

Richtlijn Diagnostiek en antimicrobiële behandeling van recidiverende lagere- luchtweginfecties 2005

Richtlijn van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose,
vastgesteld op de ledenvergadering van 14-10-2005

Colofon

DIAGNOSTIEK EN ANTIMICROBIËLE BEHANDELING VAN RECIDIVERENDE LAGERELUCHTWEGINFECTIES

Richtlijn van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor
Longziekten en Tuberculose

ISBN 90-8523-096-9

© 2005, Nederlandse Vereniging van Artsen voor
Longziekten en Tuberculose, Luybenstraat 15,
5211 BR 's-Hertogenbosch
Voor verzoeken tot gebruik van tekst(gedeelten)
kunt u zich wenden tot de uitgever.

N.B. Daar waar *hij/hem/zijn* staat in deze richtlijn
kan ook *zij/haar/haar* worden gelezen.

Uitgever



Van Zuiden Communications B.V.
Postbus 2122, 2400 CC Alphen aan den Rijn
Tel. (0172) 47 61 91
E-mail: zuiden@zuidencomm.nl
www.richtlijnonline.nl

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden veeleenvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever.

Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Deze richtlijn is totstandgekomen onder supervisie van een panel van gezaghebbende leden van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT) en door hen aangezochte deskundigen op het gebied van Medische Microbiologie en Infectieziekten. De richtlijn is vervolgens vastgesteld in de algemene ledenvergadering. De richtlijn vertegenwoordigt de geldende professionele standaard ten tijde van de opstelling van de richtlijn.

De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts. Er kunnen zich omstandigheden voordoen waardoor in het belang van goede zorg voor de patiënt, afwijken van de richtlijn wenselijk is.

De richtlijn 'Diagnostiek en antimicrobiële behandeling van recidiverende lagereluchtweginfecties' is mede totstandgekomen door het programma Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling (EBRO) van de Orde van Medisch Specialisten.

Samenstelling werkgroep

DE LEDEN VAN DE WERKGROEP (IN ALFABETISCHE VOLGORDE)

Dr. M. Bakker (CRL), Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam, afdeling Longziekten
Prof. dr. P.J. van den Broek , Leids Universitair Medisch Centrum, afdeling Infectieziekten
Drs. C.S. de Graaff, voorzitter, Medisch Centrum Alkmaar, afdeling Longziekten
Dr. E.H.J. van Haren, Atrium Medisch Centrum, Heerlen, afdeling Longziekten
Dr. H.G.M. Heijerman, HagaZiekenhuis, locatie Leyenburg, Den Haag, afdeling Longziekten
Dr. R.E. Jonkers, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, afdeling Longziekten
Drs. D.A. van Kessel, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein, afdeling Longziekten
Dr. S.E. Overbeek, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam, afdeling Longziekten
Dr. M.F. Peeters, St. Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg, afdeling Medische Microbiologie

Inhoudsopgave

1.	Algemene methodiek van richtlijnontwikkeling	7
1.1	Aanleiding	7
1.2	Doelstelling	7
1.3	Richtlijngebruikers	7
1.4	Beschrijving doelgroep en definitie	7
1.5	Probleemomschrijving en uitgangsvragen	8
1.6	Samenstelling werkgroep	9
1.7	Werkwijze werkgroep	9
1.8	Afbakening van het onderwerp	10
1.9	Wetenschappelijke onderbouwing	10
1.10	Implementatie	12
1.11	Herziening	12
1.12	Afkortingen	12
2.	Begripsbepaling	14
3.	Epidemiologie	15
4.	Microbiologie	16
5.	Diagnostiek	18
5.1	Radiologische diagnostiek van bronchiëctasieën	18
5.2	Immunologische diagnostiek	24
5.3	Diagnostiek bij verdenking op cystic fibrosis	30
5.4	Diagnostiek bij verdenking op primaire ciliaire dyskinesie	33
6.	Behandeling	36
6.1	Antimicrobiële therapie bij bronchiëctasieën	36
6.2	De waarde van onderhoudsbehandeling met macroliden bij bronchiëctasieën	40
6.3	De waarde van gammaglobulinesuppletie bij patiënten met immunologische afweerstoornissen	42
6.4	Behandeling van cystic fibrosis	43
7.	Beslisboom	46

1. Algemene methodiek van richtlijnontwikkeling

1.1 AANLEIDING

Wereldwijd bestaat geen uniformiteit in de diagnostiek en behandeling van patiënten met recidiverende lagereluchtweginfecties. Dit komt deels door de grote verscheidenheid aan oorzaken van recidiverende luchtweginfecties. Hierdoor kan het beleid voor de behandeling van patiënten met recidiverende lagereluchtweginfecties verschillen, met risico op onder- of overbehandeling en niet-kosteneffectieve zorg.

Deze richtlijn is ontwikkeld in opdracht van de Commissie Richtlijnen Longziekten in het kader van het ontwikkelen en implementeren van richtlijnen (meerjarenaafspraken Orde Medisch Specialisten, OMS). De OMS is de financierende instantie.

In de werkgroep zijn alle specialismen vertegenwoordigd die bij de diagnostiek en behandeling van recidiverende lagereluchtweginfecties zijn betrokken.

1.2 DOELSTELLING

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen voor diagnostiek en antibiotische behandeling bij recidiverende lagereluchtweginfecties ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op goed medisch handelen. De richtlijn biedt aanknopingspunten voor lokale en regionale afspraken en/of protocollen, hetgeen voor de implementatie ervan bevorderlijk is.

1.3 RICHTLIJNGEBRUIKERS

De aanbevelingen zijn primair bedoeld voor longartsen en artsen werkzaam in belendende disciplines. Er wordt in deze richtlijn gestreefd naar het uitwerken van een diagnostisch plan voor patiënten met recidiverende lagereluchtweginfecties zoals die worden gezien in de algemene praktijk.

1.4 BESCHRIJVING DOELGROEP EN DEFINITIE

De werkgroep heeft zich beraden over de definitie van recidiverende lagereluchtweginfecties. In de literatuur wordt géén eenduidige definitie gegeven. Er is géén consensus over het minimale aantal infecties per tijdseenheid dat noodzakelijk is om van recidiverende infecties te mogen spreken.

Om pragmatische redenen heeft de werkgroep de uitgangspunten uit een publicatie in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde^{1,2} overgenomen (voorbereid mede namens de Inter-universitaire Werkgroep Immundeficiënties, de Sectie Kinderimmunologie van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, het Convent Klinische Immunologie en het Convent Medische Immunologie van de Nederlandse Vereniging voor Immunologie).

Bovengenoemde publicatie heeft mede de basis gevormd voor de CLB-richtlijn 'Diagnostiek bij vermoeden van een afweerstoornis'. Zie ook *paragraaf 5.2*.

Na ampele overwegingen is de werkgroep tot de volgende definitie van patiënten met recidiverende lagereluchtweginfecties gekomen:

patiënten ouder dan 18 jaar met recidiverende bacteriële lagereluchtweginfecties die bij voorkeur zijn vastgesteld door middel van kweken en gepaard gaan met minimaal vier ziekte-episoden per jaar, en patiënten met chronische lagereluchtweginfecties die niet (goed) reageren op de ingestelde therapie. HIV-positieve patiënten en iatrogeen immuungecompromitteerde patiënten (chemotherapie, transplantatie) worden uitgesloten.

Recidiverende lagereluchtweginfecties kunnen worden gezien bij obstructieve longziekten, zoals astma of COPD. Ook allergische factoren kunnen een rol spelen. Bovendien kunnen infecties in het KNO-gebied als bron fungeren bij recidiverende lagereluchtweginfecties. Zoals ook in de volgende hoofdstukken nog ter sprake zal komen, meent de werkgroep dat de longarts zich bij de analyse en behandeling van patiënten met recidiverende lagereluchtweginfecties ervan moet vergewissen dat de bovengenoemde aandoeningen, indien aanwezig, optimaal zijn behandeld. De werkgroep meent dat het niet opportuun is in deze richtlijn bovengenoemde aandoeningen te bespreken en in te gaan op de diagnostiek en behandeling hiervan.

1.5 PROBLEEMOMSCHRIJVING EN UITGANGSVRAGEN

Lagereluchtweginfecties komen bij volwassenen frequent voor. Indien er incidenteel sprake is van een luchtweginfectie kan deze infectie meestal afdoende (eventueel met antibiotica) worden behandeld. Het beloop is in de regel ongecompliceerd. Er is echter een subgroep van patiënten die bij *herhaling* lagereluchtweginfecties ontwikkelt. Hoewel de prevalentie niet bekend is, mag men ervan uitgaan dat iedere longarts meerdere keren per jaar met deze patiënten wordt geconfronteerd. Voor de patiënt betekent dit in de regel dat hij/zij (langdurig) ziekteverschijnselen ondervindt en mogelijk aan het arbeidsproces wordt onttrokken.

Er is ons geen richtlijn bekend waarin de diagnostiek en/of behandeling van recidiverende lagereluchtweginfecties stapsgewijs wordt beschreven. Deze richtlijn beoogt de diverse oorzaken van recidiverende lagereluchtweginfecties kort te belichten en een leidraad te geven hoe te handelen wanneer men met patiënten met recidiverende lagereluchtweginfecties wordt geconfronteerd.

De werkgroep heeft zich de volgende vragen gesteld:

1. Zijn er epidemiologische gegevens te vinden over de omvang van de groep patiënten met recidiverende lagereluchtweginfecties?
2. Kunnen uitslagen van microbiologisch onderzoek een aanwijzing geven over de genese van recidiverende lagereluchtweginfecties?
3. Welke inzichten bestaan er ten aanzien van de radiologische diagnostiek van patiënten met bronchiëctasieën?
4. Welke diagnostiek dient te worden verricht om een gestoorde immunologische afweer, cystic fibrosis (CF) en primaire ciliaire dyskinesie (PCD) aan te tonen dan wel uit te sluiten en heeft deze diagnostiek meerwaarde voor de patiënt?
5. Wat is op grond van de literatuur een goed hanteerbare beslisboom bij de analyse van patiënten met recidiverende lagereluchtweginfecties?
6. Welke antibiotische behandeling dient te worden gegeven aan patiënten met recidiverende lagereluchtweginfecties?
7. Zijn er indicaties voor onderhoudsbehandeling met antibiotica?

1.6 SAMENSTELLING WERKGROEP

De Commissie Richtlijnen van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT) heeft een ad-hoc werkgroep verzocht de genoemde richtlijn te schrijven. Deze werkgroep is multidisciplinair opgezet, met medewerking van leden uit de discipline Infectieziekten (prof. dr. P.J. van den Broek) en Medische Microbiologie (dr. M.F. Peeters), naast longartsen met ervaring in de diagnostiek en behandeling van lagereluchtweginfecties. De werkgroepleden zijn afkomstig uit zowel academische als niet-academische ziekenhuizen. Tevens is bij de samenstelling van de werkgroep rekening gehouden met de geografische spreiding. Dr. S.E. Overbeek was zowel gedelegeerde vanuit de Commissie Richtlijnen Longziekten als werkgroeplid. In een later stadium heeft dr. M. Bakker zich als gedelegeerde vanuit bovengenoemde commissie bij ons gevoegd.

Met nadruk moet worden gesteld dat de werkgroepleden niet zijn beïnvloed door commerciële belangen. Evenmin is er sprake geweest van conflicterende belangen. De richtlijn is ook niet door opvattingen of belangen van de financierende instantie (OMS) beïnvloed. Waar geen consensus kon worden bereikt, is dit vastgelegd in de tekst.

1.7 WERKWIJZE WERKGROEP

De werkgroep heeft gedurende drie jaar gewerkt aan de totstandkoming van de richtlijn. De verschillende onderwerpen werden door subwerkgroepen uitgewerkt en tijdens de plenaire vergaderingen besproken. Vervolgens schreven de werkgroepleden een paragraaf voor de richtlijn waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt.

