerd. Daarna wordt gebruik van voedingsmiddelen die veel bacteriën kunnen bevatten, zoals rauw vlees, barbecuevlees, onverpakt ijs, rauwe vis, producten waarin rauwe eieren zijn verwerkt en ongewassen fruit en groente afgeraden. Ongepelde noten en pinda's kunnen schimmelsporen bevatten die bij het pellen kunnen worden ingeademd, gepelde noten en pinda's zijn wel toegestaan.

Prognose

De mediane overleving na longtransplantatie bij kinderen is in het UMCG circa 9 jaar. In de ISHLT-registratie is dit circa 6 jaar. Uiteindelijk ontstaat bij veel kinderen net als bij volwassenen het beeld van bronchiolitis obliterans syndroom. Als na een primaire longtransplantatie het transplantaat faalt is bij kinderen een re-transplantatie mogelijk. De screening moet opnieuw worden doorlopen om te beoordelen of dit ook mogelijk is. Over het algemeen is de operatie gecompliceerder en zijn de overlevingscijfers minder goed. Transitie naar longtransplantatie centra voor volwassenen vindt plaats in overleg met patiënt en het betreffende centrum; bij transitie binnen het UMCG is er een transitieprogramma naar het longtransplantatie team voor volwassenen.

Literatuur

- Hayes jr D, Cherikh WS, Chambers DC, Zuckermann A, Stehlik J. The international Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 22nd pediatric lung and heart-lung transplantation report-2019. Focus theme: Donor and recipient size match. *J of Heart and Lung Transplantation* 2019;38:1015-1027
- Ramos K, Smith PJ, McKone EF, Pilewski JM, Lucy A, Hempstead SE, Tallarico E, Faro A, Rosentbluth DB, Gray AL, Dunitz JM. Lungtransplant referral for individuals with cystic fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines. *J of Cystic Fibrosis* 2019; 18: 321-333

Leard L, Ramos K etal. Consensus document of selection of lung transplant candidates: an update from the international society for Heart and Lung Transplantation. *J of Heart and Lung Transplantation* 2021: in press.

Benoit TM, Benden C. Pediatric lung transplantation: supply and demand. *Curr Opinion Organ Transplant* 2019: 24: 324-328.

Hoofdstuk 59

BIOLOGICALS IN ASTMA

Mark Ottink en Annelies Zwitserloot

Inleiding

De laatste jaren heeft een beter begrip van de complexe pathofysiologie van astma geleid tot nieuwe therapeutische opties voor astma in de vorm van biologicals.

Kinderen komen in aanmerking voor behandeling met biologicals indien er sprake is van persisterend ernstig astma, waarbij:

- De diagnose astma is geobjectiveerd.
- Ze behandeld worden met stap 4 of 5 therapie volgens de GINA guidelines.
- Alle stappen in de evaluatie van moeilijk behandelbaar astma geëvalueerd en aangepakt zijn (zie ook Hoofdstuk 55).
- Comorbiditeiten zijn uitgesloten, dan wel worden behandeld.
- Er desondanks sprake is van onvoldoende gecontroleerd astma.

Indicatiestelling

De indicatie voor het starten van een biological wordt door een kinderarts-pulmonoloog in een academisch centrum of een behandelcentrum met speciale expertise en een multidisciplinair team gespecialiseerd in behandeling van moeilijk behandelbaar astma gesteld.

T2-hoog astma

De meeste kinderen met therapieresistent astma hebben T2-hoog astma waarbij er sprake is van eosinofiele luchtweginflammatie, met een hoog aantal eosinofielen in bloed, luchtwegen en longweefsel of een hoog FeNO; en remodelering van de luchtwegen. In T2-hoog astma leidt contact van geïnhaleerde allergenen, microben en luchtverontreinigende stoffen met het luchtwegepitheel tot activatie van diverse mediators zoals o.a. thymic stromal lymphopoietin (TSLP), interleukine (IL) 4R α , IL-25 en IL-33. Dit proces leidt weer tot activatie van o.a. IL-4, IL-5 en IL-13, waardoor basofielen, eosinofielen en mestcellen worden aangetrokken en geactiveerd. Er vindt vervolgens secretie van IgE door B cellen plaats en activatie van innate cellen zoals het luchtwegepitheel en gladde spiercellen met als resultaat inflammatie,

bronchusconstrictie, bronchiale hyperreactiviteit en remodelering van de luchtwegen (Figuur 59-1).

