

# Richtlijn Diagnostiek en Behandeling Cystic Fibrosis

## **INITIATIEF:**

Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose  
Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde  
Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting

## **ORGANISATIE:**

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

## **MANDATERENDE VERENIGINGEN/INSTANTIES:**

Koninklijke Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie  
Nederlands Genootschap van Maag-Darm-Leverartsen  
Nederlands Instituut van Psychologen  
Nederlandsche Internisten Vereeniging  
Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting  
Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose  
Nederlandse Vereniging van Diëtisten  
Nederlandse Vereniging van Maatschappelijk Werkers  
Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers  
Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde  
Nederlandse Vereniging voor Heelkunde  
Nederlandse Vereniging voor Intensive Care  
Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde  
Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde  
Nederlandse Vereniging voor Keel-, neus en oorkunde en Heelkunde van het Hoofd-  
Halsgebied  
Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie  
Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie  
Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie  
Nederlandse Vereniging voor Radiologie  
Platform CF-verpleegkundigen  
Vereniging Klinische Genetica Nederland

## **FINANCIERING:**

Deze richtlijn is mede tot stand gekomen met financiële steun van de Orde van Medisch Specialisten in het kader van het programma 'Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling (EBRO)'.

## **COLOFON**

Richtlijn Diagnostiek en Behandeling Cystic Fibrosis

© Copyright 2007 Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose

Luybenstraat 15

5211 BR DEN BOSCH

Tel: 073-6126163 Fax: 073-6126154

[www.nvalt.nl](http://www.nvalt.nl)

© Copyright 2007 Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Postbus 20059

3502 LB UTRECHT

Tel: 030-282 3306 Fax: 030-2823301

[www.nvk.pedianet.nl](http://www.nvk.pedianet.nl)

© Copyright 2007 Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting

Dr. A. Schweitzerweg 3

3744 MG BAARN

Tel: 035-6479257 Fax: 035-6479489

[www.ncfs.nl](http://www.ncfs.nl)

De richtlijn 'Diagnostiek en Behandeling Cystic Fibrosis' is mede tot stand gekomen door het programma Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling (EBRO) van de Orde van Medisch Specialisten.

Alle rechten voorbehouden.

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

Het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, gevestigd in Utrecht, heeft tot doel individuele beroepsbeoefenaren, hun beroepsverenigingen en zorginstellingen te ondersteunen bij het verbeteren van de patiëntenzorg. Het CBO biedt via programma's en projecten ondersteuning en begeleiding bij systematisch en gestructureerd meten, verbeteren en borgen van kwaliteit van de patiëntenzorg.

# INHOUDSOPGAVE

|  |           |
|--|-----------|
| <b>SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP .....</b>  | <b>1</b>  |
| <b>SAMENVATTING.....</b>   | <b>3</b>  |
| <b>ALGEMENE INLEIDING.....</b>   | <b>21</b> |
| <b>HOOFDSTUK 2. SCREENING EN DIAGNOSTIEK .....</b>   | <b>27</b> |
| 2.1 Leidt neonatale screening op CF tot vermindering van de ziektelast en verhoging van de levensverwachting? .....                  | 27        |
| 2.2 Welke neonatale screeningsmethode is het meest geschikt om de diagnose CF te stellen c.q. uit te sluiten?.....                   | 32        |
| 2.3 Welke klinische verschijnselen moeten doen denken aan de diagnose CF? .....  | 38        |
| 2.4 Wat is de meest geschikte diagnostische methode bij een patiënt met klinische verdenking van CF? .....                           | 40        |
| 2.5 Wat zijn de consequenties van genotypering van een patiënt met CF voor prognose en behandeling? .....                            | 45        |
| <b>HOOFDSTUK 3. TRACTUS RESPIRATORIUS.....</b>   | <b>49</b> |
| 3.1 Wat is de beste medicamenteuze therapie bij chronische rinosinusitis / polyposis nasi?<br>49                                     |           |
| 3.2 Wat zijn de indicaties voor chirurgische interventie bij chronische rinosinusitis/<br>polyposis nasi .....                       | 53        |
| 3.3 Hoe wordt isolatie en identificatie van <i>Burkholderia cepacia</i> complex verricht? .....                                      | 55        |
| 3.4 Wat is de beste behandeling ter primaire profylaxe van infecties? .....  | 58        |
| 3.5 Wat is de behandeling bij een aangetoonde eerste infectie met <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (eradicatietherapie)? .....          | 59        |
| 3.6 Wat is de beste onderhoudstherapie bij chronisch geïnfecteerde patiënten?.....   | 61        |
| 3.7 Wat is de beste therapie bij infectieuze exacerbatie van pulmonale klachten .....  | 64        |
| 3.8 Welke vaccinaties zijn bij patiënten met CF geïndiceerd? .....   | 66        |
| 3.9 Wat zijn de diagnostische criteria voor allergische bronchopulmonale aspergillosis (ABPA) bij CF-patiënten?.....                 | 68        |
| 3.10 Wat is de meeste effectieve therapie om allergische bronchopulmonale aspergillosis (ABPA) te behandelen bij CF-patiënten? ..... | 72        |
| 3.11 Wanneer is anti-inflammatoire therapie geïndiceerd bij patiënten met CF? .....  | 74        |
| 3.12 Welke objectieve parameters voorspellen het best de actuele belastbaarheid en de prognose van patiënten met CF? .....           | 76        |
| 3.13 Wanneer komt een CF-patiënt in aanmerking voor longtransplantatie? .....  | 78        |
| 3.14 Wat zijn de indicaties voor fysiotherapeutische ondersteuning ter bevordering van sputumexpectoratie?.....                      | 81        |
| 3.15 Wat is de meest effectieve vorm van fysiotherapeutische ondersteuning ter bevordering van sputumexpectoratie? .....             | 82        |
| 3.16 Wanneer kiest men voor mucolytische therapie en welke vorm van mucolytische therapie is het meest efficiënt? .....              | 87        |
| 3.17 Wat zijn indicaties voor non-invasieve beademing bij patiënten met cystic fibrosis?....   | 90        |
| 3.18 Wat zijn indicaties voor invasieve beademing bij patiënten met cystic fibrosis?.....  | 93        |

|   |   |            |
|---|---|------------|
| 3.19  | Welke maatregelen zijn geïndiceerd voor adequate infectiepreventie in het ziekenhuis?   | 96         |
| 3.20  | Hoe wordt de pulmonale conditie vastgesteld en gecontroleerd bij CF-patiënten? ....   | 101        |
| <b>HOOFDSTUK 4. TRACTUS DIGESTIVUS.....</b> |   | <b>105</b> |
| 4.1   | Hoe wordt de voedingstoestand vastgesteld en gecontroleerd bij CF-patiënten? .....  | 105        |
| 4.2   | Is de voedingstoestand van voorspellende waarde voor de prognose van CF?.....   | 109        |
| 4.3   | Wat is de invloed van exocriene pancreasinsufficiëntie op de voedingstoestand van CF-patiënten? .....   | 111        |
| 4.4   | Hoe kan het effect van enzymsuppletie therapie worden gemeten? .....  | 113        |
| 4.5   | Hoe wordt de dosering pancreasenzymen vastgesteld bij de behandeling van exocriene pancreasinsufficiëntie? .....  | 116        |
| 4.6   | Welke factoren spelen een rol in de energiebehoefte?.....   | 118        |
| 4.7   | Wat is het effect van voedingsinterventie op de voedingstoestand? .....   | 123        |
| 4.8   | Wat is de rol van maagzuurremmende medicatie in de behandeling van aan cystic fibrosis gerelateerde intestinale vetmalabsorptie?.....                                     | 128        |
| 4.9   | Waaruit dient de diagnostiek en behandeling te bestaan bij een pasgeborene met meconiumileus? .....   | 129        |
| 4.10  | Waaruit dient de diagnostiek en behandeling te bestaan bij een patiënt met CF en een distaal intestinaal obstructiesyndroom? .....  | 131        |
| 4.11  | Hoe moet CF gerelateerde leverziekte gediagnosticeerd worden? .....   | 134        |
| 4.12  | Waaruit dient de diagnostiek en behandeling van portale hypertensie bij een patiënt met CF te bestaan? .....  | 138        |
| 4.13  | Wat is de indicatie voor en effectiviteit van behandeling met ursodeoxycholzuur bij patiënten met CF-gerelateerde leverziekte? .....                                      | 145        |
| 4.14  | Heeft pre-emptieve levertransplantatie bij CF-gerelateerde leverziekte een betere lange-termijn prognose dan levertransplantatie op basis van eindstadium leverziekte? .. | 148        |
| <b>HOOFDSTUK 5. LATE COMPLICATIES .....</b> |   | <b>152</b> |
| 5.1   | Met behulp van welke test en vanaf welke leeftijd en hoe vaak dienen CF-patiënten bij voorkeur gescreend te worden op CF-gerelateerde diabetes mellitus?.....             | 152        |
| 5.2   | Wat is de optimale behandeling van CF-gerelateerde diabetes mellitus (CFRD)?.....   | 154        |
| 5.3   | Welke therapeutische mogelijkheden staan ter beschikking ter bevordering van de fertiliteit van CF-patiënten? .....   | 158        |
| 5.4   | Wat is de invloed van een zwangerschap en het hebben van kinderen op het beloop van CF? .....   | 161        |
| 5.5   | Wat is de invloed van CF op de zwangerschap(suitkomst)? .....   | 164        |
| 5.6   | Wat is de plaats van training van het inspanningsvermogen en spierkrachttraining in de behandeling van CF-patiënten? .....  | 167        |
| 5.7   | Welke bestaande trainingsvormen genieten de voorkeur bij training van het inspanningsvermogen en spierkracht bij CF-patiënten? .....                                      | 172        |
| 5.8   | Welke indicatoren kunnen worden gebruikt om inspanningstolerantie en spierfunctie te evalueren? .....   | 175        |
| 5.9   | Welke factoren zijn geassocieerd met een veranderde botopbouw en/of afgenomen botmineraaldichtheid bij CF-patiënten?.....   | 180        |
| 5.10  | Hoe toon je afgenomen botmineraaldichtheid aan bij CF-patiënten? .....  | 182        |