Deze tekst is aangeboden aan de Commissie Richtlijnen Longziekten en experts in den lande en na beoordeling is de richtlijn vervolgens tijdens de Wetenschappelijk Vergadering van de NVALT besproken en definitief aangepast. Ten slotte is de richtlijn ter beoordeling voorgelegd aan het Kwaliteitsinstituut CBO.

1.8 AFBAKENING VAN HET ONDERWERP

Bij de discussie over de definitie zijn, zoals eerder vermeld, patiënten met HIV-problematiek en iatrogene immuunsuppressie (chemotherapie, transplantatie) niet opgenomen.

Tevens heeft de werkgroep, na ampele overwegingen, besloten zich te beperken tot de antimicrobiële behandeling bij bronchiëctasieën. Onderhoudsbehandeling met macroliden wordt eveneens besproken; tevens wordt kort ingegaan op de suppletie van gammaglobuline en de CF-zorg. De reden voor beperking is dat het te bespreken onderwerp te uitgebreid zou worden. Bovendien is er over de overige (niet-antimicrobiële) therapie zeer weinig literatuur voorhanden.

1.9 WETENSCHAPPELIJKE ONDERBOUWING

De richtlijn is zoveel mogelijk gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek. Zowel individueel als tezamen met het CBO werden relevante artikelen gezocht via systematische zoekacties tussen 1987 en 2004 in Medline-, Embase- en Cochrane-databases.

Hierbij werden de volgende zoek- en selectiecriteria in Medline gehanteerd: *Respiratory Tract Infection*, *Bronchitis*, *Bronchiectasis* en *Pneumonia* waarbij *Pneumocystis carinii pneumonia*, *Tuberculosis* en *HIV infections* werden uitgesloten. De zoekcriteria werden vervolgens versmald door uitsluitend *Recurrent*, Angelsaksische, Duitse en Franse literatuur te kiezen. Tevens werden *Child*, *Infant-Newborn* en *Case-report* uitgesloten. Op dezelfde wijze werden in Embase *Lower respiratory tract infection*, *Bronchiectasis*, *Respiratory tract infection* en *Pulmonary infection* gecombineerd met *Recurrent*. In de Cochrane-database werden onder genoemde zoekcriteria *reviews* gezocht. Door de werkgroepleden werden voor de deelonderwerpen nog andere selectiecriteria gebruikt zoals *Diagnosis in Cystic Fibrosis (CF)*, *Primary Ciliary Dyskinesia (PCD)*, *Epidemiology* en *Macrolides*. Ten slotte werden artikelen geëxtraheerd uit referentielijsten van opgevraagde literatuur.

Na selectie bleven die artikelen over die als onderbouwing bij de verschillende conclusies staan vermeld. Deze zijn door de werkgroepleden beoordeeld op kwaliteit van onderzoek en gecodeerd naar mate van bewijs. Hierbij is de indeling weergegeven in *tabel 1* gebruikt.

Tabel 1. Indeling van de literatuur naar de mate van bewijs

Voor artikelen betreffende interventie (preventie of therapie)

- | | |
|----|--|
| A1 | Systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn. |
| A2 | Gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde onderzoeken) van voldoende omvang en consistentie. |
| B | Gerandomiseerde klinische onderzoeken van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controleonderzoek). |
| C | Niet-vergelijkend onderzoek. |
| D | Mening van deskundigen, bijvoorbeeld werkgroepleden. |

Voor artikelen betreffende diagnostiek

- | | |
|----|---|
| A1 | Onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde, goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of beslistkundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests. |
| A2 | Onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruik zijn gemaakt van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij meerdere diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met een logistische regressie. |
| B | Vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd. |
| C | Niet-vergelijkend onderzoek. |
| D | Mening van deskundigen, bijvoorbeeld werkgroepleden. |

Niveau van bewijs van de conclusies en aanbevelingen

- | | |
|---|---|
| 1 | Ondersteund door één systematische review (A1) of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2. |
| 2 | Ondersteund door ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B. |
| 3 | Ondersteund door én onderzoek van niveau A2 of B of onderzoek van niveau C. |
| 4 | Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden. |

Bij de verschillende (deel)onderwerpen wordt begonnen met de bespreking van de geselecteerde artikelen. Het aangevoerde wetenschappelijk bewijs hierin is vervolgens kort samengevat in een conclusie. De literatuur waarop deze conclusie is gebaseerd, staat bij de conclusie vermeld, eveneens de mate van bewijs.

1.10 IMPLEMENTATIE

Deze richtlijn wordt aan alle longartsen in Nederland ter beschikking gesteld. Naast verspreiding onder longartsen is een algemene voorlichting aan longartsen gegeven hoe richtlijnen in het algemeen te implementeren. Ten tijde van het ontwikkelen van deze richtlijn werden indicatoren niet meegenomen. Wellicht zal dit in de toekomst wel geschieden. Het is de verwachting dat na het ontwikkelen van deze richtlijn onnodige diagnostiek bij recidiverende lagereluchtweginfecties zal afnemen. Nader onderzoek naar het kostenaspect zal echter niet worden verricht.

1.11 HERZIENING

Uiterlijk in 2009 bepaalt de opdrachtgever/verantwoordelijke instantie (NVALT) of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding geven tot het starten van een herzieningstraject.

1.12 AFKORTINGEN

- | | |
|------|---------------------------------------|
| CF | cystic fibrosis |
| COPD | chronic obstructive pulmonary disease |
| OMS | Orde van Medisch Specialisten |
| PCD | primaire ciliaire dyskinesie |

LITERATUUR

1. Vries E de, Kuijpers TW, Tol MJD van, Meer JWM van der, Weemaes CMR, Dongen JJM van. Diagnostiek bij vermoeden van een afweerstoornis: inleiding. Ned Tijdschr Geneesk 2000;144:2192-6.
2. Vries E de, Kuijpers TW, Tol MJD van, Meer JWM van der, Weemaes CMR, Dongen JJM van. Diagnostiek bij vermoeden van een afweerstoornis: onderzoeksprotocollen voor patiënten met opportunistische of recidiverende ernstige infecties, sterke vermagering en niet-gedijen (*'failure to thrive'*). Ned Tijdschr Geneesk 2000;144:2197-203.

2. Begripsbepaling

Onder 'recidiverende lagereluchtweginfecties' worden verstaan 'bacteriële luchtweginfecties distaal van de stembanden, met een frequentie van vier of meer ziekte-episoden per jaar.

Zoals reeds in *hoofdstuk 1* is aangegeven gaat de werkgroep van de volgende definiëring van de patiëntengroep uit:

Patiënten ouder dan 18 jaar met recidiverende bacteriële lagereluchtweginfecties die bij voorkeur vastgesteld zijn door middel van kweken en gepaard gaan met minimaal vier ziekte-episoden per jaar, en chronische lagereluchtweginfecties die niet (goed) reageren op de ingestelde therapie. HIV-positieve patiënten en iatrogeen immuungecompromitteerde patiënten (chemotherapie, transplantatie) worden uitgesloten.

3. Epidemiologie

In de literatuur met als zoekcriteria *aetiology and recurrent infections*, *epidemiology and lung and recurrent infections*, *recurrent pneumonia and epidemiology* werd slechts één artikel gevonden waaruit mogelijk enige informatie kon worden verkregen.

Dit onderzoek bevat echter gegevens van een gespecialiseerde kinderkliniek en geeft dus geen antwoord op de vraag hoe de prevalentie is bij volwassenen.

Wel zijn er gegevens bekend die betrekking hebben op specifieke diagnoses, zoals cystic fibrosis, diverse vormen van immuundeficiënties en dergelijke. Deze zullen bij de betreffende hoofdstukken worden besproken.

4. Microbiologie

Iedere aandoening geassocieerd met recidiverende luchtweginfecties kent min of meer zijn eigen microbiologie, die ook weer kan veranderen in de tijd. Chronische luchtweginfectie door (mucoïde) *Pseudomonas (P.) aeruginosa* is het belangrijkste klinische probleem bij cystic fibrosis (CF). Dikwijls kan uit sputum van patiënten met CF *Staphylococcus (S.) aureus* en *Haemophilus (H.) influenzae* worden geïsoleerd. De relatie tussen deze laatste micro-organismen en de pathologie bij CF is niet duidelijk.¹ Kolonisatie met *Burkholderia (B.) cepacia* kan leiden tot versneld verlies van longfunctie.²

Als pathogenen worden bij bronchiëctasieën vooral *H. influenzae* en *Pseudomonas*-species geïsoleerd,^{3,4} terwijl ook incidenteel atypische *Mycobacteriën* kunnen worden gevonden.

Bij afweerstoornissen gebaseerd op B-cel-deficiëntie (defect in specifieke antistofproductie) ziet men voornamelijk recidiverende infecties door *H. influenzae*, *Streptococcus (S.) pneumoniae* en *Moraxella catarrhalis*.

Bij afweerstoornissen gebaseerd op T-cel-deficiëntie (gestoorde cellulaire immuniteit en *severe combined immunodeficiencies*) ziet men recidiverende infecties door *Pneumocystis (P.) jiroveci* (voorheen *carinii*), herpesvirussen, respiratoir syncytiëelvirus, *Candida*, *Aspergillus* en *Mycobacteriën* (typisch en atypisch).

Bij fagocytendisfunctie staan infecties door *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Candida* en *Aspergillus* op de voorgrond en bij complementdeficiënties infecties door *S. pneumoniae* en *H. influenzae*.⁵⁻⁷

Het isoleren of detecteren van een bepaald micro-organisme kan dus wijzen in de richting van een bepaalde aandoening. Soms is dit heel duidelijk. *B. cepacia* wijst altijd in de richting van CF (al zal de diagnose bij isolatie van *Burkholderia* meestal al zijn gesteld) en *P. jiroveci* in de richting van een cellulaire immuunstoornis. Bij herhaalde isolatie van bijvoorbeeld *S. pneumoniae* zal een en ander wellicht niet zo duidelijk liggen.

Het is van belang de arts-microbioloog tijdig bij problemen rondom recidiverende luchtweginfecties te betrekken. Zo wordt bijvoorbeeld de isolatie van *B. cepacia* uit respiratoire secreten van patiënten met CF sterk bevorderd door in het laboratorium gebruik te maken van selectieve voedingsbodems. Media zoals *B. cepacia*-selectieve agar (BCSA) remmen de groei van andere potentiële pathogenen zoals *P. aeruginosa*. Dit is van belang omdat deze andere pathogenen zoals *P. aeruginosa* sneller groeien en daardoor de aanwezigheid van *B. cepacia* kunnen maskeren.⁸

Een overzicht van potentiële luchtwegpathogenen die met verschillende aandoeningen in verband kunnen worden gebracht, vindt u op de volgende pagina.

Ziekteverwekker	Aandoening
<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (mucoïde) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Burkholderia cepacia</i>	Cystic Fibrosis
<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas-spp.</i>	Bronchiëctasieën
<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>	B-cel-deficiëntie
<i>Pneumocystis jiroveci</i> (voorheen <i>carinii</i>) herpesvirussen, respiratoir syncytieel-virus <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> <i>Mycobacterium-spp.</i>	T-cel-deficiëntie
<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>E. coli</i> <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i>	Fagocytendisfunctie
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i>	Complementdeficiënties

AANBEVELING

Niveau 4

Bij de analyse en behandeling van patiënten met recidiverende lagerelucht-weginfecties dienen frequent sputumkweken te worden verricht. Overleg met de arts-microbioloog is gewenst om optimale microbiologische diagnostiek en behandeling te garanderen.