T2-hoog astma kan worden ingedeeld in allergisch en niet allergisch eosinofiel astma. In allergisch astma speelt een allergeen specifieke, IgE-afhankelijk respons een dominante rol. In niet allergisch eosinofiel astma spelen T2 cytokines een significante rol.

De biologicals in ernstig astma grijpen in op verschillende punten in deze inflammatiecascade. Voor de kinderen met T2-hoog astma zijn op het moment van schrijven van dit hoofdstuk drie middelen in Nederland goedgekeurd: omalizumab (met een anti-IgE werking), mepolizumab (anti-IL-5) en dupilumab (anti-IL-4 en anti-IL-13). Wereldwijd zijn er inmiddels zes biologicals beschikbaar, met naast de drie bovengenoemde, ook nog reslizumab (anti-IL-5), benralizumab (anti IL-5 receptor) en tezepelumab (anti-TSLP). Tabel 59-1 beschrijft de verschillende biologicals en hun eigenschappen. Figuur 59-2 geeft een stroomschema voor de beoordeling en behandeling van persisterend ernstig astma bij volwassenen, dat geëxtrapoleerd kan worden naar de behandeling voor kinderen (Tabel 59-1, Figuur 59-2).³ Op dit moment is er onvoldoende evidence om de keuze verder te specificeren.