|   |   |            |
|---|---|------------|
| 5.11  | Wat is de beste preventie en behandeling van botmineraaldichtheidsverlies bij kinderen en volwassenen met CF? .....                 | 184        |
| 5.12  | Wat zijn de risicofactoren op het ontwikkelen van urine-incontinentie bij CF-patiënten en wat is de prevalentie? .....              | 186        |
| 5.13  | Welke therapie is het meest efficiënt ter preventie en ter behandeling van urine-incontinentie bij patiënten met CF? .....          | 189        |
| 5.14  | Bestaat er een relatie tussen CF en het krijgen van een depressie? .....  | 193        |
| <b>HOOFDSTUK 6. PSYCHOSOCIALE ASPECTEN .....</b>                        |   | <b>198</b> |
| 6.1   | CF met weinig ziektelast: hoe dient voorlichting en educatie geboden te worden? ....  | 198        |
| 6.2   | Waaruit dient de diagnostiek ten aanzien van therapietrouw bij CF-patiënten te bestaan? .....                                       | 199        |
| 6.3   | Waaruit dient de behandeling ter bevordering van therapietrouw bij patiënten met CF te bestaan? .....                               | 202        |
| 6.4   | Carrièreperspectief en CF: hoe kunnen belemmeringen en kansen zo effectief mogelijk in kaart worden gebracht? .....                 | 204        |
| 6.5   | Hoe de thuisbehandeling te organiseren, rekening houdend met de belastbaarheid van de patiënt en zijn omgeving? .....               | 207        |
| 6.6   | Transitie: hoe kan de overgang van zorg van het CF-team voor kinderen naar dat voor volwassenen het beste worden vormgegeven? ..... | 213        |
| 6.7   | Wat is de psychosociale impact voor patiënten, hun ouders of partners, van de onlangs ingevoerde segregatiemaatregelen? .....       | 216        |
| <b>HOOFDSTUK 7. ORGANISATIE VAN ZORG .....</b>                          |   | <b>218</b> |
| <b>HOOFDSTUK 8. IMPLEMENTATIE VAN DE RICHTLIJN EN INDICATOREN .....</b> |   | <b>222</b> |
| 8.1   | Hoe kan de implementatie van deze richtlijn bevorderd worden? .....   | 222        |
| 8.2   | Ontwikkeling indicatoren CF .....   | 224        |
| <b>BIJLAGE 1. VOORSTELLEN VOOR WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK .....</b>     |   | <b>238</b> |
| <b>BIJLAGE 2. OVERZICHT UITGANGSVRAGEN .....</b>                        |   | <b>242</b> |
| <b>BIJLAGE 3. LIJST MET AFKORTINGEN .....</b>                           |   | <b>246</b> |



## SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

- Dr. C.K. van der Ent, kinderarts, Utrecht, voorzitter
- Dr. H.G.M. Heijerman, longarts, Den Haag, vice-voorzitter
- Mw. drs. J.J. Noordhoek-van der Staay, directeur NCFS, Baarn
- Mw. drs. J.J. van Croonenborg, senior adviseur, Utrecht
- Mw. drs. H.C. van de Steeg, adviseur, Utrecht
- Prof.dr. W.M.C. van Aalderen, kinderarts, Amsterdam
- L.E. Albeda, fysiotherapeut, Den Haag
- Dr. F.J.A. Beek, radioloog, Utrecht
- Drs. F.A.J.A. Bodewes, kinderarts, Groningen
- Mw. I.C.M. Bon, kinderlongverpleegkundige, Amsterdam
- Drs. R.W. Brimicombe, arts-microbioloog, Den Haag
- Dr. P.P.H. Le Brun, ziekenhuisapotheker, Den Haag
- Dr. J. Buwalda, KNO-arts, Utrecht
- Dr. J.W.H. Custers, kinderyfiotherapeut, Utrecht
- Dr. E.A. van der Graaf, longarts, Utrecht
- Dr. V.A.M. Gulmans, coördinator onderzoek NCFS, Baarn
- Dr. J.J.E. Hendriks, kinderarts-pulmonoloog, Maastricht
- Dr. B. van Hoek, MDL-arts, Leiden
- Mw. F.M. Hollander, diëtist, Utrecht
- Drs. H.J.M. Jacobs, bedrijfsarts, Hapert
- Dr. H.R. de Jonge, biochemicus, Rotterdam
- Mw. H. Kalkman, CF-verpleegkundige, Rotterdam
- Dr. J.W. Mouton, arts-microbioloog, Nijmegen
- Prof.dr. M.F. Niermeijer, klinisch geneticus, Rotterdam
- Mw. M.E. Philipsen, maatschappelijk werker, Den Haag
- Mw. E.M.C. van der Ploeg, diëtist, Maastricht
- Mw. drs. M.O.J. Raus, psychiater, Den Haag
- Dr. P.N.M.A. Rieu, kinderchirurg, Nijmegen
- Drs. P.M.S. Schröder, longarts-intensivist, Blaricum
- Dr. M. Sinaasappel, kindergastro-enteroloog, Rotterdam
- Dr. G. Sinnema, klinisch psycholoog, Utrecht
- Dr. J.W.J. van der Stappen, klinisch chemicus, Nijmegen
- Dr. G.R. Swart, internist, Rotterdam
- Mw. drs. M.A.F. Traas, arts in opleiding gynaecologie, Dinxperlo
- Prof.dr. H.J. Verkade, kinderarts-gastroenteroloog, Groningen
- Mw. J. de Vries, verpleegkundige, Den Haag
- Mw. dr. E.J.M. Weersink, longarts, Amsterdam
- Dr. T.S. van der Werf, longarts-intensivist, Groningen





# SAMENVATTING

## Aanbevelingen hoofdstuk 2 Screening en diagnostiek

2.1 Leidt neonatale screening op CF tot vermindering van de ziektelast en verhoging van de levensverwachting?

Invoering van neonatale screening voor CF is ook in Nederland dringend gewenst, gezien het bewezen preventieve effect op ondervoeding en vitamine tekort en de in een groot aantal observationele studies aangetoonde betere prognose voor CF longziekte.

Neonatale screening voor cystic fibrosis dient op een zo kort mogelijke termijn te worden ingevoerd. Implementatie van neonatale screening vereist:

- een effectieve beheersing van infectie controle (segregatie van patiënten);
- een screeningsalgoritme met hoge specificiteit en sensitiviteit;
- een in gecertificeerde laboratoria uitgevoerde, gestandaardiseerde IRT, DNA en zweettest; en
- een netwerk van gespecialiseerde CF behandelcentra dat borg staat voor een optimale en geprotocolleerde behandeling van de nieuw gediagnosticeerde patiënt.

2.2 Welke neonatale screeningsmethode is het meest geschikt om de diagnose CF te stellen c.q. uit te sluiten?

Het IRT-PAP protocol is het meest geschikt voor neonatale screening voor CF. Afhankelijk van de ervaring opgedaan met de IRT-PAP test kan in een later stadium overwogen worden om over te gaan op een IRT-DNA-protocol. Voorwaarde hiervoor is dat het multimutatiepanel aangepast wordt aan de etnisch en raciaal verschillende bevolkingsgroepen in Nederland, en dat deskundige genetische counseling kan worden aangeboden aan ouders van CF dragers (1 mutatie).

Bij pasgeborenen met 2 mutaties (behorend tot het 25 mutatieconsensus CF-screenpanel) kan direct de diagnose CF worden gesteld.

Pasgeborenen met een verhoogd IRT maar 0 mutaties kunnen als screennegatief worden beschouwd en behoeven niet verder onderzocht te worden door middel van een tweede IRT en/of zweettest. Hierbij wordt het risico geaccepteerd van een foutnegatieve diagnose in deze groep (in Nederland gemiddeld 1 patiënt per jaar), maar wordt bij circa 100 ouderparen onnodige emotionele stress over een potentiële CF diagnose voorkomen.

2.3 Welke klinische verschijnselen moeten doen denken aan de diagnose CF?

De volgende klinische verschijnselen kunnen een aanwijzing zijn voor diagnose CF:

- Recidiverende lageluchtweginfecties
- Pansinusitis of neuspoliepen bij patiënten zonder astma
- Failure to thrive
- Steatorroe
- Slijmimpactie in de appendix

- Meconiumileus
- distaal-intestinaal-obstructiesyndroom (DIOS)
- Rectumprolaps
- Recidiverende pancreatitis
- Hyponatriëmie
- Trommelstokvingers
- Azoöspermie / infertiliteit
- Neonatale cholestase
- Portale hypertensie

2.4 Wat is de meest geschikte diagnostische methode bij een patiënt met klinische verdenking van CF?

Bij klinische verdenking van CF volgt de werkgroep de Europese diagnose-algoritmen van de Diagnostic Working Group (De Boeck 2006).

Bij klinische verdenking van CF bij een pasgeborene en bij volwassenen wordt als eerste een DNA-test uitgevoerd met behulp van een op de Nederlandse bevolking afgestemd CF-mutatiepanel.

2.5 Wat zijn de consequenties van genotypering van een patiënt met CF voor prognose en behandeling?

Terughoudendheid is geboden om het CF-genotype te gebruiken voor het bepalen van de prognose, omdat er sprake is van grote interindividuele variatie binnen de diverse genotypen. Mogelijk dat bepaling van het CF-genotype in de toekomst van belang wordt gezien de ontwikkeling van nieuwe farmacologische en genterapeutische behandelingsmethoden van CF, gericht op herstel van de CFTR-functie.

### **Aanbevelingen hoofdstuk 3 Tractus respiratorius**

3.1 Wat is de beste medicamenteuze therapie bij chronische rinosinusitis / polyposis nasi?

De eerste stap bij de behandeling van polyposis nasi bestaat uit de toediening van nasale steroïden, bij voorkeur in druppelvorm.

Bij symptomen van chronische rinosinusitis en endoscopisch vastgestelde mucopurulente rinorroe en/of korstvorming kunnen nasale lavage en (langdurige) systemische antibiotica worden gegeven.

Nasale lavage met gebufferde hypertone zoutoplossing heeft de voorkeur in verband met een waarschijnlijk potentieel effect op de mucusklaring.

3.2 Wat zijn de indicaties voor chirurgische interventie bij chronische rinosinusitis/ polyposis nasi?

Indicaties voor chirurgische interventie voor chronische rinosinusitis / polyposis nasi (CRS/NP) zijn:

- I. Symptomen van chronische rinosinusitis / polyposis nasi die in belangrijke mate interfereren met de kwaliteit van leven: neusobstructie (met als gevolg mondademhaling en verminderde slaapkwaliteit), anosmie/hyposmie, hoofd- en aangezichtspijn of rinorroe;
  - o en bij endoscopisch onderzoek aanwijzingen voor CRS/NP;
  - o en onvoldoende reactie op conservatieve therapie;
- II. Pulmonale exacerbaties wanneer een correlatie met sinuspathologie wordt vermoed o.b.v. simultaan aanwezige sinonasale symptomen;
  - o en waarbij geen duurzame verbetering wordt bereikt na intraveneuze antibiotische behandeling.

De werkgroep raadt het routinematig uitvoeren van neusbijholteoperaties rondom longtransplantatie op dit moment af.

### 3.3 Hoe wordt identificatie en isolatie van de infectie met *Burkholderia cepacia* complex gesteld?

Er dient periodiek gekweekt te worden op *Burkholderia cepacia* complex waarbij gebruik moet worden gemaakt van selectieve kweekmedia. De incubatieduur bedraagt tenminste vijf dagen.

Een eerste positieve kweek op *B. cepacia* complex wordt altijd bevestigd met een gevalideerde moleculaire techniek. Bevestiging van de determinatie *B. cepacia* complex in een referentielaboratorium is aangewezen.