LITERATUUR

1. Lyczak JB, Cannon CL, Pier GB. Lung infections associated with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:194-222.
2. Jones AM, Dodd ME, Webb AK. *Burkholderia cepacia*: current clinical issues, environmental controversies and ethical dilemmas. *Eur Respir J* 2001;17:295-301.
3. Barker AF. Bronchiectasis (Review Article). *N Engl J Med* 2002;346:1383-93.
4. Angrill J, Agusti C, Celis R de, Rano A, Gonzalez J, Sole T, et al. Bacterial colonisation in patients with bronchiectasis: micro biological pattern and risk factors. *Thorax* 2002;57:15-9.
5. Vries E de, Kuypers TW, Tol MJD van, Meer JWM van der, Weemaes CMR, Dongen JJM van. Diagnostiek bij vermoeden van een afweerstoornis: inleiding. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:2192-6.
6. Vries E de, Kuypers TW, Tol MJD van, Meer JWM van der, Weemaes CMR, Dongen JJM van. Diagnostiek bij vermoeden van een afweerstoornis: onderzoeksprotocollen voor patiënten met opportunistische of recidiverende ernstige infecties, sterke vermagering en niet-gedijen ('failure to thrive'). *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:2197-203.
7. Couriel J. Assessment of the child with recurrent chest infections. *British Medical Bulletin* 2002;61:115-32.
8. Miller MB, Gilligan PH. Laboratory aspects of management of chronic pulmonary infections in patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 2003;41:4009-15.

5. Diagnostiek

5.1 RADIOLOGISCHE DIAGNOSTIEK VAN BRONCHIËCTASIEËN

5.1.1 Inleiding

Als definitie van de diagnose bronchiëctasieën kan worden gehanteerd: de aanwezigheid van irreversibel pathologisch verwijde luchtwegen.

De klinische kenmerken zijn chronisch, al dan niet productief hoesten, recidiverende lagere-luchtweginfecties en recidiverende episoden van hemoptoe. Functioneel is er vaak sprake van een (irreversibele) luchtwegobstructie.

De meest gebruikte classificatie van bronchiëctasieën is die volgens Reid:¹

- *cilindrische* bronchiëctasieën, gekenmerkt door gelijkmatige verwijding van delen van de bronchiaalboom;
- *variceuze* bronchiëctasieën, gekenmerkt door een kralensnoerachtig patroon door meer of minder verwijde delen van de luchtwegen;
- *sacculaire* of *cysteuze* bronchiëctasieën, gekenmerkt door verdergaande verwijding met de vorming van grotere dunwandige holtes, waarin vloeistofspiegels aanwezig kunnen zijn, soms liggend in clusters.

Omdat de definitie van bronchiëctasieën een morfologische is, wordt de diagnose bij leven gesteld via beeldvormend onderzoek. In vroeger jaren betrof dit met name de bronchografie. Vanwege de belasting voor de patiënt en het ontbreken van een duidelijke diagnostische meerwaarde van bronchografie, is dit onderzoek de afgelopen decennia geleidelijk volledig verdrongen door de hogeresolutiecomputertomografie (HRCT) van de thorax. Recent wordt in toenemende mate gebruikgemaakt van de *multislice*-CT-scan van de thorax.

Vraag 1. Is een gewone X-thorax geschikt om de aanwezigheid van bronchiëctasieën uit te sluiten dan wel te bevestigen?

De eerste vraag die kan worden gesteld is of de sensitiviteit (en dus de voorspellende waarde van een negatieve test) van de X-thorax voldoende hoog is om de diagnose bronchiëctasieën uit te sluiten. Er is slechts één prospectief onderzoek verricht die specifiek de voorspellende waarde van de X-thorax heeft vergeleken met die van de HRCT-thorax.² Dit onderzoek werd verricht bij een groep van 84 patiënten met chronisch hoesten, recidiverende lagereluchtweginfecties of

hemoptoe. Patiënten met astma of COPD werden alleen geïncludeerd als zij, ondanks optimale behandeling, persisterende hoestklachten hadden. Patiënten met andere bekende diagnoses, zoals cystic fibrosis (CF), werden niet in het onderzoek opgenomen. Er werd een eigen radiologische score gebruikt om de ernst van de bronchiëctasieën te graderen. Uiteindelijk bleek bij deze groep de prevalentie van bronchiëctasieën op basis van het HRCT-onderzoek 49% te zijn. Een belangrijke beperking bij het interpreteren van de onderzoeksresultaten was het ontbreken van gegevens over of en hoe de klachten van de overige 51% konden worden verklaard. Bij 88% (sensitiviteit) van de patiënten bij wie uiteindelijk op basis van de HRCT de diagnose bronchiëctasieën werd gesteld, werden op de X-thorax hiervoor verdachte afwijkingen gezien. Deze afwijkingen betroffen een toename van lijnvormige tekening, *crowding* van lijnvormige, bronchiale structuren, cysteuze afwijkingen al dan niet met lucht-vloeistofspiegels en honingraatvormige structuren.³ Voor de bestudeerde groep patiënten als geheel was de voorspellende waarde van een negatieve test 86%; als de patiënten met op radiologische gronden geringe bronchiëctasieën buiten beschouwing werden gelaten, liep dit percentage zelfs op tot tegen de 100%. Onzeker is of in dit kader *gering* ook betekent klinisch *niet relevant*.

De specificiteit van een gewone X-thorax ter bevestiging van de aanwezigheid van bronchiëctasieën schiet zeker tekort: in dit onderzoek was dat 74%, overeenkomend met een positief voorspellende waarde van 77%. Deze getallen verbeteren niet wezenlijk als de patiënten met milde bronchiëctasieën en een normale X-thorax buiten beschouwing worden gelaten.

CONCLUSIE

Niveau 3

Een X-thorax zonder afwijkingen maakt de aanwezigheid van klinisch relevante bronchiëctasieën aanzienlijk minder waarschijnlijk, maar sluit deze niet met zekerheid uit.

A2 Van der Bruggen-Boogaarts²

CONCLUSIE

Niveau 3

De specificiteit van een X-thorax voor de diagnostiek van bronchiëctasieën is onvoldoende.

A2 Van der Bruggen-Boogaarts²

AANBEVELING

Niveau 3	Bij patiënten met recidiverende lagereluchtweginfecties dient een gewone X-thorax te worden vervaardigd. Is deze volledig normaal, dan verdient het aanbeveling eerst verder onderzoek te doen naar andere oorzaken.
----------	--

AANBEVELING

Niveau 3	Laat de X-thorax afwijkingen verdacht voor bronchiëctasieën zien, dan dient aanvullend beeldvormend onderzoek (HRCT) ter bevestiging te worden overwogen.
----------	---

Vraag 2. Is de betrouwbaarheid van de HRCT-thorax voldoende bij de diagnostiek van bronchiëctasieën bij patiënten bij wie hierop een klinische verdenking bestaat en kan in dezen de bronchografie worden verlaten?

Een echte gouden standaard of referentietest ontbreekt bij het inschatten van de accuratesse van de HRCT-scan bij de diagnostiek van bronchiëctasieën. Hoewel de bronchografie wel als zodanig is gehanteerd, kunnen bij HRCT-onderzoek onmiskenbaar als bronchiëctasieën aangeduide afwijkingen, bij bronchografisch onderzoek worden gemist.^{4,5} In onderzoek waarbij de bronchografie wel als referentietest werd gehanteerd, waren de sensitiviteit en de specificiteit voor de HRCT-techniek met gebruik van dunne (1,5 mm) coupes hoog, dat wil zeggen > 95%.^{4,6}

CONCLUSIE

Niveau 1	De diagnostische betrouwbaarheid van de HRCT-thorax is op zijn minst gelijkwaardig aan die van het bronchografisch onderzoek.
	A2 Munro et al. 1990 ⁵ , Grenier et al. 1986 ⁴
	B Young et al. 1991 ⁶

Overige overwegingen

Bronchografisch onderzoek heeft een aantal belangrijke nadelen:

- ongemak voor de patiënt
- medische risico's, zoals allergische reacties op het contrastmiddel en beperking van de ventilatie
- geen visualisering van het longparenchym en het mediastinum
- onvoldoende visualisering van de luchtwegen bij te geringe vulling met contrastmiddel
- verminderde beschikbaarheid van geschikt contrastmiddel.

AANBEVELING

Niveau 1

Op grond van de diagnostische gelijkwaardigheid van HRCT-onderzoek en bronchografie, en rekeninghoudend met de nadelen verbonden aan bronchografisch onderzoek, verdient HRCT-onderzoek de voorkeur bij de radiologische (vervolg)diagnostiek bij verdenking op bronchiëctasieën.

Vraag 3. Welke criteria zijn bij HRCT-onderzoek van belang om tot een betrouwbare diagnose te komen?

De kenmerken van bronchiëctasieën bij HRCT-onderzoek zijn gebaseerd op de beeldvorming van luchtwegen, die parallel aan of dwars op het vlak van de CT-snede lopen. Het meest kenmerkende teken van bronchiëctasieën is verwijding van luchtwegen, al dan niet met verdikking van de wanden.

Een zeker onderscheid tussen cilindrische, variceuze of cysteuze bronchiëctasieën kan slechts plaatsvinden bij luchtwegen die in het vlak van de HRCT-doorsnede verlopen.

Door de duidelijk afwijkende anatomie is de sensitiviteit van de HRCT voor het vaststellen van de aanwezigheid van variceuze en cysteuze bronchiëctasieën hoger dan die voor cilindrische bronchiëctasieën: indien bronchografie als gouden standaard wordt gehanteerd is de sensitiviteit voor variceuze en cysteuze bronchiëctasieën 100%, voor cilindrische bronchiëctasieën 90-94%.⁴ Cilindrische bronchiëctasieën komen echter veruit het meeste voor. De problemen bij de HRCT-diagnostiek spitsen zich dan ook toe op de cilindrische bronchiëctasieën. Hiervoor zijn verschillende criteria gehanteerd (tabel 2). Vaak is in longdelen waarin grotere luchtwegen bronchiëctatische veranderingen vertonen, ook sprake van afwijkingen aan de kleine luchtwegen (bronchiolitis) (tabel 2).⁷ Een veel gebruikt criterium als maat voor te wijde luchtwegen bij de HRCT-diagnostiek van bronchiëctasieën, is een verhouding tussen de diameter van de bronchus en die van de begeleidende arterie (tabel 2).

Tabel 2. Criteria voor de aanwezigheid van cilindrische bronchiëctasieën

Afwijkingen aan de grote luchtwegen

- Een afwijkende verhouding tussen de diameter van de bronchus en die van de begeleidende arterie, normaal $\leq 1,0$.
- Het ontbreken van de normaal aanwezige afname van de diameter van de bronchi in de richting van de periferie van de long (Engels: lack of tapering).
- Het zichtbaar zijn van luchtwegen in de periferie van de long, daar waar dat normaal niet meer het geval is (waarschijnlijk meer uiting van wandverdikking dan van verwijding van de luchtweg).

Afwijkingen in de kleine luchtwegen

- Zogenaamd mozaïek-perfusiepatroon
- Verwijding van de centrilobulair gelegen kleine luchtwegen (bronchiolectasis)
- Centrilobulaire noduli of een vertakkend patroon van nodulaire centrilobulaire verdichtingen (Engels: tree-in-bud).⁷

Op basis van histopathologisch onderzoek van resectiemateriaal⁷ of een combinatie van histopathologische en radiologische gegevens⁸ is geprobeerd tot een schatting te komen van de accuratesse (sensitiviteit en specificiteit) van HRCT-thoraxonderzoek bij de diagnostiek van bronchiëctasieën. Uitgaande van deze gegevens bieden de criteria ‘lack of tapering’ en een bronchus-/arterieratio > 1,0 de grootste sensitiviteit en de criteria bronchus-/arterieratio > 1,5 en het zichtbaar zijn van bronchi binnen 1 cm van de costale pleura of tot aan de mediastinale pleura de hoogste specificiteit.

CONCLUSIE

Niveau 2	De criteria <i>lack of tapering</i> , een luchtweg zichtbaar binnen 1 cm van de costale pleura en een bronchus/arterieratio > 1,0, bieden de grootste betrouwbaarheid voor het stellen van de diagnose cilindrische bronchiëctasieën op basis van HRCT-onderzoek.
A2	Kim et al. 1997 ⁸
B	Kang et al. 1995 ⁷

AANBEVELING

Niveau 2	Bij de diagnostiek van cilindrische bronchiëctasieën door middel van HRCT-onderzoek van de thorax verdient het aanbeveling gebruik te maken van de criteria <i>lack of tapering</i> , een luchtweg zichtbaar binnen 1 cm van de costale pleura en een bronchus/arterieratio > 1,0.
----------	--

Bronchopathie

Bronchuswandverdikking (bronchopathie) is een frequent, maar niet obligaat voorkomend verschijnsel bij bronchiëctasieën. Er is geen uniform toepasbaar en algemeen geaccepteerd criterium om de aanwezigheid van bronchuswandverdikking op basis van HRCT-beelden vast te stellen (tabel 3).