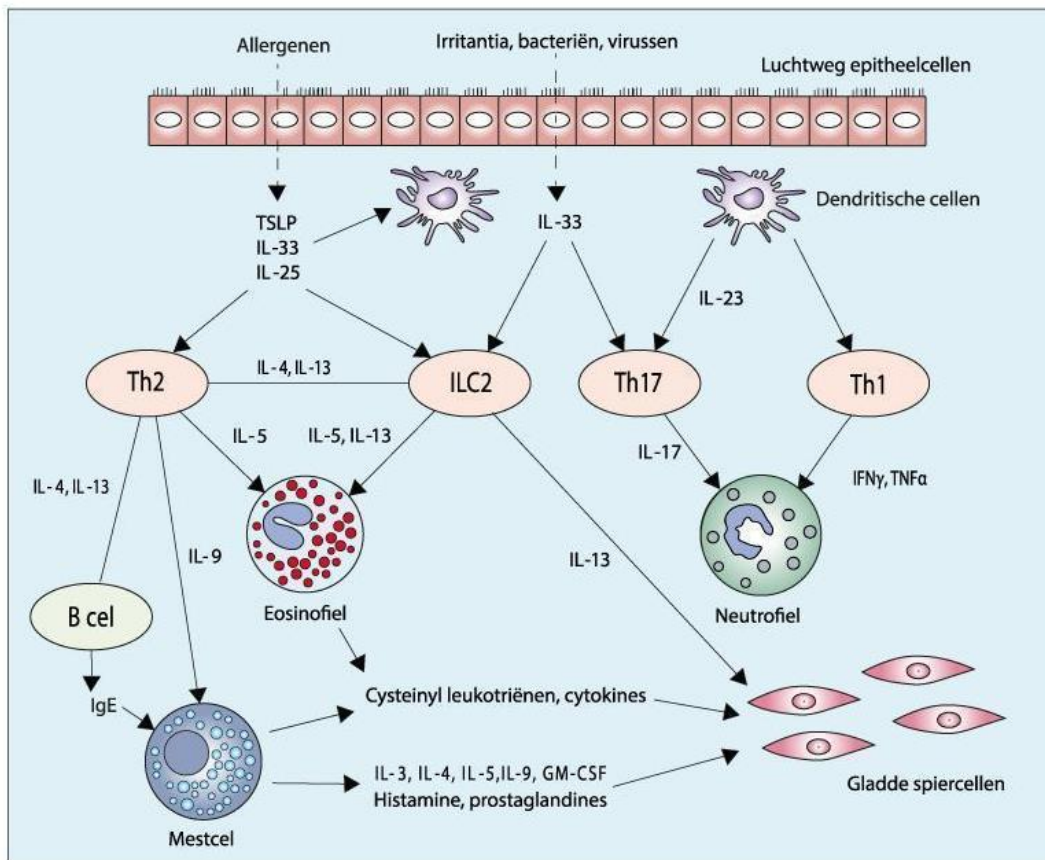
T2-laag astma

T2-laag astma bestaat uit neutrofiel, een gemengd neutrofiel/eosinofiel of een paucigranulocyttaire inflammatie. In vergelijking met T2-hoog astma is het minder duidelijk wat het onderliggende pathofysiologische proces is. Duidelijk is dat neutrofiële en paucigranulocyttaire ontsteking leidt tot activatie van zowel T1 en T17 cellen (Figuur 59-1) ^{2,3}. Patiënten met deze vorm van astma zijn meestal minder steroïdresponsief en hebben minder allergische symptomen. Op dit moment is tezepelumab (anti-TSLP) de enige biological die effectief is gebleken bij adolescenten en volwassenen met T2 laag persisterend ernstig astma. Tezepelumab is op het moment van schrijven van dit hoofdstuk nog niet beschikbaar in Nederland.

Figuur 59-1. Vereenvoudigde weergave van astma pathofysiologie.

(figuur gebruikt met toestemming uitgever ref. Pijnenburg et al. Lancet Respir Med 2020.

DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30399-4)



Legenda Figuur 59-1: GM-CSF: granulocyte macrophage colony-stimulating factor, IFN γ : interferon- γ , IL: interleukine. ILC2: innate lymphoid cell type 2, Th: T-helper cel, TNF α : tumor necrosis factor- α , TSLP: thymic stromal lymphopietin.

Tabel 59-1. Beschikbare biologicals voor de behandeling van astma bij kinderen.

Medicatie	Mechanisme	Indicatie	Effectiviteit	Dosering	Auto-injector	Bijwerkingen	Kosten
Omalizumab	Monoclonaal antilichaam tegen IgE	Patiënten ≥ 6 jaar met matig tot ernstig persisterend astma ondanks gebruik van ICS; en positieve huidpriktest of allergische sensibilisatie. Chronische idiopathische urticaria.	Kinderen: afname in exacerbaties en gebruik OCS en ICS. Verbetering in astmacontrole en QOL.	75 mg tot 600 mg SC elke 2-4 weken. Dosering afhankelijk van gewicht en hoogte IgE.	Nee	Reactie op injectieplaats, hoofdpijn, anafylaxie ($\pm 0,1-0,2\%$ in klinische trials), hypereosinofiele condities.	125 mg = 375 euro
Mepolizumab	Monoclonaal antilichaam tegen IL-5	Patiënten ≥ 6 jaar met ernstig eosinofiel astma	Kinderen: Beperkte gegevens. Adolescenten/volwassenen: afname van exacerbaties en verbetering QOL. Afname in OCS.	40 mg (6-11 jaar) of 100 mg (≥ 12 jaar) SC elke 4 weken.	Ja (100 mg)	Worminfecties, reactie op injectieplaats, hoofdpijn, rugpijn, vermoeidheid, zelden anafylaxie (0,01-0,1%).	100 mg = 1081, 93 euro
Dupilumab	Monoclonaal antilichaam tegen IL-4-receptor alfa, remt IL-4 en IL-13	Patiënten ≥ 6 jaar met matig tot ernstig eosinofiel astma of afhankelijkheid van OCS	Volwassenen: afname in exacerbaties en OCS gebruik. Verbetering in longfunctie.	1 ^e dosis 400 mg SC gevolgd door 200 mg a 2 wkn of 1 ^e dosis 600 mg gevolgd door 300 mg a 2 wkn Kinderen dosis afhankelijk van gewicht.	Ja (200 / 300 mg)	Worminfecties, overgevoelighedsreacties, hypereosinofiele condities, conjunctivitis (m.n. bij patiënten met eczeem), reactie op injectieplaats, eosinofilie.	200 mg = 628.88 euro