### 3.4 Wat is de beste behandeling ter primaire profylaxe van infecties?

Er is op dit moment onvoldoende bewijs om primaire antibiotische profylaxe met antistafylokokkenterapie aan te bevelen.

### 3.5 Wat is de behandeling bij een aangetoonde eerste infectie met *Pseudomonas aeruginosa* (eradicatietherapie)?

Bij patiënten met CF wordt bij ieder polikliniek bezoek (minimaal 4x per jaar) microbiologisch diagnostiek verricht om zo vroeg mogelijk *Pseudomonas aeruginosa* infecties op te sporen. Bij een aangetoonde eerste *P. aeruginosa* infectie wordt eradicatietherapie gegeven met:

- verneveling met tobramycine 2 dd 300 mg gedurende 1 maand of:
- de combinatie van ciprofloxacine per os 2 maal daags (2 dd 17,5 mg/kg gedurende 3 weken) en verneveling met colistine (2 dd 1 á 2 miljoen IE gedurende 3 maanden).

### 3.6 Wat is de beste onderhoudstherapie bij chronisch geïnfecteerde patiënten?

Het wordt aanbevolen om CF-patiënten met een chronische infectie met *Pseudomonas aeruginosa* te behandelen met vernevelde tobramycine of colistine, aangevuld met azithromycine per os.

Er is onvoldoende bewijs om onderhoudstherapie met antibiotica te starten bij CF-patiënten

met *Staphylococcus aureus* in het sputum.

Voorzichtigheid is geboden met onderhoud van antibiotica (in welke vorm dan ook) ter voorkoming van resistentie en selectie van bacteriën.

### 3.7 Wat is de beste therapie bij infectieuze exacerbatie van pulmonale klachten?

Milde infectieuze exacerbaties van pulmonale klachten bij pseudomonas positieve patiënten worden behandeld met orale chinolonen. Bij ernstige exacerbaties of onvoldoende reactie op orale behandeling worden antibiotica intraveneus gegeven.

Bij de intraveneuze behandeling van infecties veroorzaakt door *Pseudomonas aeruginosa* gaat de voorkeur uit naar een combinatie van antibiotica waaronder een  $\beta$ -lactam antibioticum.  $\beta$ -lactam antibiotica worden bij voorkeur per infuus gegeven. Bij aminoglycosides kan de dagdosering in 1 gift worden toegediend.

Inhalatietherapie met antibiotica alleen is onvoldoende effectief bij de behandeling van infectieuze exacerbaties van pulmonale klachten.

Antibiotica kunnen ook in de thuissituatie intraveneus worden toegediend.

### 3.8 Welke vaccinaties zijn bij patiënten met CF geïndiceerd?

CF-patiënten dienen het Rijksvaccinatieprogramma te volgen. Hiervoor is extra aandacht nodig, gezien veelvuldige opnamen en uitstel van vaccineren bij zieke kinderen.

CF-patiënten krijgen het advies om vanaf 6 maanden gevaccineerd te worden tegen influenza.

### 3.9 Wat zijn de diagnostische criteria voor Allergische Bronchopulmonale Aspergillosis (ABPA) bij CF-patiënten?

De diagnostische criteria voor allergische bronchopulmonale aspergillose (ABPA) bestaan uit:

- klinische achteruitgang niet verklaarbaar door andere oorzaken;
- afname longfunctie;
- wisselende infiltraten op de X-thorax;
- positieve uitslag van een directe huidtest op *A. fumigatus* (kwaddel >3mm, plus erytheem rondom) of verhoogd serum IgE tegen *A. fumigatus*;
- totaal serum IgE >500IU/ml;
- precipitines tegen *A. fumigatus* of verhoogde serumconcentratie IgG tegen *A. fumigatus*;
- positieve sputumkweek voor *A. fumigatus*

### 3.10 Wat is de meeste effectieve therapie om Allergische Bronchopulmonale Aspergillosis (ABPA) te behandelen bij CF-patiënten?

De behandeling van allergische bronchopulmonale aspergillose (ABPA) bestaat uit prednison in combinatie met itraconazol. Het is van belang dat men zich realiseert dat

itraconazol de metabole klaring van prednison en inhalatiecorticosteroïden doet afnemen, waardoor de bekende bijwerkingen van prednison eerder zullen optreden.

### 3.11 Wanneer is anti-inflammatoire therapie geïndiceerd bij patiënten met CF?

Routinematig gebruik van systemische steroïden als anti-inflammatoire therapie wordt niet aanbevolen vanwege ernstige bijwerkingen (diabetes mellitus, groeivertraging, osteoporose en GE klachten).

De werkgroep is van mening dat routinematig voorschrijven van Ibuprofen geen plaats heeft in de behandeling van CF.

Over het effect van behandeling met een inhalatiecorticosteroïden kan geen uitspraak gedaan worden.

### 3.12 Welke objectieve parameters voorspellen het best de actuele belastbaarheid en de prognose van patiënten met CF?

De huidige parameters verschaffen onvoldoende relevante informatie met betrekking tot de belastbaarheid in relatie tot arbeidsparticipatie.

De belastbaarheid van de individuele CF-patiënt wordt bepaald in overleg tussen de behandelend specialist enerzijds en de bedrijfsarts en de verzekeringsgeneeskundige anderzijds.

### 3.13 Wanneer komt een CF-patiënt in aanmerking voor longtransplantatie?

Bij patiënten met CF met een FEV<sub>1</sub> lager dan 30% dient de mogelijkheid tot longtransplantatie overwogen te worden.

Gezien de lage sensitiviteit en de hoge specificiteit van dit criterium zullen bij aanmelding voor screening en plaatsing op de wachtlijst voor longtransplantatie ook de bloedgassen, het gewicht en het klinische beloop worden betrokken.

### 3.14 Wat zijn de indicaties voor fysiotherapeutische ondersteuning ter bevordering van sputumexpectoratie?

Sputumevacuatietherapie in brede zin is zinvol in termen van toegenomen mucustransport op korte termijn.

De indicatiestelling voor sputumevacuatietherapie is, bij gebrek aan diagnosecriteria, afhankelijk van aanwezigheid van symptomen van chronische hypersecretie, ernst en beloop van de ziekte, hulpvraag en effectiviteit van interventie bij de patiënt.

Gestreefd wordt naar een hoge mate van 'self-assessment' en 'zelfmanagement' van de patiënt met betrekking tot mucusretentie (bij kinderen op geleide van ontwikkelingsniveau).

### 3.15 Wat is de meest effectieve vorm van fysiotherapeutische ondersteuning ter bevordering van sputumexpectoratie?

De keuze van 'airway clearance therapy' (ACT) wordt, bij gebrek aan bewijs van 'meest effectieve therapie', voor elke patiënt afzonderlijk bepaald, waarbij leeftijd, zelfstandigheid

van de patiënt, actualiteit van de ziekte, pathofysiologische status van de longen, voorkeur van de patiënt, en effectiviteit voor die patiënt doorslaggevend zijn.

Bij het (zeer) jonge kind en bij kinderen met aangetoonde gastro-oesofagale reflux wordt houdingsdrainage, waarbij het hoofd/bovenlichaam naar beneden is gericht, ontraden in verband met een groter risico op luchtwegcomplicaties en/of gastro-oesofagale reflux.

Bij voorkeur wordt een ACT vorm geadviseerd, c.q. aangeleerd, die de patiënt (dan wel de ouders) zelfstandig kan gebruiken.

Hulpmiddelen als het PEP-masker en de Flutter zijn niet de eerst aangewezen behandelvormen bij CF; in individuele gevallen komen deze hulpmiddelen wel in aanmerking, bijvoorbeeld wanneer een positieve druk gewenst is om het risico van collaps in de luchtwegen te beperken, wanneer andere vormen van 'ACT' weinig effectief blijken, of wanneer een positief effect wordt ervaren door de patiënt. Het gebruik van PEP-masker en Flutter worden na een proefbehandeling geëvalueerd.

Om een afgewogen keuze mogelijk te maken voor de patiënt is voldoende en goede informatieverstrekking noodzakelijk met betrekking tot de oorzaken en gevolgen van mucusretentie, alsmede de mogelijkheden en beperkingen van ACT.

3.16 Wanneer kiest men voor mucolytische therapie en welke vorm van mucolytische therapie is het meest efficiënt?

De indicatiestelling van mucolytische therapie wordt voor iedere patiënt individueel bepaald. Sputumevacuatie kan worden bevorderd met zowel rhDNase als hypertoon zout (3-7%). Patiënten kunnen ook beide middelen gebruiken.

De werkgroep raadt het gebruik van NaCl 0,9%, acetylcysteïne (zowel systemisch als per inhalatie) en mercapto-ethaansulfonzuur af.

3.17 Wat zijn indicaties voor Non-invasieve beademing bij patiënten met cystic fibrosis?

Bij patiënten met chronische respiratoire insufficiëntie, die wachten op longtransplantatie, wordt in een vroeg stadium Non-invasieve beademing (NPPV) overwogen.

Bij acute respiratoire insufficiëntie verdient Non-invasieve beademing (NPPV) in sterke mate de voorkeur boven invasieve beademing.

Ieder centrum voor cystic fibrosis beschikt over aantoonbare expertise op het gebied van non-invasieve beademing (NPPV).

3.18 Wat zijn indicaties voor invasieve beademing bij patiënten met cystic fibrosis?

Bij CF-patiënten met een slechte uitgangscanditie is terughoudendheid geboden wat betreft het aanbieden van invasieve beademing.

Non-invasieve beademing (NPPV) heeft te allen tijde de voorkeur boven invasieve beademing.

### 3.19 Welke maatregelen zijn geïndiceerd voor adequate infectiepreventie?

Maatregelen ter preventie zijn gericht op risicoreductie. Absolute preventie van kruisbesmetting lijkt onhaalbaar. Hierbij gelden drie uitgangspunten:

1. Ter voorkoming van kruisbesmetting wordt direct én indirect contact via gebruiksvoorwerpen (bijv. computers) tussen CF-patiënten, tot een minimum beperkt.
2. Elke CF-patiënt, bezoek en medisch personeel hanteren strikte hand- en hoest hygiëne (met antisepticum en tissues).
3. Een CF-patiënt wordt onder contactisolatie verpleegd. Combinatie met een niet-CF-patiënt is eventueel wel mogelijk, mits deze geen (chronische) longproblematiek met verhoogde vatbaarheid heeft.

Bovenstaande uitgangspunten worden in alle situaties aangehouden.

Het implementeren van deze aanbevelingen is in alle centra van belang. De praktische uitwerking kan verschillend zijn in verschillende instellingen (bijv. door verschil van inrichting van de poli). Het is van belang hier op lokaal niveau aandacht aan te besteden, ook in de voorlichting aan patiënten.

Evaluatie van de effectiviteit van segregatie maatregelen is van belang. Daarom is het aan te bevelen de *pseudomonas* stammen jaarlijks bij het groot onderzoek in te vriezen zodat genotypering in de toekomst mogelijk is.