Tabel 3. Verschillende methoden om aanwezigheid en mate van luchtwegwandverdikking vast te stellen

1. Schatten met het blote oog ⁷
2. Relateren aan de dikte van de wand van een normale luchtweg (afwijkend vanaf een ratio ≥ 2) ^{9,10}
3. De dikte van de wand relateren aan de diameter van de luchtweg zelf ¹¹
4. De dikte van de wand van de luchtweg relateren aan de diameter van de begeleidende arterie (afwijkend vanaf een ratio $\geq 0,5$) ^{12,13}

ad 2. Niet toepasbaar bij diffuus afwijkende luchtwegen
ad 3. Slechts toepasbaar bij niet-uitgesproken verwijding van de luchtweg

Vraag 4. Is er een relatie tussen de ernst van de klinische symptomen bij bronchiëctasieën en de ernst van de gevonden HRCT-afwijkingen?

Hoewel er verschillende methoden zijn beschreven om de ernst van bronchiëctasieën te kwantificeren, is er vrijwel geen klinisch bruikbare informatie over de relatie tussen enerzijds de mate van ernst en omvang van bronchiëctasieën en anderzijds (de kans op) klinische symptomen. Er is een associatie gevonden tussen de uitgebreidheid en de ernst van de bronchiëctasieën en de aan- of afwezigheid van infectie met *P. aeruginosa*.¹⁰ Van belang voor deze richtlijn is dat er geen gegevens zijn over de relatie tussen recidiverende luchtweginfecties zonder andere identificeerbare oorzaak enerzijds en de ernst en/of omvang van bronchiëctasieën bij HRCT-onderzoek anderzijds.

CONCLUSIE

Niveau 4

Er zijn onvoldoende gegevens over de relatie tussen de ernst en/of omvang van bronchiëctasieën enerzijds, en het optreden van recidiverende lagere-luchtweginfecties anderzijds.

Slechts in minder dan de helft van de gevallen kan een oorzaak voor bronchiëctasieën worden gevonden.¹⁴ Alhoewel er verschillen aantoonbaar zijn in de afwijkingen bij HRCT-onderzoek tussen bepaalde groepen patiënten met bronchiëctasieën door bekende oorzaken,^{13,15} zijn deze afwijkingen onvoldoende specifiek om op grond van de HRCT-scan een diagnose of een oorzaak aan te wijzen.

LITERATUUR

1. Reid LM. Reduction in bronchial subdivisions in bronchiectasis. *Thorax* 1950;5:233-47.
2. Bruggen-Bogaarts BA, Bruggen HM van der, Waes PF van, Lammers JW. Screening for bronchiectasis. A comparative study between chest radiography and high-resolution CT. *Chest* 1996;109:608-11.
3. Gudbjerg CE. Roentgenologic diagnosis of bronchiectasis; an analysis of 112 cases. *Acta Radiol* 1955;43:210-26.
4. Grenier P, Maurice F, Musset D, Menu Y, Nahum H. Bronchiectasis: assessment by thin-section CT. *Radiology* 1986;161:95-9.
5. Munro NC, Cooke JC, Currie DC, Strickland B, Cole PJ. Comparison of thin section computed tomography with bronchography for identifying bronchiectatic segments in patients with chronic sputum production. *Thorax* 1990;45:135-9.
6. Young K, Aspestrand F, Kolbenstvedt A. High resolution CT and bronchography in the assessment of bronchiectasis. *Acta Radiol*. 1991;32:439-41.
7. Kang EY, Miller RR, Muller NL. Bronchiectasis: comparison of preoperative thin-section CT and pathologic findings in resected specimens. *Radiology* 1995;195:649-54.

8. Kim JS, Muller NL, Park CS, Grenier P, Herold CJ. Cylindrical bronchiectasis: diagnostic findings on thin-section CT. *AJR* 1997;168:751-4.
9. Remy-Jardin MJ, Remy J, Boulenguez C, Sobaszek A, Edme JL, Furon D. Morphologic effects of cigarette smoking on airways and pulmonary parenchyma in healthy adult volunteers: CT evaluation and correlation with pulmonary function tests. *Radiol* 1993;186:107-5.
10. Lynch DA, Newell J, Hale V, Dyer D, Corkery K, Fox NL, et al. Correlation of CT findings with clinical evaluations in 261 patients with symptomatic bronchiectasis. *AJR* 1999;173:53-8.
11. Diederich S, Jurriaans E, Flower CD. Interobserver variation in the diagnosis of bronchiectasis on high-resolution computed tomography. *Eur Radiol* 1996;6:801-6.
12. Bhalla M, Turcios N, Aponte V, Jenkins M, Leitman BS, McCauley DI, et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiol* 1991;179:783-8.
13. Reiff DB, Wells AU, Carr DH, Cole PJ, Hansell DM. CT findings in bronchiectasis: limited value in distinguishing between idiopathic and specific types. *AJR* 1995;165:261-7.
14. Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ, Webb SC, Foweraker JE, Coulden RA, et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1277-84.
15. Cartier Y, Kavanagh PV, Johkoh T, Mason AC, Muller NL. Bronchiectasis: accuracy of high-resolution CT in the differentiation of specific diseases. *AJR* 1999;173:47-52.
16. Lee PH, Carr DH, Rubens MB, Cole P, Hansell DM. Accuracy of CT in predicting the cause of bronchiectasis. *Clin Radiol* 1995;50:839-41.

5.2 IMMUNOLOGISCHE DIAGNOSTIEK

Bij de discussie over de immunologische diagnostiek met betrekking tot recidiverende lagere-luchtweginfecties heeft de werkgroep besloten het protocol van de Interuniversitaire Werkgroep voor Immuundeficiënties (WID) over te nemen.^{1,2}

De overwegingen hierbij zijn:

- bij uitvoerig literatuuronderzoek bleek geen betere richtlijn voorhanden;
- naar de mening van de werkgroepleden blijkt de bovengenoemde richtlijn in de praktijk goed hanteerbaar (zie *bijlage 1*). Zo wordt dit schema ook gebruikt bij een door Sanquin (voorheen Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst – CLB) verspreide uitgave getiteld 'Diagnostiek bij vermoeden van een afweerstoornis'.

De werkgroep realiseert zich dat de genoemde richtlijn niet is gebaseerd op *evidence-based medicine*, maar is geformuleerd door deskundigen op dit gebied. Door de WID werd een leidraad gegeven voor het verantwoord gebruik van relatief kostbaar laboratoriumonderzoek bij patiënten bij wie een klinisch vermoeden op een immuundeficiëntie bestaat.

CONCLUSIE

Niveau 4

Voor de diagnostiek van immunologische stoornissen is naar de mening van de werkgroep geen betere richtlijn voorhanden dan het beschreven protocol, opgesteld door de Interuniversitaire Werkgroep voor Immuundeficiënties (WID).

Gezien het feit dat het genoemde protocol voor een belangrijk deel is gericht op de diagnostiek bij kinderen, heeft de werkgroep het protocol voor deze richtlijn (bedoeld voor patiënten vanaf 18 jaar!) op een aantal punten aangepast. De werkgroep is overigens van mening dat uitvoerige immunologische analyse in handen behoort te zijn van een immunoloog of analyse dient plaats te vinden in een centrum met expertise op het gebied van immunologische diagnostiek en behandeling. Dit is de reden dat het laatste deel van het WID-protocol, waar meer op specifieke immunologische diagnostiek wordt ingegaan, niet is overgenomen.

Evenals bij het WID-protocol heeft de werkgroep gekozen voor een gefaseerde aanpak (figuur 1).

AANBEVELING

Niveau 4

Recidiverende lagereluchtweginfecties worden meestal veroorzaakt door lokale problemen, zoals een luchtwegobstructie in het kader van COPD, astma (bronchiale hyperreactiviteit), een allergische constitutie en/of een infectieuze bron in het KNO-gebied. Om deze reden is het noodzakelijk bovengenoemde factoren te evalueren en zo nodig te behandelen vóór immunologische analyse plaatsvindt.

Indien deze factoren niet aanwezig zijn of optimale behandeling van deze factoren onvoldoende verbetering geeft, is verder (immunologisch) onderzoek zinvol.

In onderstaande tekst wordt puntsgewijs ingegaan op het in dit hoofdstuk gepresenteerde onderzoeksschema. Tevens zal op een aantal specifieke punten kort worden ingegaan, zoals op immuundeficiënties die zich op volwassen leeftijd kunnen manifesteren en vaccinaties die bij de immuundiagnostiek van belang zijn.

Hierbij moet worden opgemerkt dat vooral immunologische stoornissen worden gevonden wanneer infecties met extracellulaire gekapselde bacteriën zoals *S. pneumoniae*, *H. influenzae* en *M. catarrhalis* regelmatig worden vastgesteld.

De oorzaak van de recidiverende infecties ligt in een gestoorde opsonisatie ten gevolge van een stoornis van de specifieke antistofvorming of van het complement. In het schema wordt dit in fasen getest.

Wanneer afwijkingen worden gevonden in fase 1 en 2, gaat het meestal om de relatief weinig ernstige antistofdeficiënties zoals IgA-deficiëntie, IgG-subklassedeficiëntie of polysaccharide-antistofdeficiëntie.^{3,4}

In tabel 4 worden gegevens betreffende de in dit hoofdstuk genoemde immuunstoornissen samengevat.

Tabel 4. Humorale immuunstoornissen die kunnen leiden tot recidiverende lagere luchtweginfecties

Ziektebeeld	Frequentie	Pathofysiologie
Selectieve IgA-deficiëntie	1:700	Overerving autosomaal recessief of dominant. Combinatie van IgA- en IgG2-subklassedeficiëntie wordt gevonden bij 20% van de patiënten. <i>Kliniek:</i> klachtenvrij tot recidiverende sinusitiden, bronchitiden en pneumonieën. <i>Therapie:</i> symptomatisch.
IgG-subklassedeficiëntie	onbekend	Pathogenese onbekend. Vaak combinatie van IgG2- en IgG3-deficiëntie. Vaak associatie IgG2- en IgG4-deficiëntie (en IgA-deficiëntie). IgG4-deficiëntie (10% van de normale van de populatie); associatie met auto-immuunaandoeningen. <i>Therapie:</i> symptomatisch, uitsluitend gammaglobulinetherapie bij gestoorde polysaccharide-antistofrespons.
<i>Common Variable-Immunodeficiency (CVID)</i>	1:10.000 – 1:100.000, meest voorkomende symptomatische immuundeficiëntie	CVID omvat een heterogene groep van soms familiare voorkomende aandoening van het afweersysteem, waarbij geleidelijk een hypogammaglobulinemie ontstaat; in een later stadium kunnen ook T-lymfocytopenie en stoornissen in de functie van T-lymfocyten ontstaan. Serum IgG is verlaagd, IgA en IgM kunnen normaal zijn. Prevalentie neemt toe met de leeftijd. Piekincidentie rond 3-5 jaar, 12-16 jaar en op volwassen leeftijd. <i>Kliniek:</i> recidiverende sinusitiden, bronchitiden en pneumonieën, voorkomen auto-immuunaandoeningen en verhoogde kans op maligniteit. <i>Therapie:</i> symptomatisch en op indicatie gammaglobuline.