Reslizumab ^a	Monoclonaal antilichaam tegen IL-5	Patiënten > 18 jaar met ernstig eosinofiel astma	Adolescenten: studies voortijdig gestaakt i.v.m. geen effect. Volwassenen: afname in exacerbaties, verbetering in longfunctie en QOL.	3 mg/kg IV elke 4 weken	Nee	Worminfecties, verhoogd CK, anafylaxie in 0.3%. anafylaxie en overgevoeligheidsreacties, anafylaxie in 0.3%.	nvt
Benralizumab ^a	Monoclonaal antilichaam tegen IL-5 receptor alfa	Patiënten > 18 jaar met ernstig eosinofiel astma	Kinderen: studies lopen. Volwassenen: afname in exacerbaties, en OCS gebruik. Verbetering in longfunctie.	1 ^e 3 dosis 30 mg SC elke 4 weken gedurende 3 dosis, daarna elke 8 weken	Ja	Worminfecties, reactie op injectieplaats, hoofdpijn, faryngitis, koorts, overgevoeligheidsreacties.	nvt
Tezepelumab ^a	Monoclonaal antilichaam tegen TSLP	Patiënten ≥12 jaar met ernstig astma	> 12 jaar: Vermindering in exacerbaties en symptomen, verbetering in longfunctie en QOL.	210 mg SC elke 4 wkn.	Nee	Keelpijn, artralgie, rugpijn.	nvt

ICS: inhalatiecorticosteroiden, OCS: orale corticosteroiden, SC: subcutaan, IV: intraveneus, QOL: quality of life.

a. Niet geregistreerd in Nederland (voor kinderen).

Work up, evaluatie en duur van therapie

In de work-up voor starten van een biological dient zorgvuldige documentatie plaats te vinden van het aantal exacerbaties per jaar, aantal orale corticosteroïd kuren/onderhoudsbehandeling, biomarkers (bloed eosinofielen, FeNO, IgE, specifiek IgE), longfunctie, astma controle en quality of life.

Er is geen vergelijkend onderzoek voor de verschillende biologicals. De keuze welke biological wordt toegepast is afhankelijk van de fenotypering van het astma. Op basis van eosinofielen, FeNO, allergische sensibilisatie en onderhoudscorticosteroïden kan een afweging gemaakt worden volgens het algoritme van *Brussele et al.* (Figuur 59-2) ³.

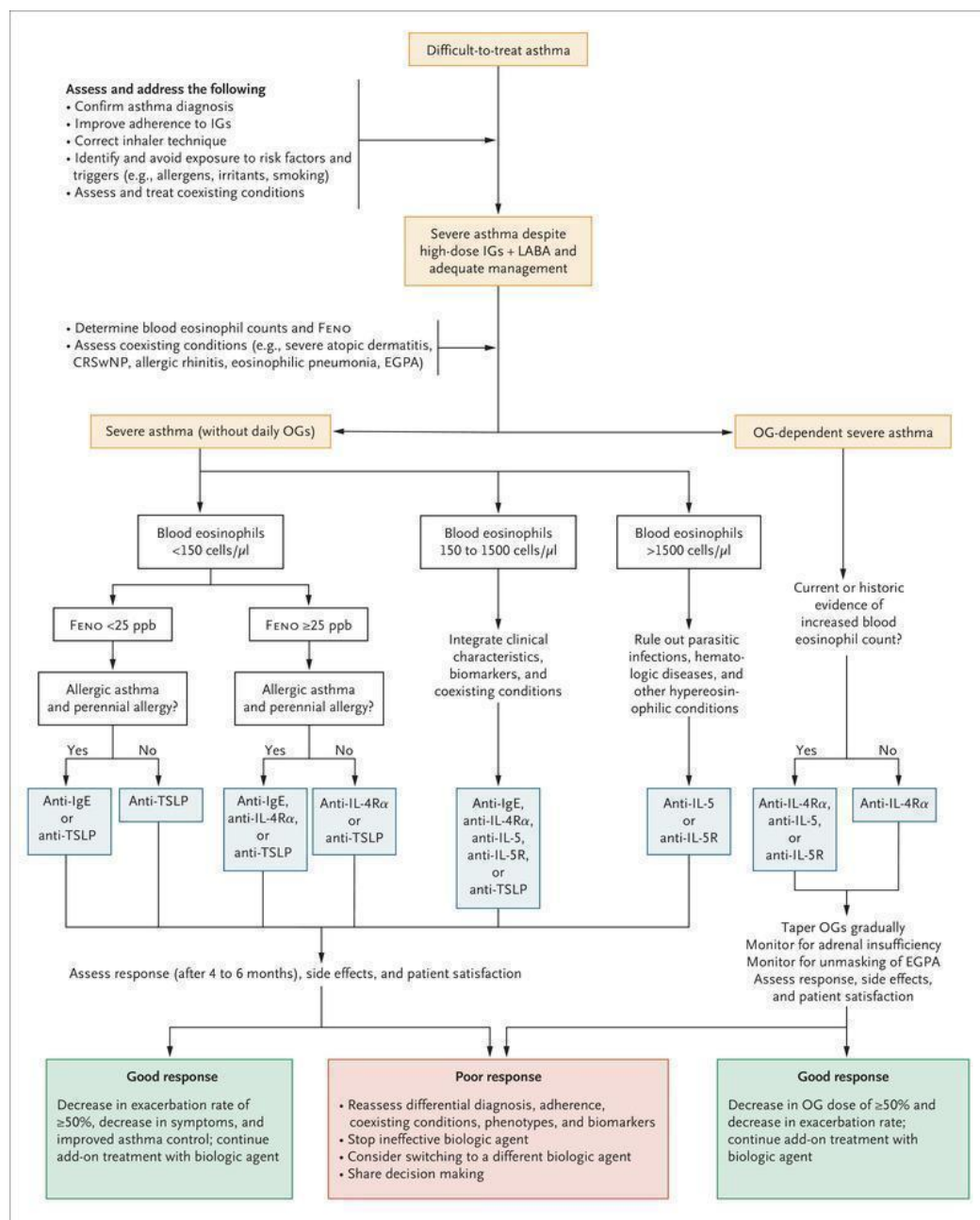
Na 4-6 maanden dient de behandeling op bovenstaande punten samen met patiënt geëvalueerd te worden, waarbij met name afname van exacerbatiefrequentie, verbetering van astmasymptomen, afbouw of staken van orale corticosteroïden en quality of life belangrijke uitkomstmaten zijn. Daarnaast zijn natuurlijk bijwerkingen en patiënttevredenheid van belang.