Segregatie mag nooit een reden zijn om niet naar een CF centrum of ziekenhuis te gaan of behandeling uit te stellen. Het voordeel van centrumzorg weegt sterk op tegen een verhoogd risico op contact.

Voor definities van contact-, druppel- en strikte isolatie: zie [www.WIP.nl](http://www.WIP.nl)

### 3.21 Hoe wordt de pulmonale conditie vastgesteld en gecontroleerd bij CF-patiënten?

Voor het vaststellen en controleren van de pulmonale conditie van CF-patiënten is het van belang dat:

- Bij routine polikliniek controle de flowvolumecurve wordt gemeten zodat de jaarlijkse afname van de FEV<sub>1</sub> en MEF<sub>50-25</sub> vervolgd kan worden.
- Er jaarlijks een body box-meting wordt verricht om toename in airtrapping (RV%/TLC) als uiting van longschade te kunnen vast stellen.
- Bij elke routine polikliniek controle de voedingstoestand wordt vastgesteld en een sputum kweek wordt afgenomen.

## Aanbevelingen hoofdstuk 4 Tractus digestivus

### 4.1 Hoe wordt de voedingstoestand vastgesteld en gecontroleerd bij CF-patiënten?

Voor het beoordelen van de voedingstoestand van kinderen met CF is evaluatie van gewicht en lengte met omzetting daarvan in SDS-scores bruikbaar. Er zijn Nederlandse curves van Gerver en de Bruijn voorhanden (1996). Hierbij lette men op de latere piek groeisnelheid (beschreven bij meisjes).

Voor het beoordelen van de voedingstoestand van volwassenen met CF zijn gewicht en lengte en de daarvan afgeleide BMI bruikbaar.

#### 4.2 Is de voedingstoestand van voorspellende waarde voor de prognose van CF?

De voedingstoestand van CF-patiënten is van voorspellende waarde voor de prognose. Daarom staat bij de behandeling het behoud van de optimale voedingstoestand op de voorgrond.

Bij iedere polikliniek controle worden lengte en gewicht gemeten. De meting wordt tenminste 4 maal per jaar uitgevoerd op gestandaardiseerde apparatuur.

#### 4.3 Wat is de invloed van exocriene pancreasinsufficiëntie op de voedingstoestand van CF-patiënten?

Daar patiënten met CF en exocriene pancreasinsufficiëntie een groter risico lopen op het ontstaan van ondervoeding wordt de exocriene pancreasfunctie bij iedere patiënt met CF gecontroleerd.

#### 4.4 Hoe kan het effect van enzymsuppletie therapie worden gemeten?

Pancreasenzym-suppletie therapie wordt gecontroleerd op basis van anamnese en klinische criteria (d.w.z. inadequate groei of gewicht). Het is ter individuele beoordeling of gebruik wordt gemaakt van laboratoriumbepalingen.

#### 4.5 Hoe wordt de dosering pancreasenzymen vastgesteld bij de behandeling van exocriene pancreasinsufficiëntie?

De dosering van pancreasenzymen vereist individuele aanpassing, waarbij de vetinname de belangrijkste bepalende factor is.

#### 4.6 Welke factoren spelen een rol in de energiebehoefte?

Inschattingen van energiebehoefte worden gerelateerd aan klinische observatie van voldoende groei en voedingstoestand.

Voor een ruwe schatting van de basale energiebehoefte (REE) kan voor kinderen en volwassenen de Schofieldformule en voor volwassenen de formule van Harris en Benedict worden gebruikt.

#### 4.7 Wat is het effect van voedingsinterventie op de voedingstoestand?

Tijdige voedingsinterventie wordt aanbevolen ter verbetering van de voedingstoestand bij patiënten met CF.

Voedingsinterventie wordt zo veel mogelijk geïndividualiseerd, omdat er onduidelijkheid is over de meest effectieve methode.

Het is van belang dat aanvullende dieetvoeding in vorm van drinkvoeding of sondevoeding alleen op indicatie door de diëtist c.q. arts wordt voorgeschreven, en dat evaluatie van het bereikte effect op de voedingstoestand plaatsvindt.



4.8 Wat is de rol van maagzuurremmende medicatie in de behandeling van aan cystic fibrosis gerelateerde intestinale vetmalabsorptie?

Het verdient vooralsnog geen aanbeveling routinematig maagzuur-remmende behandeling toe te voegen aan pancreasenzym-suppletie-therapie ter verbetering van de effectiviteit daarvan.

In individuele gevallen is maagzuurremming te overwegen, onder controle van het bereikte klinisch resultaat.

4.9 Waaruit dient de diagnostiek en behandeling te bestaan bij een pasgeborene met meconiumileus?

De diagnostiek van meconiumileus bestaat uit lichamelijk onderzoek en aanvullende radiologische diagnostiek. Als niet-operatieve behandeling worden coloninloopopnames verricht met wateroplosbare non-ionische monomeren (Omnipaque®, Ultravist®, Oxilon®, Xenetix®).. Diagnostiek en behandeling vinden plaats in een kinderchirurgisch centrum.

4.10 Waaruit dient de diagnostiek en behandeling te bestaan bij een patiënt met CF en een distaal-intestinaal-obstructiesyndroom?

De diagnose distaal-intestinaal-obstructiesyndroom (DIOS) wordt gesteld aan de hand van de ESPGHAN criteria:

- complete intestinale obstructie, met gallig braken en/of vloeistofspiegels
- fecale impactie in het ileo-coecum
- buikpijn (voornamelijk in het rechter onderkwadrant) en/of opgezette buik

De werkgroep is van mening dat in de behandeling van DIOS geen plaats meer is voor amidotrizoate (Gastrografine®) clysmata.

Preventieve maatregelen bij at risk CF-patiëntengroep bestaat uit voldoende vochtinname, goede instelling op pancreasenzym-suppletie en continue toediening van orale laxantia.

4.11 Hoe moet CF gerelateerde leverziekte gediagnosticeerd worden?

Voor de dagelijkse praktijk lijkt het zinvol patiënten te screenen op de aanwezigheid van cirrose en portale hypertensie. Dit kan op de volgende manieren gebeuren:

- opsporen van echografische afwijking passend bij cirrose zoals nodulaire afwijkingen en inhomogeniteit van de lever
- opsporen van splenomegalie met lichamelijk onderzoek en echografie
- flowmetingen vena porta met echodopplerechodoppleronderzoek
- aantonen van ascites
- huid nakijken op erythema palmare en spider naevi

4.12 Waaruit dient de diagnostiek en behandeling van portale hypertensie bij een patiënt met CF te bestaan?

Bij cirrose en/of aanwijzingen van portale hypertensie als ascites, splenomegalie of trombocytopenie zij men bedacht op het voorkomen van oesofagusvarices.

Het routinematig verrichten van gastroscopie bij grote oesofagusvarices (of kleine oesofagusvarices met red spots of bij Child Pugh C cirrose) is niet geïndiceerd, daar het beleid daardoor niet verandert. Het kan echter overwogen worden om bij aanwezigheid van grote varices profylactische behandeling te starten met een niet-selectieve beta-blokker of bij contraïndicaties daartegen met bandligatie.

Primaire profylaxe ten aanzien van het ontstaan van varicesbloedingen bij CF is niet geïndiceerd, indien geen varices aanwezig zijn. Ook bij kleine oesofagusvarices zonder cherry red spots en bij Child Pugh klasse A is geen profylaxe geïndiceerd.

4.13 Wat is de indicatie voor en effectiviteit van behandeling met ursodeoxycholzuur bij patiënten met CF-gerelateerde leverziekte?

Het gebruik van UDCA bij CF gerelateerde leverziekte kan overwogen worden op grond van de huidige beschikbare literatuurdata indien men afgaat op verbetering van leverbiochemie en de geringe frequentie en ernst van bijwerkingen van UDCA. Echter, het onthouden van UDCA therapie aan CF patiënten is ook verdedigbaar, aangezien huidige data aangeven dat UDCA de levertransplantatievrije overleving en leverhistologie niet significant verbetert.

4.14 Heeft pre-emptieve levertransplantatie bij CF-gerelateerde leverziekte een betere lange-termijn prognose dan levertransplantatie op basis van eindstadium leverziekte?

De werkgroep beveelt aan de volgende patiëntencategorieën door te verwijzen naar een levertransplantatiecentrum voor beoordeling van indicatie van levertransplantatie en medebehandeling:

- patiënten met CF-gerelateerde leverziekte die symptomatische portale hypertensie hebben (ascites, hypersplenie, tractus digestivus varices en/of -bloedingen);
- patiënten met secundaire gevolgen van verminderde leverfunctie (ernstige groeiachterstand, icterus, tekenen insufficiënte gluconeogenese of eiwitsynthese).

## **Aanbevelingen hoofdstuk 5 Late complicaties**

5.1 Met behulp van welke test en vanaf welke leeftijd en hoe vaak dienen CF-patiënten bij voorkeur gescreend te worden op CF-gerelateerde diabetes mellitus?

Vanaf 10 jaar wordt bij alle CF-patiënten met exocriene pancreasdisfunctie jaarlijks de orale glucosetolerantietest (OGTT) uitgevoerd te worden (nuchtere en 2 uurs waarde). Bij een 2 uurs glucosewaarde >11,1 mmol/L zonder klachten wordt vervolgens een glucosedagcurve met postprandiale glucosemetingen verricht.

Bij een glucosewaarde <11,1 mmol/L én klinische verschijnselen (afvallen of onbegrepen longfunctie stoornissen) worden postprandiale glucosemetingen verricht.

HbA<sub>1c</sub> en nuchtere glucosemetingen hebben geen plaats in de screening van CF-gerelateerde diabetes mellitus (CFRD).

5.2 Wat is de optimale behandeling van CF-gerelateerde diabetes mellitus (CFRD)?

Indien er een indicatie bestaat voor behandeling van CF-gerelateerde diabetes mellitus (CFRD), wordt behandeld met insuline sc.

Bij CFRD vindt evenals bij patiënten met type 1 diabetes regelmatige controle plaats op het ontstaan van microvasculaire complicaties.

5.3 Welke therapeutische mogelijkheden staan ter beschikking ter bevordering van de fertiliteit van CF-patiënten?

Het verdient aanbeveling CF-patiënten actief en tijdig voor te lichten over hun mogelijk gestoorde fertiliteit en desgevraagd de behandelingsmogelijkheden te bespreken.

Vanwege de ernst van het ziektebeeld CF is voorafgaand aan fertiliteitsbevorderende behandeling counseling wenselijk met aandacht voor aspecten als levensverwachting, erfelijkheid van CF, de invloed van zwangerschap en ouderschap op CF en vice versa.

5.4 Wat is de invloed van een zwangerschap en het hebben van kinderen op het beloop van CF?

Gezien de ernst van het ziektebeeld CF en de erfelijkheid is het wenselijk dat een zwangerschap zorgvuldig wordt gepland, voorafgegaan door preconceptionele counseling.