Geïsoleerde IgA- of IgG-subklassedeficiëntie behoeft overigens geen klinische betekenis te hebben.⁵ Het is echter van belang te weten dat dergelijke deficiëntie vaak tegelijkertijd optreedt met een selectieve antipolysacchariden-antistofdeficiëntie. De polysacchariden-antistofvorming na vaccinatie met Pneumovax® is hierbij gestoord, terwijl de antistofvorming tegen eiwitantigenen (bijvoorbeeld *H. influenzae*) twee tot drie weken na vaccinatie is te bepalen. In de praktijk zullen de serumtiters in een referentielaboratorium worden bepaald (bijvoorbeeld het UMC/Wilhelmina kindziekenhuis). Deze vaccinatietesten vallen onder fase 2. Bij een belangrijke daling van het IgG2-gehalte en/of gestoorde reactie op Pneumovax zal aanvullende diagnostiek en behandeling met het gammaglobuline moeten worden overwogen.

Zelden zal een deficiëntie van één van de complementfactoren ten grondslag liggen aan een stoornis in de opsonische activiteit. Vaak zal een verlaagde CH50- of AP50-uitslag het gevolg blijken te zijn van een sterk verbruik van componenten van respectievelijk de klassieke of alternatieve route door de aanwezigheid van immuuncomplexen. Het voert te ver hier de afwijkingen bij complementfactoren verder te bespreken. Het spreekt voor zich dat, bij afwijkende waarden in dezen, overleg dient plaats te vinden met de klinisch immunoloog, dan wel met een centrum met expertise op het gebied van afweerstoornissen.

Slechts af en toe zullen in fase 2 ernstige afwijkingen worden gevonden, zoals een α -gamma-globulinemie (IgG < 2 g/l, IgA < 0,05 g/l, IgM < 0,5 g/l) of een hypogammaglobulinemie, eventueel met verhoogde IgM-waarden. Bij een ernstige hypogammaglobulinemie (IgG totaal < 2-2,5 g/l) is bij klinische symptomen suppletie met gammaglobuline geïndiceerd.

De WID geeft in het genoemde artikel de volgende normaalwaarden van immuunglobulinen bij volwassenen:

IgG totaal	7-16 g/l
IgG1	4,9 – 11,4 g/l
IgG2	1,5 – 6,4 g/l
IgG3	0,2 – 1,1 g/l
IgG4	< 0,08 – 1,4 g/l
IgA	0,7-4 g/l
IgM	0,4-2,3 g/l

Het merendeel van de belangrijke immuundeficiënties is al vanaf de geboorte aanwezig. Op volwassen leeftijd zal, naast de reeds genoemde minder ernstige stoornissen, vooral bij het bestaan van een humorale stoornis sprake zijn van een zogenaamde *common-variable*-immuundeficiëntie (CVID).

In tabel 4 wordt ook een aantal gegevens met betrekking tot CVID vermeld. Bij CVID ontstaat de hypogammaglobulinemie geleidelijk, waarbij in het beloop van de ziekte meerdere Ig-(sub)klassen deficiënt worden waarbij de specifieke antistofsynthese gestoord raakt.

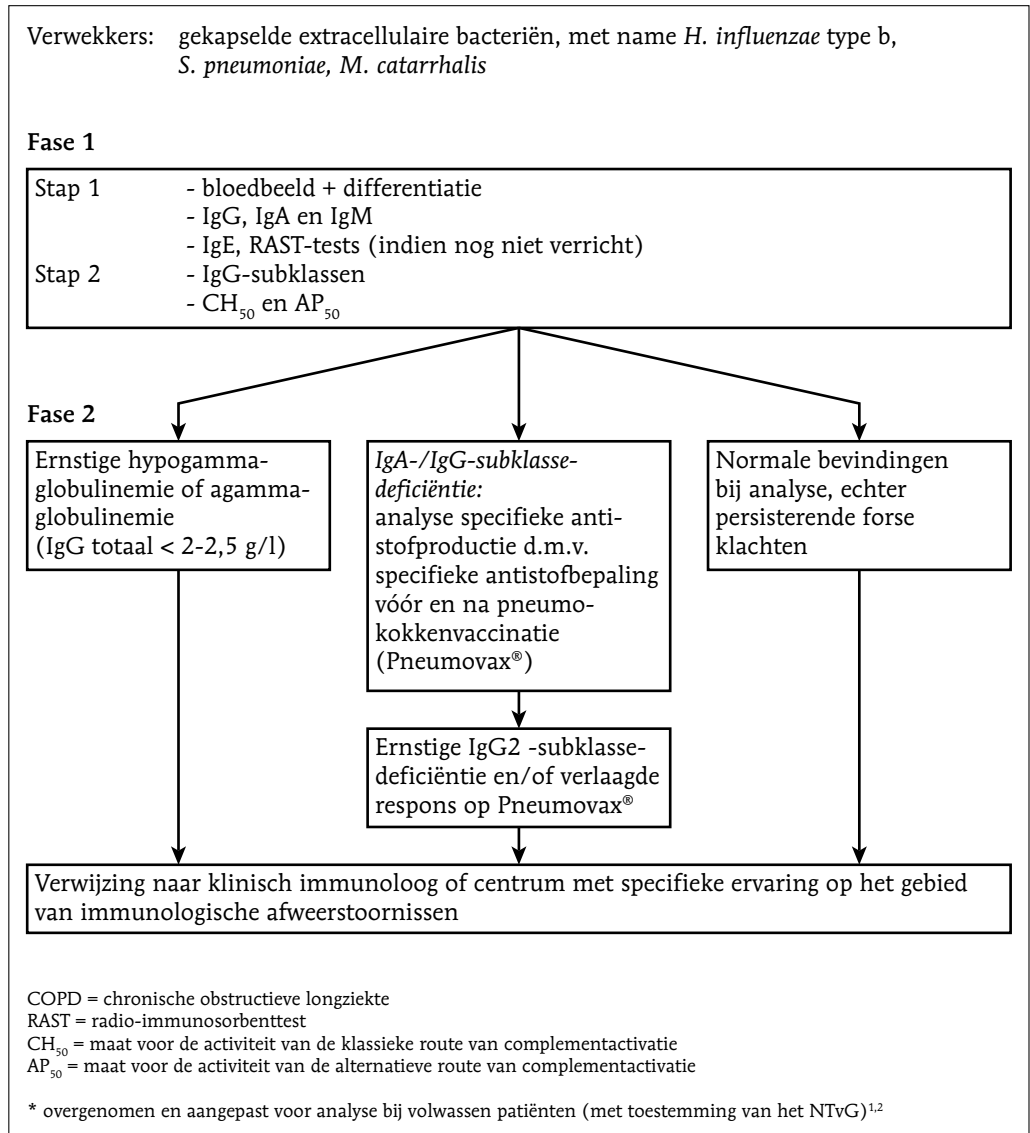
In het beschreven WID-protocol wordt op een aantal punten in de diagnostiek hernieuwde evaluatie na verloop van tijd geadviseerd. Dit is met name van belang bij de diagnostiek bij kinderen omdat tijdens de groei afwijkingen kunnen verergeren dan wel verbeteren.

Bij CVID kan het ook van belang zijn bij volwassenen het immunologisch onderzoek na verloop van tijd te herhalen om andere zich ontwikkelende immuundeficiënties op het spoor te komen. Vaak wordt hierbij ten minste een periode van één jaar aangehouden.

Opmerking

Als aanvulling op het in dit hoofdstuk gepresenteerde onderzoekschema (figuur 1) wordt recent in een aantal centra het *mannosebindend lectine* (MBL) bepaald. Het MBL activeert het comple-

Figuur 1. Immunologisch onderzoek bij recidiverende infecties voornamelijk van de luchtwegen en in het KNO-gebied*



mentsysteem door binding van de MBL-associated serine proteases (MASP). Tevens stimuleert het MBL opsonisatie van bacteriën door binding aan specifieke oppervlakte-oligosacchariden.⁶ MBL-deficiëntie is aangeboren en kan een sterk verlaagd tot bijna afwezige plasmaconcentratie veroorzaken. Deze afwijking komt relatief vaak voor (bij 20%-25% van de bevolking). Er is nog

onvoldoende informatie welke plaats deze bepaling heeft in de immunologische diagnostiek bij recidiverende lagereluchtweginfecties.^{7,8}

AANBEVELING

Niveau 4	De werkgroep adviseert bij de analyse van patiënten met recidiverende lagere-luchtweginfecties het aangepaste protocol van de WID (besproken in dit hoofdstuk) te volgen ter beoordeling van eventueel bestaande afweerstoornissen.
----------	---

De werkgroep heeft zich beraden over de plaats van de immunologische diagnostiek bij patiënten met recidiverende lagereluchtweginfecties in de longartsenpraktijk. Gezien het feit dat genoemde afwijkingen zeer zeldzaam zijn, zal over het algemeen bij de praktiserend longarts onvoldoende ervaring zijn om uitvoerige immunologische diagnostiek te verrichten. De werkgroep is dan ook van mening dat behoudens de initiële screening, zoals beschreven in dit hoofdstuk, de aanvullende diagnostiek dient plaats te vinden door een klinisch immunoloog, dan wel een internist of longarts met specifieke expertise op het gebied van klinische immunologie. De werkgroep meent dat het de voorkeur verdient patiënten met afwijkingen bij het gepresenteerde onderzoeksschema, dan wel patiënten met persisterende ernstige infecties bij wie bij de initiële analyse geen afwijkingen zijn gevonden, te verwijzen naar een centrum met specifieke deskundigheid op het gebied van immunologische stoornissen.

CONCLUSIE

Niveau 4	Voor de analyse en behandeling van patiënten met immunologische stoornissen is specifieke expertise vereist.
----------	--

AANBEVELING

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat patiënten met recidiverende lagereluchtweginfecties, bij wie in de initiële immunologische analyse afwijkingen worden gevonden (of patiënten met ernstige luchtweginfecties bij wie hierin geen afwijkingen zijn gevonden), voor verdere diagnostiek en behandeling naar een klinisch immunoloog of een expert op het gebied van klinische immunologie dienen te worden verwezen. Vaak zal dit uitmonden in een verwijzing naar een centrum met specifieke deskundigheid op het gebied van immunologische stoornissen.
----------	---

LITERATUUR

1. Vries E de, Kuijpers TW, Tol MJD van, Meer JWM van der, Weemaes CMR, Dongen JJM van. Diagnostiek bij vermoeden van een afweerstoornis: inleiding. Ned Tijdschr Geneesk 2000;144:2192-6.
2. Vries E de, Kuijpers TW, Tol MJD van, Meer JWM van der, Weemaes CMR, Dongen JJM van. Diagnostiek bij vermoeden van een afweerstoornis: onderzoeksprotocollen of recidiverende ernstige infecties, sterke vermagering en niet gedijen ('failure to thrive'). Ned Tijdschr Geneesk 2000;144:2197-203.
3. Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. International Union of Immunological Societies. Clin Exp Immunol 1999;118(Suppl 1):1-28.
4. Ochs HD, Winkelstein J. Disorders of the B-cell system. In: Stiehm ER. Editor. Immunologic disorders in infants & children. Philadelphia: Saunders; 1996:296-338.
5. Herrod HG. Clinical significance of IgG subclasses. Curr Opin Pediatr 1993;5:696-9.
6. Roy S, Knox K, Segal S, Griffiths D, Moore CE, Welsh KI et al. MBL genotype and risk of invasive pneumococcal disease: a case-control study. Lancet 2002;359:1569-73.
7. Kronborg G, Weis N, Madsen HO, Pedersen SS, Wejse C, Nielsen H, et al. Variant mannose-binding lectin alleles are not associated with susceptibility to or outcome of invasive pneumococcal infection in randomly included patients. J Infect Dis 2002;185:1517-20.
8. Gomi K, Tokue Y, Kobayashi T, Takahashi H, Watanabe A, Fujita, et al. Mannose-binding lectin gene polymorphism is a modulating factor in repeated respiratory infections. Chest 2004;126:95-9.

5.3 DIAGNOSTIEK BIJ VERDENKING OP CYSTIC FIBROSIS

5.3.1 Inleiding

Cystic fibrosis (CF) is de meest voorkomende erfelijke aandoening met een potentieel dodelijke afloop onder de blanke bevolking. Bij een dragerschap van 1 op 30 en een autosomaal recessieve overerfelijkheid leidt dit in Nederland tot een incidentie van 1 op de 3.600 nieuwgeborenen. De diagnose CF wordt gesteld op basis van klinische symptomen (*tabel 5*) in combinatie met het aantonen van een epitheliaal chloridetransportdefect of het vaststellen van twee CF-mutaties.^{1,2} Doorgaans wordt de diagnose op de kinderleeftijd gesteld in geval van meconiumileus of *failure to thrive*.