Bij onvoldoende resultaat dient behandeling heroverwogen te worden. Ook non-compliance voor de biologicals (in thuisbehandeling!) of voor de astma-onderhoudsmedicatie is hier opnieuw relevant. Een switch naar een andere biological is mogelijk. Er wordt op dit moment geadviseerd biologicals niet te combineren i.v.m. de hoge kosten en het ontbreken van evidence.

Voor alle bovenstaande biologicals geldt dat er geen data zijn met betrekking tot de optimale therapieduur, wijze van afbouw en/of staken van therapie.

Figuur 59-2. Algoritme voor de beoordeling en behandeling van persisterend ernstig astma bij volwassenen.

(figuur gebruikt met toestemming uitgever ref. Brusselle et al. *N Engl J Med* 2022. DOI: 10.1056/NEJMra2032506)



Afkortingen Figuur 59-2: CRSwNP: chronic rhinosinusitis with nasal polyposis, EGPA: eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, ICS: inhaled glucocorticoids, LABA: long-acting β_2 -agonist, OCS: oral glucocorticoids, ppb: parts per billion.

Potentiële nieuwe therapieën en targets

Het steeds verder ontrafelen van de pathofysiologie van astma heeft geleid tot de ontdekking van nieuwe mediators waartegen biologics kunnen worden ontwikkeld (Figuur 59-1). Op dit moment lopen er studies tegen diverse mediators in verschillende fases van onderzoek, onder andere naar biologics tegen IL-25, IL-33, en kinases.

Ook lopen er studies naar het gebruik van inhalatietherapie met biologics (o.a. anti-IL-13) in plaats van subcutane therapie of intraveneuze therapie.

Literatuur

Standpunt inzake voorschrijven Biologics voor kinderen met astma. Standpunt namens de sectie Kinderlongziekten.

Pijnenburg MW, Fleming L. Advances in understanding and reducing the burden of severe asthma in children. *Lancet Respir Med* 2020;8(10):1032-1044. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30399-4.

Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. *N Engl J Med* 2022;386(2):157-171. DOI: 10.1056/NEJMra2032506.