In preconceptioneel advies aan CF-patiënten zijn de erfelijkheid van CF, de invloed van zwangerschap op het beloop van CF en andersom, de invloed van ouderschap op het beloop van CF en de beperkte levensverwachting van de CF-ouder belangrijke aspecten.

Vanwege de ernst van het ziektebeeld CF verdient het aanbeveling dat een zwangerschap van een CF-patiënt wordt gecontroleerd in een centrum met expertise op het gebied van CF en hoog-risicozwangerschappen.

5.5 Wat is de invloed van CF op de zwangerschap(suitkomst)?

Gezien de ernst van het ziektebeeld CF en de erfelijkheid is het wenselijk dat een zwangerschap zorgvuldig wordt gepland, voorafgegaan door preconceptionele counseling.

In preconceptioneel advies aan CF-patiënten zijn de erfelijkheid van CF, de invloed van zwangerschap op het beloop van CF en andersom, de invloed van ouderschap en de beperkte levensverwachting van de CF-ouder belangrijke aspecten.

Vanwege de ernst van het ziektebeeld CF verdient het aanbeveling dat een zwangerschap van een CF-patiënt wordt gecontroleerd in een centrum met expertise op het gebied van CF en hoog-risicozwangerschappen.

5.6 Wat is de plaats van training van het inspanningsvermogen en spierkrachttraining in de behandeling van CF-patiënten?

Het verdient aanbeveling dat training van het inspanningsvermogen en de spierkracht geïntegreerd is in het dagelijks leven van de CF patiënt. Regelmatige controle (minimaal 1 keer per jaar) hiervan is belangrijk om vermindering van het inspanningsvermogen en de

spierkracht in een vroegtijdig stadium te kunnen onderkennen en met gerichte training te beginnen.

Aan CF-patiënten met een vastgestelde afname van het inspanningsvermogen of spierkracht, wordt een passend trainingsprogramma aangeboden. Deze training kan ook in de thuissituatie worden gedaan. De voortgang hiervan wordt regelmatig (1 keer per 3 maanden) door een fysiotherapeut gecontroleerd.

Het verdient aanbeveling om zo mogelijk de drie vormen van training, aërobe training, anaërobe training en spierkrachttraining, te combineren in de oefentherapie.

Zuurstofsuppletie tijdens de training is geïndiceerd bij patiënten met een inspanningsgebonden afname van de perifere zuurstofsaturatie. Daarbij wordt tijdens de training een saturatie van > 90% nagestreefd.

5.7 Welke bestaande trainingsvormen genieten de voorkeur bij training van het inspanningsvermogen en spierkracht bij CF-patiënten?

Bij aërobe training van CF-patiënten ligt de intensiteit op 50% - 85% van de HRR of 65% - 90% van Hfmax te liggen. Bij personen met een duidelijk verslechterde conditie kan aanvankelijk met een intensiteit van 40% - 50% van de HRR of 55 - 65% van Hfmax worden volstaan. De minimale trainingsduur is 20 minuten, eventueel verdeeld in sessies van minimaal 10 minuten. De trainingsfrequentie in de klinische situatie is dagelijks, in de thuissituatie minimaal 3 keer per week.

Bij anaërobe training van CF-patiënten ligt de intensiteit boven 80% van de HRR of 90% van Hfmax. Hierbij worden korte periodes van inspanning afgewisseld door periodes van rust.

Het belastingsniveau bij krachttraining van CF-patiënten ligt op 50 - 70% van het 1-herhalingsmaximum. Per spiergroep worden 8 - 12 herhalingen voltooid. De frequentie van de training ligt op 3 - 5 keer per week, afhankelijk van de te trainen spiergroep.

5.8 Welke indicatoren kunnen worden gebruikt om inspanningstolerantie en spierfunctie te evauseren?

Het verdient aanbeveling dat de aërobe inspanningscapaciteit (VO<sub>2</sub>max) gemeten wordt door middel van een maximale inspanningstest op de fietsergometer of de loopband in de laboratoriumsituatie.

Als het niet mogelijk is de meting op de hierboven beschreven wijze uit te voeren, verdient het aanbeveling om de VO<sub>2</sub>max door middel van een shuttle test te bepalen. Welke test hierbij gekozen wordt kan afhangen van de beschikbare ruimte, de leeftijd of de conditie van de patiënt.

Bepaling van het maximale inspanningsvermogen is ook mogelijk door middel van de 6 minuten looptest of een inspanningstest op de fietsergometer onder SaO<sub>2</sub> en HF bewaking.

Het verdient aanbeveling om ter bepaling van het anaërobe vermogen van de benen de Wingate anaerobic test te gebruiken.

De CR-10 schaal van Borg is een goed hulpmiddel voor het bepalen van de subjectief waargenomen mate van inspanning.

Bepaling van de maximale kracht van bepaalde spiergroepen geschiedt bij voorkeur met behulp van een isokinetische dynamometer. Als deze niet ter beschikking staat kan de handheld dynamometer of het 1 RM gebruikt worden.

#### 5.9 Welke factoren zijn geassocieerd met een veranderde botopbouw en/of afgenomen botmineraaldichtheid bij CF-patiënten?

Screening voor verminderde botmineraaldichtheid wordt overwogen bij CF-patiënten met;

- een afgenomen lichaamsgewicht (kinderen gewicht naar lengte < -2SD en volwassenen BMI <19 kg/m<sup>2</sup>),
- een verminderde FEV1 (<50% pred.),
- corticosteroïdgebruik (>5mg/dag langer dan 90 dagen/jaar),
- botbreuken in de voorgeschiedenis of
- langdurige inactiviteit.

#### 5.10 Hoe toon je afgenomen botmineraaldichtheid aan bij CF-patiënten?

Verminderde botmineraaldichtheid (BMD) kan worden aangetoond met een DEXA-scan. Bij een afgenomen BMD is herhalen van de DEXA-scan binnen 2 jaar niet zinvol.

#### 5.11 Wat is de beste preventie en behandeling van botmineraaldichtheidsverlies bij kinderen en volwassenen met CF?

Adequate voedselinneming en voldoende lichaamsbeweging zijn van belang voor het bereiken van de optimale botmassa bij kinderen. Beide factoren zijn tevens van belang ter preventie van afname van de botmineraaldichtheid (BMD) op volwassen leeftijd.

Bij aangetoonde vermindering van de BMD bij volwassenen kan behandeling met bisfosfonaten worden overwogen.

#### 5.12 Wat zijn de risicofactoren op het ontwikkelen van urine-incontinentie bij CF-patiënten en wat is de prevalentie?

Het verdient aanbeveling dat bij vrouwelijke CF-patiënten met toenemende ziekte-ernst en frequent hoesten navraag wordt gedaan naar het bestaan van urine-incontinentie. Binnen het behandelteam worden afspraken gemaakt wie hiervoor verantwoordelijk is. Schriftelijke informatie over dit onderwerp moet beschikbaar zijn voor patiënten met urine-incontinentie.

Vanwege de verschillende behandelingsmethoden is het van belang door middel van anamnese en urodynamisch onderzoek onderscheid te maken tussen de verschillende vormen van urine-incontinentie.

5.13 Welke therapie is het meest efficiënt ter preventie en ter behandeling van urine-incontinentie bij patiënten met CF?

Behandeling van stressincontinentie bestaat in eerste instantie uit bekkenfysiotherapie.

Bij bekkenfysiotherapie bij CF-patiënten wordt, naast versterking van de bekkenbodemspieren, ook een verbeterde coördinatie van bekkenbodem- en buikspieren tijdens het hoesten nagestreefd.

Bij onvoldoende effect van bekkenfysiotherapie is operatieve behandeling van stressincontinentie voor urine een optie. Factoren als de ernst van de incontinentie, operatierisico, recidiefkans en levensverwachting spelen een rol bij de keuze voor chirurgische therapie.

5.14 Bestaat er een relatie tussen CF en het krijgen van een depressie?

Elk CF-behandelingsteam beschikt structureel over medewerkers die deskundig zijn in het beoordelen van de hele range van psycho-sociale problematiek en in het verlenen van passende hulp (counseling, psychotherapie, praktische ondersteuning, gerichte verwijzing voor specifieke vormen van behandeling, etc.).

Elk CF-behandelingsteam moet gemakkelijk toegang hebben tot de consultatieve dienst ziekenhuispsychiatrie.

## **Aanbevelingen hoofdstuk 6 Psychosociale aspecten**

6.1 CF met weinig ziektelast: hoe dient voorlichting en educatie geboden te worden?

Het bieden van basisinformatie over CF aan een kind behoort tot de gezamenlijke verantwoordelijkheid van ouders en behandelaren, en ligt daarmee op het snijvlak van opvoeding en ondersteunende teamzorg.

Bij het jonge kind, tot circa acht jaar, zijn voorlichting en educatie gericht op de praktische gevolgen van de ziekte en de behandeling.

Rond de leeftijd van negen jaar wordt bij het kind de ziektebeleving gepeild, vooral ten aanzien van het blijvende karakter van CF..

In de adolescentie en de volwassenheid behoren voorlichting en educatie ook aandacht te schenken aan vragen en zorgen over de toekomst.

In alle fasen van de ziekte is het belangrijk te blijven wijzen op de grote verschillen tussen patiënten in aard en ernst waarmee de ziekte zich manifesteert.

6.2 Waaruit dient de diagnostiek ten aanzien van therapietrouw bij CF-patiënten te bestaan?

Diagnostiek van therapietrouw kent een continu karakter en zijn ingebed in de reguliere CF-zorg. Dit impliceert dat het onderwerp bij de interim-anamnese ook ter sprake komt zonder

(vermoedens op) therapie-ontrouw.

Goed begrip van de behandelingsvoorschriften is een voorwaarde voor therapietrouw. Diagnostiek van therapietrouw begint dan ook met vragen van de behandelaar aan patiënt/ouders:

- (1) Zijn onze adviezen (nog) voldoende duidelijk? (Dit kan getoetst worden door adviezen te laten terugvertellen);
- (2) Lukt het om de adviezen uit te voeren in de dagelijkse praktijk?;
- (3) Zo niet, wat zijn de obstakels?

De mate van therapietrouw verschilt veelal per behandelingsmodaliteit (inname medicatie; voeding; fysiotherapie; bewegen). Vragen over therapie(on)trouw worden derhalve voor iedere modaliteit apart gesteld.

Een “neutrale” benadering van het onderwerp is belangrijk; begrijpelijk is dat patiënten zich gemakkelijk (be)schuldig(d) voelen. In het contact met de patiënt is het dan ook beter niet te spreken van therapie(on)trouw, maar te vragen naar de mate waarin de patiënt erin slaagt de adviezen op te volgen.