Tabel 5. Bevindingen die naast recidiverende lagereluchtweginfecties aanleiding kunnen geven tot verdenking op de diagnose CF

• trommelstokvingers
• neuspoliepen
• chronische pansinusitis
en/of andere pathologie zoals:
• pancreatitis
• vetmalabsorptie
• levercirrhose (al dan niet met hypersplenisme en oesophagusvarices)
• infertiliteit bij mannen (afwezigheid van het vas deferens)
• distaal intestinaal obstructiesyndroom (DIOS)

5.3.2 Aantonen van een epitheliaal chloridetransportdefect

Indien op basis van bovenstaande kenmerken de diagnose CF wordt overwogen, kan een zweetest worden uitgevoerd. Hiermee kan de verminderde chloride-terugresorptie in de afvoerbuis van de zweetklier worden vastgesteld.³ Een zweetest dient alleen in een ziekenhuis of centrum te worden gedaan waar het onderzoek met enige routine wordt uitgevoerd.

Voor gegevens over de beoordeling van de zweetest wordt verwezen naar de CBO-richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van cystic fibrosis'. Bij volwassenen zonder CF kan de zoutconcentratie in het zweet zijn verhoogd. Met toenemende leeftijd neemt het natrium in sterkere mate toe dan het chloride.³ Overigens kan bij milde vormen van CF de zweetest ook volledig normaal zijn.^{4,5} Het onderzoek kan eventueel nog worden uitgebreid met ICM (*intestinal current measurements*) of potentiaalmetingen in de neus.⁶ Bij klinische verdenking op CF dient, onafhankelijk van de uitslag van de zweetest, verder onderzoek te worden gedaan door middel van mutatieanalyse (genetisch onderzoek).

5.3.3 Genetisch onderzoek

Bij sommige (milde) mutaties kan het klinisch typische ziektebeeld ontbreken. Dit is frequent het geval bij patiënten bij wie op latere leeftijd de diagnose wordt gesteld en/of bij wie de exocriene pancreasfunctie normaal is.^{7,8}

Inmiddels zijn meer dan 1.000 mutaties bekend die CF in wisselende ernst kunnen veroorzaken.⁹ Omdat er nog steeds nieuwe mutaties worden gevonden, kan het mogelijk zijn dat het genetisch onderzoek bij patiënten met CF (nog) geen afwijkingen vertoont; met andere woorden, in zeldzame gevallen sluit een normaal genetisch patroon de diagnose CF niet volledig uit.

Opmerking

In de praktijk zal bij klinische verdenking op CF zowel een zweetest als genetisch onderzoek dienen plaats te vinden. Zoals beschreven is het gebruikelijk met de zweetest te beginnen om snel informatie te verkrijgen over het eventueel bestaan van CF.

Hierbij is het van belang te weten dat in incidentele gevallen, bij het klinisch beeld van CF en een afwijkende zweetest, geen genetische afwijkingen passend bij CF worden gevonden. Waarschijnlijk berust het fenotype bij deze patiënten dan op (een) nog onbekende mutatie(s). Anderzijds kunnen bij genetisch onderzoek twee CF-mutaties worden gevonden, terwijl de zweetest normaal is.

CONCLUSIE

Niveau 1	Een negatieve zweetest sluit de diagnose cystic fibrosis niet uit.
----------	--

AANBEVELING

Niveau 1	Bij sterke klinische verdenking op cystic fibrosis dient, ook bij een negatieve zweetest, genetisch onderzoek te worden verricht.
----------	---

LITERATUUR

1. Rosenstein BJ. What is a cystic fibrosis diagnosis? Clin Chest Med 1998;19:423-41.
2. Scheffer H, van den Ouweland AM, Veeze HJ. From gene to disease; from defective chloride ion transport to cystic fibrosis. Ned Tijdschr Geneesk 2001;145(14):686-7.
3. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. Pediatrics 1959;23:545-9.
4. Stewart B, Zabner J, Shuber AP, Welsh MJ, McCray PB Jr. Normal sweat chloride values do not exclude the diagnosis of cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:899-903.
5. Kirk JM, Keston M, McIntosh I, al Essa S. Variation of sweat sodium and chloride with age in cystic fibrosis and normal populations: further investigations in equivocal cases. Ann Clin Biochem 1992;29:145-52.
6. Veeze HJ, Halley DJ, Bijman J, Jongste JC de, Jonge HR, de Sinaasappel M. Determinants of mild clinical symptoms in cystic fibrosis patients. Residual chloride secretion measured in rectal biopsies in relation to the genotype. J Clin Invest 1994;93(2):461-6.
7. Gan KH, Veeze HJ, Ouweland AMW van den, Halley DJJ, Scheffer H, Hout A van der et al. A CF mutation associated with mild lung disease. N Engl J Med 1995;333:95-9.
8. Gan KH, Geus WP, Bakker W, Lamers CBHW, Heijerman HGM. Genetic and clinical features of patients with cystic fibrosis diagnosed after the age of 16 years. Thorax 1995;50:1301-4.
9. Heijerman HGM, Jonge HG de. Expressie van het cystische fibrose gen in de longen. Ned Tijdschr Geneesk 2004;148:816-9.

5.4 DIAGNOSTIEK BIJ VERDENKING OP PRIMAIRE CILIAIRE DYSKINESIE

Primaire ciliaire dyskinesie (PCD) is een autosomaal recessieve aandoening waarvan de incidentie wordt geschat op 1 op 25.000 tot 30.000 geboorten. De ziekte manifesteert zich al op de kindertijd met recidiverende infecties van de bovenste en onderste luchtwegen. Bij 50% van de patiënten bestaat er ook een *situs inversus*. Men spreekt van een syndroom van Kartagener wanneer er sprake is van *situs inversus* (onder andere dextrocardie), chronische sinusitis en bronchiëctasieën. De recidiverende infecties kunnen leiden tot de vorming van bronchiëctasieën.

Er is een aantal mogelijkheden om tot de diagnose PCD te komen:

- onderzoek van nasale stikstofoxideproductie (nNO)
- onderzoek van de ciliaire beweeglijkheid met fasecontrastmicroscopie
- onderzoek met transmissie-elektronenmicroscopie
- onderzoek van gekweekte epitheelcellen
- onderzoek van het mucociliair transport.

Bepaling van nasale NO-concentraties wordt gebruikt als screeningsmethode voor PCD. Bij patiënten met PCD is de nasale NO-concentratie sterk verlaagd ten opzichte van gezonde controlepersonen en patiënten met andere longziekten.

De waarde van de bepaling van de nasale NO-concentratie voor de diagnostiek van PCD werd in drie onderzoeken nagegaan (Narang¹, Corbelli² en Horvath³). De gouden standaard in deze onderzoeken was elektronenmicroscopisch onderzoek alleen (Corbelli) of gecombineerd met functieonderzoek (Narang en Horvath). De onderzoeken vonden een sensitiviteit van 93% tot 97% en een specificiteit van 88% tot 95% voor een verlaagde NO-concentratie, maar bij heel verschillende afkappunten (105 tot 250 ppb).

Met name door kinderartsen wordt in een aantal centra in ons land in toenemende mate gebruikgemaakt van deze nasale NO-bepaling voor screening bij kinderen.

Er zijn verschillende methoden om de ciliaire beweeglijkheid te onderzoeken: *high-speed cinematography* en *stroboscopic, photoelectric* of *laser light-scattering spectroscopy*.¹ De beoordeling is (semi)kwantitatief; er wordt gekeken naar de aanwezigheid van trilhaardragend epitheel en naar trilhaarslagamplitude, frequentie en coördinatie.

De beoordeling bij transmissie-elektronenmicroscopie moet kwalitatief en kwantitatief gebeuren. Bij gezonde personen en bij patiënten met veel van de hierboven genoemde aandoeningen is tot maximaal 6% van de cilia abnormaal. Bij PCD ligt dit getal boven de 95%.⁴⁻⁷ Veelal zijn de cilia beschadigd door de chronische infectie bij patiënten met PCD. Het is dan mogelijk om epitheel van het neusslijmvlies in kweek te brengen. De cilia die hierbij ontstaan kunnen vervolgens worden beoordeeld. In Nederland gebeurt dergelijk onderzoek slechts in één academisch centrum (VU medisch centrum).

Mucociliair transport wordt gemeten met ^{99m}Tc -gelabelde deeltjes,^{4,8} die als een aerosol in de longen kunnen worden gebracht, waarna de retentie in de long over de tijd wordt gemeten. Deze aerosol met radioactieve deeltjes kan ook in de neus worden gebracht, waarna de tijd van verplaatsing naar de nasofarynx wordt gemeten. De methode is niet gevalideerd.

De sacharinetest voor onderzoek naar de ciliaire beweeglijkheid is, in tegenstelling tot het boven vermelde nucleaire onderzoek, wel gevalideerd. Twee onderzoeken naar de waarde van deze test geven een sensitiviteit van 100% en specificiteit van 60%-67%.^{9,10} Fout-negatieve uitslagen worden gemeld door Rossman et al.⁴ Deze test blijkt echter niet meer te worden gebruikt.

In het algemeen zal de KNO-arts of longarts in een gespecialiseerd centrum de diagnostiek naar PCD door middel van elektronenmicroscopisch onderzoek van neusslijmvlies of bronchusbiopt verrichten.

De werkgroep heeft uitvoerig gediscussieerd over de wenselijkheid van diagnostiek naar de aanwezigheid van PCD. Bij patiënten met ernstige symptomen bestaat er vanzelfsprekend behoefte om een verklaring te vinden voor de klachten. Deskundigen vanuit de kindergeneeskunde geven aan dat diagnostiek wenselijk is, gezien de vele implicaties (erfelijkheid, infertiliteit en dergelijke). Gezien de afwezigheid van *specifieke* therapeutische opties beveelt de werkgroep echter de *nodige* terughoudendheid in de diagnostiek aan, mede gezien de mogelijk negatieve implicaties van het stellen van de diagnose.

CONCLUSIE

Niveau 4

De werkgroep is van mening dat terughoudendheid moet worden betracht met betrekking tot onderzoek naar PCD. Het stellen van de diagnose verandert op geen enkele wijze de preventie en behandeling van de recidiverende luchtweginfecties, omdat er geen specifieke behandeling is voor PCD.

AANBEVELING

Niveau 4

De diagnose PCD kan worden gesteld door elektronenmicroscopisch onderzoek van een slijmvliesbiopt van neus en/of bronchus, waarbij een kwalitatieve en kwantitatieve beoordeling van het preparaat moet plaatsvinden.

Literatuur

1. Narang I, Ersu R, Wilson NM, et al. Nitric oxide in chronic airway inflammation in children: diagnostic use and pathophysiological significance. *Thorax* 2002;57:586-9.
2. Corbelli R, Bringolf-Isler B, Amacher A, et al. Nasal nitric oxide measurements to screen children for primary ciliary dyskinesia. *Chest* 2004;126:1054-9.
3. Horvath I, Loukides S, Wodehouse T, et al. Comparison of exhaled and nasal nitric oxide and exhaled carbon monoxide levels in bronchiectatic patients with and without primary ciliary dyskinesia. *Thorax* 2003;58:68-72.
4. Rossman CM, Newhouse MT. Primary ciliary dyskinesia: evaluation and management. *Pediatric Pulmonology* 1988;5:36-50.
5. Teknos TN, Metson R, Chasse T, Balercia G, Dickersin GC. New developments in the diagnosis of Kartagener's syndrome. *Otolaryngology-head and neck. surgery* 1997;116:68-74.
6. Baan S van der, Veerman AJP, Bezemer PD, Feenstra L. Primary ciliary dyskinesia: quantitative investigation of the ciliary ultrastructure with statistical analysis. *Ann Otol Laryngol* 1987;96:264-72.
7. Lurie M, Rennert G, Goldenberg S, Rivlin J, Greenberg E, Katz I. Ciliary ultrastructure in primary ciliary dyskinesia and other chronic respiratory conditions: the relevance of microtubular abnormalities. *Ultrastructural Pathology* 1992;16:47-553.
8. Camner P, Mossberg B, Afzelius BA. Measurements of tracheobronchial clearance in patients with immotile-cilia syndrome and its value in differential diagnosis. *Eur J Respir Dis* 1983;64(suppl 127):57-63.
9. Watanabe Y, Okuda M. How can we detect patients with immotile cilia syndrome? *Eur J Respir Dis* 1983;64(suppl 128):473-5.
10. Stanley P, MacWilliam L, Greenstone M, Mackay I, Cole P. Efficacy of a saccharin test for screening to detect abnormal mucociliary clearance. *Br J Dis Chest* 1984;78:62-5.