Bij evidente, langdurende therapieontrouw is analyse van de achtergronden noodzakelijk. Hierbij wordt expliciet aandacht geschonken aan de cognities van de patiënt/ouders over CF en (het nut van) de verschillende behandelings-modaliteiten. De noodzaak hiertoe wordt openlijk door de arts met de patiënt besproken.

Voor analyse van de achtergronden, respectievelijk de oorzaken van therapieontrouw zijn in de literatuur lijsten met aandachtspunten te vinden (zie bijvoorbeeld Kroll et al 1999).

6.3 Waaruit dient de behandeling ter bevordering van therapietrouw bij patiënten met CF te bestaan?

Bij kinderen jonger dan 12 jaar met een insufficiënte voedselinnemingen slechte voedingstoestand dient gedragstherapie overwogen te worden.

Lichamelijke activiteiten kunnen effectief worden gestimuleerd met langdurige, intensieve training, mits naast gedragstherapeutische interventies ook tal van ondersteunende/motiverende maatregelen (ouders; school) geboden worden.

6.4 Carrièreperspectief en CF: hoe kunnen belemmeringen en kansen zo effectief mogelijk in kaart worden gebracht?

Geef CF-patiënten die het lager onderwijs verlaten en een verdere opleiding wensen en degenen die op zoek zijn naar arbeid, voorlichting over de (on)mogelijkheden die voortvloeien uit het door hen gewenste beroep.

Geef CF-patiënten die een baan hebben de mogelijkheid tot bedrijfsgeneeskundige begeleiding in de vorm van een periodieke beoordeling van de belasting van het werk in relatie tot de belastbaarheid van de persoon. Dit kan door een in de Arbowet genoemd

periodiek bedrijfsgezondheidskundig onderzoek (PAGO) en een actieve verzuimbegeleiding.

Het is wenselijk om in de opleiding voor arbeids- en bedrijfsgeneeskundigen en verzekeringsgeneeskundigen meer aandacht te besteden aan CF.

Meer onderzoek naar betrouwbare meetmethoden naar niet fysieke factoren, die de relatie tussen CF en arbeid beïnvloeden, is noodzakelijk waardoor bedrijfsgeneeskundige begeleiding kan worden geoptimaliseerd.

Omdat verzekeringsgeneeskundigen hun beoordeling m.b.t. recht op uitkering objectief moeten kunnen onderbouwen is het aan te bevelen te streven naar een effectieve uitwisseling van documentatie tussen de betrokken medische instanties inzake de belastbaarheid van de CF patiënt.

6.5 Hoe de thuisbehandeling te organiseren, rekening houdend met de belastbaarheid van de patiënt en zijn omgeving?

Er dient één functionaris te zijn, die alle stappen rondom thuisbehandeling coördineert.

De werkgroep is van mening dat de verschillende componenten van thuisbehandeling door het CF-team moeten worden voorgeschreven, opdat zij zo goed mogelijk op elkaar worden afgestemd. De verantwoordelijkheid voor het afstemmen van de zorg rond thuisbehandeling ligt bij de voorschrijver.

Lokale ziekenhuizen, thuiszorgorganisaties, facilitair bedrijven en het ziekenhuis dat de behandeling heeft geïnitieerd, zijn voor zover zij betrokken zijn bij de behandeling, continu bereikbaar, zodat ondersteuning aan patiënt en verzorgers gewaarborgd is.

De belasting van het managen van de zorg komt bij thuisbehandeling neer op patiënt, ouders en verzorgers. Zij nemen daarbij veel verantwoordelijkheid op zich en zijn daarmee als gelijkwaardige partners van de behandelaars te beschouwen.

Huisbezoeken door leden van het CF-team kunnen bij thuisbehandeling deel uitmaken van het behandelplan. Ze vergroten het gevoel gesteund te worden en zorgen voor een betere therapietrouw.

CF-vragenlijsten die kwaliteit van leven meten, zouden een aanvulling kunnen zijn bij de behandeling van CF-patiënten. Zij kunnen een goed hulpmiddel zijn om belastende factoren bij patiënten en hun verzorgers in kaart te brengen en problemen vroegtijdig op te sporen .

6.6 Transitie: hoe kan de overgang van zorg van het CF-team voor kinderen naar dat voor volwassenen het beste worden vormgegeven?

Transitie is gericht op het realiseren van allesomvattende, goed gecoördineerde en continue zorgverlening op het juiste moment in de ontwikkelingsfase.

Vroegtijdig contact met het CF team voor volwassenen en zorgvuldige informatie uitwisseling



waarborgt continuïteit van zorg, waarbij gezamenlijke transitieklinieken cq. gecombineerde spreekuren een belangrijke rol kunnen spelen. Multidisciplinaire zorg en integrale aandacht voor het individu zijn noodzakelijk.

6.7 Wat is de psychosociale impact voor patiënten, hun ouders of partners, van de onlangs ingevoerde segregatiemaatregelen?

Om verlies van lotgenotencontacten en verveling te beperken wordt gedacht aan voorzieningen als internettoegang op de kamer, gebruik van mobiele telefoons, gestructureerde dagprogramma's, speelgoed etc.

Het is de taak van verpleegkundigen en maatschappelijk werkenden om vroegtijdig veranderingen in de gemoedstoestand en copinggedrag te signaleren.

### **Aanbevelingen hoofdstuk 7 Organisatie van zorg**

Iedere patiënt met CF dient in een gekwalificeerd CF-centrum te worden behandeld, desgewenst in een shared care model onder verantwoordelijkheid en regie van een centrum.

Zowel CF-centra als shared care partners dienen aan een aantal minimale voorwaarden te voldoen (Tabel 1 en 2)

### **Aanbeveling hoofdstuk 8 Implementatie van de richtlijn en indicatoren**

8.1 Hoe kan de implementatie van deze richtlijn bevorderd worden?

De werkgroep is van mening dat de uitvoering van de in deze paragraaf genoemde initiatieven en voorstellen zal bijdragen aan implementatie van deze richtlijn en daardoor aan een verbetering van de kwaliteit van zorg.



## ALGEMENE INLEIDING

### Aanleiding

Cystic fibrosis (CF), ook wel pancreasfibrose, mucoviscidosis of taaislijmziekte genoemd, is één van de meest voorkomende erfelijke stofwisselingsziekten onder het blanke ras. In 1989 is het CF-gen geïdentificeerd en hierbij is duidelijk geworden dat vele verschillende CF-mutaties, indien in tweevoud voorkomend, de ziekte kunnen veroorzaken. Afhankelijk van de groep waartoe een specifieke mutatie behoort, is het epitheliale chloridentransport in mindere of meerdere mate gestoord. Voor de diagnostiek blijft de klassieke zweettest een vooraanstaande plaats innemen. De diagnose wordt definitief bevestigd door genetisch onderzoek. Andere functionele tests (elektrofysiologisch onderzoek van neus- en darmepitheel) kunnen in bijzondere gevallen worden aangewend voor de diagnostiek en hebben mede het inzicht in de pathofysiologie van CF vergroot. Patiënten met minder ernstige vormen van CF worden nu herkend, echter veelal pas op volwassen leeftijd.

In de longen, pancreas, galwegen, vasa deferentia en darmen vormt het taaie mucus pluggen en leidt het tot progressieve schade aan de betrokken organen. Door een frequente en deskundige controle kunnen zich ontwikkelende complicaties op tijd onderkend worden en kan een eventuele interventie gestart worden. De behandeling en controle geschiedt in omschreven centra waar orgaanspecialistische kennis op dit gebied is opgebouwd en verschillende disciplines tezamen een optimale zorg kunnen garanderen. Tussentijdse controles kunnen incidenteel buiten het centrum plaatsvinden, mits daarover goede werkafspraken tussen het centrum en medebehandelaar bestaan.

In 1998 werd de richtlijn 'Diagnostiek en Behandeling van cystic fibrosis gepubliceerd. Deze "consensus based" richtlijn is inmiddels op verscheidene onderdelen achterhaald en er bestaat behoefte om de richtlijn aan te passen aan het huidige kennisniveau en nieuwe inzichten. Zo zijn er nieuwe inzichten betreffende:

- de pathogenese;
- het belang van vroegdiagnostiek en neonatale screening;
- longinfecties;
  - overdracht van pathogene micro-organismen
  - indicatie en effect van inhalatie van antibiotica
  - vroege antimicrobiële behandeling
  - fysiotherapie;
- longtransplantaties
- organisatie van zorg (centrum-behandeling)

Daarnaast zijn onlangs (inter-)nationale publicaties verschenen die belangrijke aanvullingen geven op de reeds gebruikte literatuur. Voorbeelden hiervan zijn de publicatie van de Europese Consensus over de diagnostiek en behandeling van infectie met *Pseudomonas aeruginosa*; de publicatie op het gebied van de gastroenterologie van de Europese Consensus betreffende voeding; Services for adults with Cystic Fibrosis (WHO report 1999); Standards of care for patients with Cystic Fibrosis: a European consensus (Kerem 2005).

Daarnaast kunnen er ook op het gebied van de implementatie knelpunten geconstateerd worden, zoals verwoord in de publicatie op het gebied van de organisatie van zorg "CF-

centrumzorg”, Gespecialiseerde zorg voor patiënten met Cystic Fibrosis”, (NCFS, Baarn, juni 2002). Hoewel Nederlandse CF-centra in grote lijnen consensus hebben over de kwaliteitscriteria van CF-zorg, ontbreekt het tot op heden aan gezaghebbende visitatie- en controlerichtlijnen, alsmede aan een adequate financiële structuur.

Derhalve heeft de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde en de Nederlandse Vereniging Artsen Longziekten en Tuberculose het initiatief genomen een multidisciplinaire, ‘evidence-based’ richtlijn te ontwikkelen over de diagnostiek en behandeling van CF. Het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO verleende hierbij methodologische expertise en logistieke steun.

### **Doelstelling**

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen.

Deze richtlijn geeft aanbevelingen over de diagnostiek en behandeling van CF. De richtlijn schenkt tevens aandacht aan de psychosociale zorg, arbeidsparticipatie en patiëntenvoorlichting. Daarnaast zijn aanbevelingen geformuleerd over de organisatie van zorg, waar onder meer aandacht is besteed aan de transitie van kind- naar volwassenenzorg. De richtlijn kan worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten. Ook biedt de richtlijn aanknopingspunten voor bijvoorbeeld lokale protocollen ter bevordering van de implementatie.

Met de “evidence based” richtlijn over de diagnostische en therapeutische aanpak van CF wordt beoogd dat er sturing kan worden gegeven aan het realiseren van optimale zorg voor de patiënt, doelmatige inzet van middelen en een daarbij behorende organisatiestructuur, hetgeen een goede samenwerking vereist tussen de diverse bij de behandeling betrokken specialismen en paramedici en tussen centra voor cystic fibrosis en ziekenhuizen zonder centrumfunctie.

### **Doelgroep**

De richtlijn is bestemd voor alle disciplines, die zich met zorg voor CF-patiënten bezig houden; zoals longartsen, kinderlongartsen, kinderartsen, huisartsen, kinderchirurgen, ziekenhuisapothekers, internisten, intensivisten, KNO-artsen, klinisch chemici, MDL-artsen, artsen-microbioloog, klinisch genetici, gynaecologen, psychiaters, radiologen, CF-verpleegkundigen, (kinder)fysiotherapeuten, psychologen, diëtisten, maatschappelijk werkers en bedrijfsartsen.

### **Uitgangsvragen**

De uitgangsvragen vormen de basis voor de verschillende hoofdstukken van deze richtlijn. Deze staan genoemd aan het begin van ieder hoofdstuk. De richtlijn beoogt dus niet volledig te zijn. Zie voor een overzicht van de uitgangsvragen bijlage 2.

### **Samenstelling van de werkgroep**

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit 20 disciplines; voor een overzicht zie samenstelling van de werkgroep (blz. 8). De patiëntenorganisatie Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting (NCFS) heeft geparticipeerd in de werkgroep.

Bij het samenstellen van de werkgroep werd rekening gehouden met de geografische spreiding van de werkgroepleden, met een evenredige vertegenwoordiging van de diverse betrokken verenigingen en instanties en CF-centra. De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging.

De werkgroep werd ondersteund en methodologisch begeleid door twee adviseurs van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO.

### **Werkwijze van de werkgroep**

De werkgroep werkte gedurende twee jaar (13 vergaderingen) aan een conceptrichtlijntekst. Gestart werd met een inventarisatie van knelpunten. Een groot aantal specialisten uit verschillende disciplines betrokken bij de diagnostiek en behandeling van CF werd gevraagd naar knelpunten betreffende de inhoud van de zorg, zorgorganisatie en zorgproces. Aan de hand van de knelpunteninventarisatie zijn uitgangsvragen geformuleerd.

Gezien de omvang van het werk, werd een aantal subgroepen gevormd met vertegenwoordigers uit relevante disciplines (screening en diagnostiek, tractus respiratorius, tractus digestivus, late complicaties en psychosociale aspecten). Via systematische zoekopdrachten en reference checking is bruikbare literatuur verzameld. De werkgroepleden hebben de literatuur beoordeeld op inhoud en kwaliteit. Vervolgens schreven de werkgroepleden teksten, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt, die tijdens vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren werden geaccordeerd.

De uiteindelijke teksten vormden samen de conceptrichtlijn die in april 2007 aan alle betrokken wetenschappelijke verenigingen werd aangeboden. Tevens werd men in staat gesteld om via website van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg commentaar op de richtlijn te geven. De commentaren zijn in de definitieve versie van de richtlijn verwerkt.

### **Wetenschappelijke bewijsvoering**

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Relevante artikelen werden gezocht door het verrichten van systematische zoekacties in de Cochrane Library, Medline. Incidenteel is ook gezocht in Embase en PsycInfo. De geraadpleegde periode beslaat voor de meeste hoofdstukken de afgelopen 15 jaar; in sommige gevallen werd verder in de tijd teruggegaan. Daarnaast werden enkele recent verschenen artikelen meegenomen. Als trefwoorden voor de patiëntenpopulatie werden in Medline gebruikt:

- 1 "Cystic-Fibrosis"/ all subheadings
- 2 pancreatic near1 fibros\*
- 3 mucoviscidosis
- 4 #1 or #2 or #3
- 5 cystic near fibrosis
- 6 "Pseudomonas-aeruginosa"/ all subheadings
- 7 #5 and #6

- 8 (cystic near fibrosis) in ti,ab
- 9 #4 or #7 or #8
- 10 "Cystic-Fibrosis"/ all subheadings or (((pancreatic near1 fibros\*) or cf or mucoviscidosis or (cystic near fibrosis)) in ti,ab) or #6

Ook werden artikelen geselecteerd uit referentielijsten van reeds gevonden artikelen. Tevens werden andere richtlijnen aangaande cystic fibrosis geraadpleegd.

De artikelen werden geselecteerd op grond van de volgende criteria: (a) overwegend Engelstalige, Duitstalige, of Nederlandstalige publicaties en (b) gepubliceerd als 'full paper'. (c) studietype.

Artikelen van matige of slechte kwaliteit werden uitgesloten. Na deze selectie bleven de artikelen over die als onderbouwing bij de verschillende conclusies in de richtlijn staan vermeld. De geselecteerde artikelen zijn vervolgens gegradeerd naar de mate van bewijs, waarbij de indeling is gebruikt zoals te zien is in tabel 1.

De beschrijving en beoordeling van de verschillende artikelen staan in de verschillende teksten onder het kopje "samenvatting van de literatuur". De literatuur is samengevat in een conclusie, waarbij het niveau van het relevante bewijs is weergegeven. Bij gebrek aan bewijs bij CF-patiënten is soms gezocht welk bewijs voor handen was bij niet CF-patiënten om op zodanige wijze tot wetenschappelijke onderbouwing te komen.

**Tabel 1: Indeling van de literatuur naar de mate van bewijskracht**

|  |   |
|--|---|
| <b>Voor artikelen betreffende: interventie (preventie of therapie)</b> |   |
| A1   | systematische reviews die tenminste 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 trials) van voldoende omvang en consistentie;   |
| B  | gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle-onderzoek);  |
| C  | niet-vergelijkend onderzoek;  |
| D  | mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.   |
| <b>Voor artikelen betreffende: diagnostiek</b>                         |   |
| 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 besliskundig 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 gebruikgemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multipelen, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met 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 de werkgroepleden.   |

#### **Niveau van de conclusies op basis van het bewijs**

- |   |   |
|---|---|
| 1 | 1 systematische review (A1) of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2 |
| 2 | tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B                                       |
| 3 | 1 onderzoek van niveau A2 of B of onderzoek van niveau C  |
| 4 | mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden  |

#### **Totstandkoming van de aanbevelingen**

Voor het komen tot een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijk bewijs vaak andere Aspecten van belang, bijvoorbeeld: patiëntenvoorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken na de 'Conclusie'. Hierin wordt de conclusie op basis van de literatuur geplaatst in de context van de dagelijkse praktijk en vindt een afweging plaats van de voor- en nadelen van de verschillende beleidsopties. De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van het beschikbare bewijs in combinatie met deze overwegingen.

Het volgen van deze procedure en het opstellen van de richtlijn in dit 'format' heeft als doel de transparantie van de richtlijn te verhogen. Het biedt ruimte voor een efficiënte discussie tijdens de werkgroepvergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

#### **Implementatie en evaluatie**

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen.

De richtlijn wordt verspreid naar alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn gepubliceerd in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, en er zal in verschillende specifieke vaktijdschriften aandacht worden besteed aan de richtlijn. De Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting (NCFS) maakt een samenvatting specifiek voor mensen met CF.

Om de implementatie en evaluatie van deze richtlijn te stimuleren, zijn indicatoren ontwikkeld aan de hand waarvan de implementatie kan worden gemeten in een CF-centrum. Indicatoren geven in het algemeen de zorgverleners de mogelijkheid te evalueren of zij de gewenste zorg leveren. Zij kunnen daarmee ook onderwerpen voor verbeteringen van de zorgverlening identificeren. Ook in het implementatietraject zal de NCFS een rol spelen.

#### **Juridische betekenis van richtlijnen**

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar wetenschappelijk onderbouwde en breed gedragen inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners zouden moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien richtlijnen uitgaan van 'gemiddelde patiënten', kunnen zorgverleners in individuele gevallen zo nodig afwijken van de aanbevelingen in de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, moet dit echter wel worden beargumenteerd, gedocumenteerd en geschiedt dit, waar nodig, in overleg met de patiënt .

## Herziening

Uiterlijk in 2010 zullen de Nederlandse Vereniging van Kindergeneeskunde en Nederlandse Vereniging Artsen Longziekten en Tuberculose na raadpleging van of op advies van andere aan de richtlijn participerende verenigingen, bepaald 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 als nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

## Referenties

- Centraal begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing. Consensus Diagnostiek en behandeling van Cystic Fibrosis. Utrecht; 1997
- Doring G, Conway SP, Heijerman HG, Hodson ME, Hoiby N, Smyth A. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur Respir J* 2000; 16: 749-767
- Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H; Consensus committee. Standards of care for patients with cystic fibrosis: an European consensus. *J. Cyst Fibros* 2005;4:7-26.
- Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting. CF-Centrumzorg, Gespecialiseerde zorg voor patiënten met Cystic Fibrosis. Baarn; juni 2002.
- Services for adults with cystic fibrosis. Report of a joint WHO/ICF(M)A/IACFA meeting. The Hague; 7-8 June 1999
- Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman H, Robberecht E, Döring G. Consensus Report: Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J.Cystic Fibrosis* 2002;1:51-75.



## HOOFDSTUK 2. SCREENING EN DIAGNOSTIEK

### 2.1 Leidt neonatale screening op CF tot vermindering van de ziektelast en verhoging van de levensverwachting?

#### Inleiding

Sinds de jaren 60 van de vorige eeuw is het mogelijk neonatale screening (NBS) op CF uit te voeren, eerst door meting van het albumine niveau in meconium, daarna door het testen van immunoreactief trypsinogeen (IRT; vanaf 1981) of van het pancreatitis-geassocieerde proteïne (PAP; vanaf 1999) in gedroogde bloed spots. De ontdekking van het CFTR gen in 1989 en de analyse van zijn meest voorkomende mutaties (in het bijzonder  $\Delta F508$ ) droeg belangrijk bij aan de sensitiviteit en specificiteit van de NBS test. In veel Europese landen en in de USA bestaan nu nationale en regionale NBS programma's, gebaseerd op de aanname dat vroegtijdige detectie en behandeling van CF vóór het optreden van klinische symptomen een belangrijke verbetering geven van de prognose.

Dat presymptomatische interventie bij CF zinvol kan zijn, blijkt uit de al direct na de geboorte inzettende groeivertraging door malabsorptie van voedingsstoffen en vitamines, en de al vroeg optredende chronische ontsteking en infectie van de longen. Met moderne medicatie zoals de suppletie van pancreasenzymen, antibiotica en corticosteroïden, kunnen deze complicaties in een vroeg stadium bestreden en wellicht voorkomen worden.

Het leveren van een wetenschappelijk bewijs voor een betere prognose bij NBS door het vergelijken van gescreende en niet-gescreende CF populaties is echter geen sinecure gebleken wegens de complexiteit en interpretatieproblemen van niet-gerandomiseerde studies, en door de hoge kosten en de noodzakelijke langdurige follow-up van RCT's met voldoende statistische power, waarmee lange-termijneffecten op groei, voedingstoestand, longziekte en overleving kunnen worden geëvalueerd.