6. Behandeling

6.1 ANTIMICROBIËLE THERAPIE BIJ BRONCHIËCTASIEËN

6.1.1 Behandeling van acute infectie-episoden (exacerbatie)

In de literatuur is geen eenduidige definitie van het begrip exacerbatie te vinden. De werkgroep heeft ervoor gekozen te spreken van een exacerbatie bij een patiënt met bronchiëctasieën wanneer vier van de negen in tabel 6 opgesomde verschijnselen aanwezig zijn.¹

Tabel 6. *Symptomen wijzend op een exacerbatie bij een patiënt met bronchiëctasieën*

• Verandering in sputumproductie
• Toegenomen dyspnoe
• Toegenomen hoest
• Koorts (temp > 38 °C)
• Piepende ademhaling
• Algemene malaise of afgenomen inspanningstolerantie
• Afgenomen longfunctie
• Radiologische tekenen van nieuwe longinfiltraten
• Verandering in longauscultatie

De werkgroep heeft in de literatuur geen relevante onderzoeken gevonden over de behandeling van exacerbaties bij patiënten met bronchiëctasieën. Hoewel er geen theoretische grond voor is gevonden, acht de werkgroep het geïndiceerd een exacerbatie bij een patiënt met bronchiëctasieën met antibiotica te behandelen. Bij de initiële presentatie zal vaak breed antibioticisch worden behandeld, doch bij bekende verwekker(s) dient zo gericht mogelijk te worden voorgeschreven (tabel 7).

Over de duur van de behandeling van acute exacerbaties geeft de literatuur geen houvast. De werkgroep beveelt aan 10 tot 14 dagen te behandelen, mede afhankelijk van de klinische verbetering van de patiënt.

AANBEVELING

Niveau 4

Een exacerbatie bij een patiënt met bronchiëctasieën is een indicatie voor antimicrobiële therapie, waarbij de keuze van het antibioticum afhankelijk is van de (verwachte) ziekteverwekker en de resistentiegegevens.

In tabel 7 zijn voor veel voorkomende verwekkers middelen van eerste en tweede keuze aangegeven. Het moge duidelijk zijn dat recente (met name lokale!) gegevens betreffende resistentiepatronen van invloed kunnen zijn op de keuze van de antimicrobiële therapie. Zo wordt bij *S. pneumoniae* gemeld dat er in toenemende mate resistentie wordt gezien bij macroliden. In voorkomende gevallen kan doxycycline als alternatief worden genoemd.

Tabel 7. Veel voorkomende verwekkers en middelen van eerste en tweede keuze

Ziekteverwekker	Eerste keuze	Tweede keuze
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	benzylpenicilline (iv) of feneticilline (oraal) ¹	macrolide
<i>Haemophilus influenzae</i>	amoxicilline	doxycycline
<i>Moraxella catarrhalis</i>	amoxicicilline/clavulaanzuur	doxycycline
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ceftazidim (iv) of ciprofloxacin (oraal)*	piperacilline
<i>Staphylococcus aureus</i>	flucloxacilline	clindamycine

* of vergelijkbare quinolon met specifieke anti-*Pseudomonas* werkzaamheid

AANBEVELINGEN

Niveau 4	Voorafgaande aan het instellen van antimicrobiële therapie moet een sputumkweek worden ingezet. Op grond van het resultaat wordt de keuze van het middel zo mogelijk aangepast, bijvoorbeeld naar een middel met een smaller spectrum of een grotere effectiviteit.
Niveau 4	Voor de behandeling van infecties van de lagere luchtwegen bij patiënten met bronchiectasieën kan de gebruikelijke dosering van het antibioticum worden voorgeschreven.
Niveau 4	De duur van de behandeling is 10-14 dagen, mede afhankelijk van de klinische verbetering van de patiënt.

¹ Bij aangetoonde *S. pneumoniae* biedt oraal amoxicilline geen meerwaarde boven feneticilline.

6.1.2 Onderhoudsbehandeling met antibiotica bij bronchiëctasieën

De achtergrond voor het chronisch gebruik van antibiotica bij patiënten met bronchiëctasieën is de ‘viciuze-cirkel’-theorie van Cole et al.¹ Gestoorde mucociliaire klaring zou leiden tot bacteriële kolonisatie van de luchtwegen. Deze kolonisatie leidt via inflammatie met (verdere) beschadiging van het epitheel tot verdere afname van de mucociliaire klaring en chronische kolonisatie. Hierdoor ontstaat uiteindelijk een chronische progressieve ontsteking met progressieve weefselbeschadiging. In deze viciuze cirkel zouden onderhoudsantibiotica de bacteriedruk kunnen verlagen waardoor de voortgaande ontsteking en beschadiging zouden kunnen worden geremd.

Met een onderhoudsbehandeling met antimicrobiële middelen bij een patiënt met bronchiectasieën kunnen verschillende doelen worden nagestreefd:

1. vermindering van het aantal exacerbaties
2. vertraging van de afname van de longfunctie
3. vermindering van de (chronische) klachten.

In géén van de hieronder gerefereerde artikelen werden alle uitkomstmaten gevolgd.

In een Cochrane-review uit 2002 werd een antwoord gezocht op de vraag of langdurige behandeling met antibiotische kuren de uitkomst bij patiënten met bronchiëctasieën beïnvloedt. Er werd gekeken naar patiënten die chronisch purulent sputum ophoestten en bij langdurige behandeling ging het om kuren van ten minste vier weken. De auteurs vonden zes onderzoeken met verschillende middelen, toedieningswijzen (oraal of inhalatie) en duur (vier weken tot één jaar).

De conclusie was dat er een beperkt gunstig effect is op de mate van sputumproductie en purulentie, maar geen effect op het natuurlijk beloop. In dit review is geen onderscheid gemaakt naar wel of geen kolonisatie met *P. aeruginosa*. Omdat infectie met dit micro-organisme tot versnelde achteruitgang kan leiden, heeft de werkgroep specifiek gekeken naar onderzoek bij patiënten die met *P. aeruginosa* zijn gekoloniseerd. De werkgroep vond drie onderzoeken.

Barker et al² beschreven een *randomized-controlled trial* (RCT) naar het effect van inhalatie van tweemaal daags 300 mg tobramycine voor de duur van vier weken. Er werd geen effect op de longfunctie gezien. Het aantal exacerbaties was niet als uitkomstmaat opgenomen.

Couch et al³ hebben in een RCT het effect van inhalatie van tweemaal daags 300 mg tobramycine gedurende vier weken onderzocht. Er werd geen effect op de longfunctie gezien. Exacerbatie was geen uitkomstmaat.

Orriols et al⁴ beschreven een prospectief, gerandomiseerd, niet-geblindeerd onderzoek van 17 patiënten. De patiënten inhaleerden ceftazidim (tweemaal daags 1.000 mg) en tobramycine (tweemaal daags 100 mg) gedurende één jaar. Vijftien patiënten waren evalueerbaar. De behandelde groep werd in vergelijking met de controlegroep minder vaak en korter opgenomen. Over het aantal exacerbaties werd niets gezegd.

¹ Bij aangetoonde *S. pneumoniae* biedt oraal amoxicilline geen meerwaarde boven feneticilline.

De mening van de werkgroep is dat voor die patiënten met bronchiëctasieën die chronisch klachten hebben, met intermitterend of chronisch positieve kweken (en al dan niet gekoloniseerd met *P. aeruginosa*) chronisch gebruik van antibiotica kan worden overwogen. Antibiotische behandeling zou de bacteriedruk kunnen doen verminderen en daarmee voor een individuele patiënt wel een gunstig effect kunnen hebben via afname van de exacerbatiefrequentie, het klachtenpatroon en achteruitgang van de longfunctie. Het voortzetten van een eenmaal begonnen onderhoudsbehandeling is alleen gerechtvaardigd wanneer het klachtenpatroon en/of de frequentie van exacerbaties aantoonbaar minder wordt of de verslechtering van de longfunctie inderdaad wordt vertraagd.

De werkgroep heeft slechts een beperkt aantal onderzoeken gevonden over het effect van oraal gebruikte antibiotica bij onderhoudsbehandeling (Currie⁵ en Rayner⁶). De werkgroep meent dat op grond van deze onderzoeken geen uitspraak kan worden gedaan over de waarde van onderhoudsbehandeling door middel van oraal gebruikte antibiotica.

CONCLUSIE

Niveau 3	Uit de gevonden onderzoeken bij patiënten met bronchiëctasieën en kolonisatie met <i>Pseudomonas aeruginosa</i> kan niet worden geconcludeerd dat onderhoudsbehandeling met geïnhaleerde antibiotica voor groepen patiënten het aantal exacerbaties vermindert of een gunstig effect heeft op de longfunctie.	
	In één onderzoek werden patiënten die antibiotica inhaleren minder vaak en korter in het ziekenhuis opgenomen. Hier tegenover staat dat de groep die antibiotica inhaleerde, in twee onderzoeken significant meer bijwerkingen had.	
	Er is zeer weinig onderzoek gedaan naar het effect van oraal gebruikte antibiotica.	
	A2	Barker et al ²
	B	Couch et al ³
	B	Orriols et al ⁴

Overige overwegingen

Infectie met *Pseudomonas aeruginosa* kan leiden tot versnelde achteruitgang van de longfunctie bij patiënten met bronchiëctasieën.^{7,8} Een vertraging van de achteruitgang van de longfunctie door inhalatie van antibiotica is wel aangetoond bij patiënten met CF die een infectie met *Pseudomonas aeruginosa* hebben.⁹ Het is onbekend of extrapolatie van de onderzoeksgegevens van onderhoudsbehandeling bij patiënten met CF en chronische *Pseudomonas aeruginosa*-infectie is gerechtvaardigd. De werkgroep heeft geen wetenschappelijke onderzoeken gevonden over de dosering van antibiotica bij onderhoudsbehandeling.

AANBEVELINGEN

Niveau 4	Voordat onderhoudsbehandeling wordt ingesteld, kan als vuistregel worden gehanteerd dat er ten minste drie recente sputumkweken bekend moeten zijn op grond waarvan duidelijk is welke bacterie(ën) een rol speelt (spelen). De keuze van het middel is afhankelijk van de aangetoonde ziekteverwekker(s).
Niveau 4	Bij orale onderhoudsbehandeling is de dosering van het middel gelijk aan de gebruikelijke dosering van het betreffende middel voor de behandeling van infecties van de lagere luchtwegen. Er is geen bewijs dat lagere doseringen even effectief zijn.
Niveau 4	Onderhoudsbehandeling bij patiënten met bronchiëctasieën en <i>Pseudomonas aeruginosa</i> dient bij voorkeur te geschieden door middel van geïnhaleerde antibiotica. De optimale dosering is onbekend. De meeste ervaring is opgedaan met tobramycine (tweemaal daags 160-300 mg); een alternatief is colistine (tweemaal daags 80-160 mg).
Niveau 4	Het starten van een onderhoudsbehandeling is gerechtvaardigd wanneer de patiënt met bronchiëctasieën chronisch last heeft. De duur van de behandeling is afhankelijk van het behalen van de gestelde doelen. Het voortzetten van een eenmaal begonnen onderhoudsbehandeling is alleen gerechtvaardigd wanneer het klachtenpatroon en/of de frequentie van exacerbaties aantoonbaar minder wordt of de verslechtering van de longfunctie inderdaad wordt vertraagd.

6.2 DE WAARDE VAN ONDERHOUDSBEHANDELING MET MACROLIDEN BIJ BRONCHIËCTASIEËN

Tien jaar geleden belichtte Hoiby de overeenkomsten tussen CF en diffuse panbronchiolitis, een aandoening die gepaard gaat met een chronische *Pseudomonas aeruginosa*-infectie. Er is gebleken dat veel patiënten met diffuse panbronchiolitis verbetering vertoonden tijdens behandeling met een macrolide (erytromycine). Hij opperde dat macroliden een rol zouden kunnen spelen bij CF door een mogelijk indirect effect op *Pseudomonas aeruginosa*.^{10,11} Over de (niet-antibiotische) werkingsmechanismen van macroliden en met name azitromycine zijn diverse wetenschappelijke onderzoeken verschenen. Er zijn aanwijzingen dat macroliden de inflam-

matie in de luchtwegen moduleren door het onderdrukken van pro-inflammatoire cytokines. Ook andere effecten worden genoemd, zoals een modulerend effect op de functies van neutrofielen, een vermindering van mucusproductie en een verandering van de biofilm van *Pseudomonas aeruginosa*.¹¹ Bij revisie van de literatuur werd door de werkgroep geen gecontroleerd onderzoek gevonden naar de effectiviteit van macroliden bij patiënten met panbronchiolitis. Op grond van observationeel onderzoek wordt wel geconcludeerd dat de overleving van deze patiënten verbeterde door toevoeging van een lage dosis erytromycine. Twaalf personen moesten worden behandeld om na ongeveer acht jaar één overlevende meer te hebben.¹²

Er zijn drie gecontroleerde onderzoeken naar het toevoegen van macroliden aan de gebruikelijke antibiotische behandeling van patiënten met CF en *Pseudomonas aeruginosa*.¹³⁻¹⁵ Deze onderzoeken worden in een recente Cochrane-review¹⁶ en een recent artikel van Southern et al¹¹ samengevat.

De resultaten van deze gecontroleerde onderzoeken laten een kleine maar significante verbetering van de longfunctie zien zes maanden na het begin van azitromycine in vergelijking met placebo. Andere uitkomstmaten, zoals het totale aantal opnamedagen, aanvullende kuren met intraveneuze antibiotica, het aantal patiënten opgenomen voor aanvullende behandeling en de kwaliteit van leven, werden ook bestudeerd. Hoewel bij enkele van de bovengenoemde onderzoeken een significant verschil werd gevonden in het voordeel van de met azitromycine behandelde groep, waren de verschillen niet consistent terug te vinden in alle onderzoeken. De behandeling met azitromycine ging gepaard met significante toename van milde bijwerkingen, die bij een klein aantal van de patiënten leidde tot het stoppen van de medicatie. In de onderzoeken zijn verschillende doseringsschema's toegepast, zodat geen uitspraak is te geven over de optimale dosering.

In de bovengenoemde onderzoeken is niet langer dan zes maanden behandeld. Behoudens één niet-placebogecontroleerd onderzoek zijn er geen gegevens beschikbaar over een langer durende behandeling. Om deze reden valt er nog geen uitspraak te doen over toepassing van azitromycine gedurende een periode langer dan zes maanden.

De werkgroep heeft uitgebreid gediscussieerd over de vraag of er bij patiënten met bronchiectasieën en chronische kolonisatie met *P. aeruginosa* een indicatie bestaat voor het gebruik van macroliden. Diverse leden hebben gunstige ervaringen opgedaan met het gebruik van macroliden bij patiënten met CF. Uiteindelijk is consensus bereikt over de onderstaande conclusies en aanbevelingen.

CONCLUSIES

Niveau 4	Uit de thans gepubliceerde onderzoeken kan niet worden geconcludeerd dat toevoeging van een macrolide, zoals azitromycine, aan de behandeling van patiënten met bronchiëctasieën en infectie met <i>Pseudomonas aeruginosa</i> zin heeft.
----------	---

Niveau 2	De behandeling met azitromycine gaat gepaard met een significante toename van milde bijwerkingen.
A2	Wolter et al ¹³
A2	Equi et al ¹⁴
A2	Saiman et al ¹⁵
A1	Southern et al ¹⁶ (Cochrane-review)

AANBEVELING

Niveau 4	Ondanks het feit dat er geen evidente steun is gevonden in de literatuur meent de werkgroep dat op basis van extrapolatie van de gegevens bij patiënten met CF proefbehandeling met macroliden kan zijn gerechtvaardigd bij patiënten met bronchiëctasieën en <i>Pseudomonas aeruginosa</i> met het oogmerk de achteruitgang van de longfunctie te vertragen en/of exacerbatiefrequentie te verlagen. Hierbij is het noodzakelijk het beloop tijdens deze behandeling goed te documenteren.
----------	---

6.3 DE WAARDE VAN GAMMAGLOBULINESUPPLETIE BIJ PATIËNTEN MET IMMUNOLOGISCHE AFWEERSTOORNISSEN

De werkgroep heeft in de literatuur geen onderzoeken gevonden over de behandeling van acute infectie-episoden bij patiënten met hypogammaglobulinemie. Wel zijn er gegevens bekend naar het effect van substitutie met gammaglobuline op het aantal acute luchtweginfecties. Eijkhout et al¹⁷ vonden een reductie van het aantal luchtweginfecties bij adequate substitutie.

CONCLUSIES

Niveau 4	Acute luchtweginfecties bij patiënten met hypogammaglobulinemie kunnen worden behandeld zoals elke andere bacteriële luchtweginfectie.
----------	--

Niveau 2	Adequate substitutie met gammaglobuline geeft een belangrijke reductie van het aantal episoden met acute luchtweginfecties.
	B Eijkhout ¹⁷

Overige overwegingen

Onderhoudsbehandeling met antibiotica kan zijn geïndiceerd bij patiënten die veel longschade hebben opgelopen, waarbij het veelal gaat om het ontstaan van bronchiëctasieën. Hier gelden dezelfde regels als in deze richtlijn zijn gegeven voor bronchiëctasieën in het algemeen.

AANBEVELINGEN

Niveau 2	Substitutie met gammaglobuline is de eerst aangewezen methode om acute luchtweginfecties bij patiënten met hypogammaglobulinemie te voorkomen.
	B Cunningham <i>et al</i> ¹⁸
	B Roifman <i>et al</i> ¹⁹
	B Barker ²⁰

Niveau 4	Acute bacteriële infecties bij patiënten met hypogammaglobulinemie kunnen worden behandeld zoals gebruikelijk is bij patiënten zonder hypogammaglobulinemie.
----------	--

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat indicatiestelling en aanvang van behandeling met gammaglobulinesuppletie bij patiënten met hypogammaglobulinemie dient te geschieden in een centrum met expertise op het gebied van deze behandeling.
----------	--

6.4 BEHANDELING VAN CYSTIC FIBROSIS

Gezien het feit dat er een richtlijn is verschenen over de diagnostiek en behandeling van CF is door de werkgroep besloten zich voor wat betreft de behandeling te beperken tot de vaststelling dat meerdere onderzoeken hebben aangetoond dat patiënten met CF die worden behandeld in gespecialiseerde CF-centra, een betere overleving hebben dan patiënten met CF die niet in een CF-centrum worden behandeld.^{21,22}

CONCLUSIE

Niveau 2	Behandeling van patiënten met CF in een CF-centrum leidt tot een betere overleving.	
	B	<i>Mahadeva</i> ²¹
	B	<i>Mérelle</i> ²²

AANBEVELING

Niveau 2	Patiënten met CF dienen te worden behandeld in een in CF gespecialiseerd centrum.
----------	---

LITERATUUR

1. Cole P. Bronchiectasis: Model of subversion of respiratory host defences into inflammatory disease. In: Chrétien J, Dussen P (EDS.). Environmental impact on the airways. Lungbiology in health and disease. New York, Marcel Dekker 1996;93:243-62.
2. Barker AF, Couch L, Fiel SB, Gotfried MH, Ilowite J, Meyer KC, et al. Tobramycin solution for inhalation reduces sputum *Pseudomonas aeruginosa* density in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:481-5.
3. Couch LA. Treatment with tobramycin solution for inhalation in bronchiectasis patients with *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest* 2001;120:114s-7s.
4. Orriols R, Roig J, Ferrer J, Sampol G, Rosell A, Ferrer A, et al. Inhaled antibiotic therapy in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection by *Pseudomonas aeruginosa*. *Respir Med* 1999;93:476-80.
5. Currie DC, Garbett ND, Chan KL, et al. Double-blind randomized study of prolonged higher-dose oral amoxicillin in purulent bronchiectasis. *Q J Med* 1990;76:799.
6. Rayner CF, Tillotson G, Cole PJ, Wilson R. Efficacy and safety of long-term ciprofloxacin in the management of severe bronchiectasis. *J Antimicrob Chemother* 1994;34:149.
7. Evans SA, Turner SM, Bosch BJ, Hardy CC, Woodhead MA. Lung function in bronchiectasis: the influence of *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur Respir J* 1996;9:1601-4.
8. Wilson CB, Jones PW, O'Leary CJ, Hansell DM, Cole PJ, Wilson R. Effect of sputum bacteriology on the quality of life of patients with bronchiectasis. *Eur Respir J* 1997;10:1754-60.
9. Ryan G, Mukhopadhyay S, Singh M. Nebulized anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis (Cochrane review). In: The Cochrane library, issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley and Sons, Ltd.
10. Hoiby N. Diffuse panbronchiolitis and cystic fibrosis: East meets West. *Thorax* 1994;49:531-2.
11. Southern KW, Barker PM. Azithromycin for cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2004;24:834-8.
12. Kudoh S, Azuma A, Yamamoto M, Izumi T, Ando M. Improvement of survival in patients with diffuse panbronchiolitis treated with low-dose erythromycin. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1829-32.

13. Wolter J, Seeney S, Bell S, Bowler S, Masel P, McCormack J. Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: a randomised trial. *Thorax* 2002;57:212-6.
14. Equi A, Balfour-Lynn IM, Bush A, Rosenthal M. Long term azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomised, placebo-controlled crossover trial. *Lancet* 2002;360:978-84.
15. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomised controlled trial. *JAMA* 2003;290:1749-56.
16. Southern KW, Barker PM, Solis A. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley and Sons, Ltd.
17. Eijkhout HW, Meer JW van der, Kallenberg CG, Weenings RS, Dissel JT van, Sanders LA, et al. Inter-University Working Party for the Study of Immune Deficiencies. The effect of two different dosages of intravenous immunoglobulin on the incidence of recurrent infections in patients with primary hypogammaglobulinemia. A randomised double-blind, multicenter crossover trial. *Ann Intern Med* 2001;135:165-74.
18. Cunningham-Rundles C, Siegal FP, Smithwick EM, Lion-Boule A, Cunningham-Rundles S, O'Malley J, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin in primary humoral immunodeficiency disease. *Ann Intern Med* 1984;101:435-9.
19. Roifman CM, Lederman HM, Lavi S, Stein LD, Levison H, Gelfand EW. Benefit of intravenous IgG replacement in hypogammaglobulinemic patients with chronic sinopulmonary disease. *Am J Med* 1985;79:171-4.
20. Barker AF. Bronchiectasis. *N Engl J Med* 2002;346:1383-93.
21. Mahadeva R, Webb K, Westerbeek RC, Carroll NR, Dodd ME, Bilton D, et al. Clinical outcome in relation to centres specialising in cystic fibrosis: cross sectional study. *BMJ* 1998;316:1771-5.
22. M  relle ME, Schouten JP, Gerritsen J, Dankert-Roelse JE. Influence of neonatal screening and centralized treatment on long-term clinical outcome and survival of CF patients. *Eur Respir J* 2001;18:306-15.

7. Beslisboom