#### Samenvatting van de literatuur

Veelbelovende resultaten van de eerste NBS-trials in Australië, Colorado en Nederland (Merelle 2001 (1)) leidden in 1985 tot de start van grootschalige RCT's in Wisconsin (Merelle 2001(2), Farell 2001, Farell 2005, Koszik 2005 (1), Koszik 2005 (2), Lai 2004, Farell 2003, HuiChuan 2005) en in de UK (Doull 2001). Terwijl de UK-studie wegens onvoldoende methodologische kwaliteit en rapportage niet systematisch geanalyseerd kon worden (Merelle 2001 (2)), is de Wisconsin NBS trial (WCT) het onderwerp van een Cochrane review (Merelle 2001 (2)) en van tientallen wetenschappelijke publicaties waaronder een serie recente artikelen (september 2005) in een Supplement van de J. Pediatrics (Farell 2001, Farelle 2005, Koszik 2005 (1), Koszik 2005 (2), Huiochuan 2005, Accurso 2005, Wang 2002, Sims 2005 (1)). In het WCT-protocol werd de IRT (en vanaf 1991 de IRT/DNA-test) uitgevoerd op alle pasgeborenen in Wisconsin in de periode 1985-1994, maar werd de uitslag bij 50% van de neonaten (de controlegroep) pas na 4 jaar vrijgegeven (Farell 2001). Op dit tijdstip werden de nog niet klinisch gediagnosticeerde CF-patiënten in deze groep op identieke wijze gedetecteerd, behandeld en longitudinaal geëvalueerd als in de NBS-groep. Hierdoor werd een "ascertainment bias" uitgesloten. Ondanks de perfecte randomisering

werd de studie gehinderd door 3 factoren, die in het nadeel werken van de NBS-groep: (1) in de klinische diagnose (CD) groep bleken zich (bij toeval) minder  $\Delta F508$  en meer “milde” mutaties te bevinden dan in de NBS-groep; (2) het aantal pancreassufficiënte (PS) patiënten in de CD-groep (21%) bleek veel hoger dan in de NBS-groep (8%); (3) kruis-infectie met *Pseudomonas aeruginosa* in één van de centra leidde tot een hoger percentage *Pseudomonas aeruginosa* infectie in de NBS groep. Afzonderlijke analyse van de pancreasinsufficiënte (PI) subgroep kon alleen de eerste factor elimineren. In latere analyses werd ook de “lead-time bias”, veroorzaakt door een hogere kans op asymptomatische patiënten met een milde vorm van CF in de NBS-groep vóór de unblinding, geëlimineerd door gegevens uit de leeftijdsgroep 0-4 jaar buiten de analyse te houden.

Naast deze RCT zijn er recent een aantal grote maar niet-gerandomiseerde observationele studies verschenen, waarbij de voedingsstatus, longfunctie, intensiteit van behandeling en mortaliteit in een NBS groep en een CD groep retrospectief werden vergeleken door analyse van een nationale CF database (bijv. de UKCFD of de CFF National Patient Registry USA) (Lai 2004, HuiChuan 2005, Accurso 2005, Wang 2002, Sims 2005 (1), Sims 2005 (2), Sims 2007) of op basis van de gegevens van CF-patiënten uit 2 aangrenzende Franse provincies met en zonder NBS (Siret 2003). Door het ontbreken van randomisatie is selectiebias hierbij niet uit te sluiten. In sommige studies (Doull 2001, Siret 2003), maar niet in andere (Farell 2001), kan ook een positief effect van een te verwachten intensievere behandeling van de NBS groep in een CF expertise centrum, in vergelijking met gedecentraliseerde zorg voor een deel van de CD patiënten, de interpretatie van de data bemoeilijken.

Effecten van NBS zijn hieronder samengevat.

#### *Voedingstoestand*

In de enige RCT (de WCT) en in 4 van de 5 cross-sectionele studies werd een statistisch significant positief effect van NBS gevonden op de lengte-voor-leeftijd en (minder significant) op het gewicht-voor-leeftijd. In de meest recente UK-studie (Wang 2002) geldt dit ook voor een homogene groep van  $\Delta F508$  homozygoten die met moderne medicijnen behandeld zijn. Dit gunstige effect is in alle studies aangetoond op het tijdstip van diagnose, maar blijft waarneembaar in lange-termijnstudies (Accurso 2005) tot in de hoogste leeftijdscategorie (11-20 jaar), en verdwijnt dus niet door een verbeterde behandelingsmethode. In de WCT bleken op het tijdstip van diagnose ook andere symptomen van ondervoeding in CF, zoals vitamine E deficiëntie, gereduceerde hoofdomtrek, en vertraagde cognitieve ontwikkeling (CSI) in de NBS-groep minder ernstig dan in de CD groep (Kozsik 2005 (1)). Later onderzoek in een subgroep van PI patiënten liet zien dat het verschil in hoofdomtrek wel, maar in cognitieve scores (CHQ en QOL tests) niet persisteerde in 7-17 jarigen (Kozsik 2005 (2)). Longitudinaal onderzoek in een grotere groep CF-patiënten met betere statistische power moet uitmaken of dit potentieel ernstige gevolg van ondervoeding en vitamine E deficiëntie in de CD groep tijdelijk of blijvend is.

#### *Longfunctie*

Indicatoren voor ontsteking en functieverlies van de CF long zoals de X-ray score en de FEV1/FVC wijzen in 5 van de 5 observationele studies (maar niet in de enige RCT, mogelijk wegens kruis-contaminatie met *P. aeruginosa*) op een significante verbetering van de longfunctie in de NBS groep. In de Franse en Engelse studie (Sims 2005 (1), Siret 2003) is alleen de X-ray score beter in de NBS-groep, maar voor het handhaven van een gelijke

FEV1 is in de CD-groep een agressievere behandeling nodig dan in de NBS-groep (Sims 2005 (2), Sims 2007). In de andere studies is dit onderscheid tussen intensieve en minder intensieve behandeling niet gemaakt; en een mogelijke invloed daarvan op de status van de longfunctie dus niet bekend.

#### *Pseudomonas infectie*

Verschillen in *P. aeruginosa* kolonisatie van de CF long tussen de NBS- en CD-groep waren na 16 jaar niet meer significant in de WCT-studie maar wel aanwezig in de cross-sectionele studies van Lai (2004), Accurso (2005), en Sims (2005 (1)). In de andere studies werd deze parameter niet gemeten. In de Accurso-studie was er ook een veel lager percentage patiënten met mucoïde *P. aeruginosa* in de NBS-groep (in alle leeftijdsgroepen tot 20 jaar), en in de recente UK studie was het aantal chronisch geïnfecteerde  $\Delta$ F508 homozygote patiënten zelfs na 9 jaar nog 50% lager dan in de CD-groep.

#### *Overleving*

Het overlijdensrisico is in de WCT-studie niet vastgesteld en in 2 retrospectieve studies (Accurso 2005) niet veranderd door screening. In 2 andere observationele studies (Merelle 2001 (1), Lai 2004) en in de UK RCT (Doull 2001) is de sterftkans het laagst in de NBS-groep. Een recente systematische review van Grosse (2006) liet een verbetering zien van de overleving.

#### *Ziekenhuisopname/verpleegduur*

Dit aspect is slechts in een klein aantal recente studies geëvalueerd. In de cross-sectionele Accurso studie (2005) bleek het percentage CF-patiënten met complicaties en tenminste 1 ziekenhuisopname per jaar in de NBS groep driemaal lager te zijn dan in de CD-groep, in de Franse studie (Siret 2003) was het verschil een factor twee, en in de Engelse studie (Sims 2005 (2), Sims 2007) was er geen verschil in de frequentie van ziekenhuisbezoek (maar wel in de intensiteit van de behandeling). Het effect van NBS op de ziekenhuisopname blijkt dus per land of regio te verschillen, waarschijnlijk afhankelijk van het behandelprotocol.

### **Conclusies**

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Niveau 1</b> | <p>Neonatale screening (NBS) voor CF heeft een langdurig gunstig effect op de voedingstoestand van CF-patiënten dat tot uiting komt in een verbeterde groei, lengte en gewicht.</p> <p>A2     <i>Mérelle 2001 (2), Farrell 2001; 2005</i><br/> B        <i>Mérelle 2001 (1); Wang 2002; Siret 2003; Sims 2005 (1); Sims 2007</i></p> |
| <b>Niveau 1</b> | <p>NBS heeft een positief effect op de lange termijn overleving van CF-patiënten.</p> <p>A1     <i>Grosse 2006</i><br/> B        <i>Lai 2005</i></p>   |

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Niveau 2</b> | <p>Het is aannemelijk dat NBS een langdurig gunstig effect heeft op de longfunctie van CF-patiënten.</p> <p>B <i>Mérelle 2001 (1); Lai 2003; Siret 2003; Accurso 2005; Sims 2005 (1); Sims 2005 (2); Sims 2007</i></p>   |
| <b>Niveau 2</b> | <p>Het is aannemelijk dat NBS vitamine deficiënties kan voorkomen die potentieel een schadelijk effect hebben op de ontwikkeling van de hersenen en de cognitieve functies.</p> <p>A2 <i>Mérelle 2001 (2)</i><br/> C <i>Farrell 2001; 2005; Kosciuk 2005 (1); Kosciuk 2005 (2)</i></p> |
| <b>Niveau 2</b> | <p>Het is aannemelijk dat NBS de kans op chronische infectie van de CF long met (mucoïde) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> bacteriën vermindert.</p> <p>B <i>Accurso 2005; Sims 2005 (1); Sims 2005 (2); Sims 2007</i></p>  |
| <b>Niveau 2</b> | <p>Het is aannemelijk dat NBS het aantal ziekenhuisopnames en/of de intensiviteit van de behandeling van CF-patiënten vermindert.</p> <p>B <i>Siret 2003; Accurso 2005; Sims 2005 (2); Sims 2007</i></p>   |

### Overige overwegingen

Afgezien van de impact van NBS voor CF op het klinisch verloop van de ziekte, biedt een vroege diagnose door NBS voor ouders en kind het voordeel dat een vaak langdurig en belastend traject van incorrecte of onvolledige diagnose en behandeling voorafgaande aan de definitieve klinische diagnose van CF wordt voorkomen. Daarnaast geeft de vroegtijdige genetische informatie de ouders de mogelijkheid tot een geïnformeerde reproductieve keuze, zoals het vermijden van volgende zwangerschappen of de toepassing van prenatale diagnose (Misschler 1998). Zo daalde de prevalentie van CF onder pasgeborenen in Bretagne, Frankrijk met 16% na de invoering van NBS (Scotet 2003).

Anderzijds heeft de ontwikkeling van nieuwe farmacologische en genterapeutische behandelingsmethoden van CF, gericht op herstel van de CFTR-functie, in combinatie met neonatale screening, de potentie om irreversibele schade aan de CF-long door ontsteking en infecties te voorkomen en symptomatische behandelingsmethoden te vervangen.

Naast deze voordelen kent NBS ook een aantal bezwaren. Er bestaat mogelijk een verhoogd risico op kruis-contaminatie van CF-patiënten met *P. aeruginosa*, dat echter door segregatie of vroegtijdige detectie en eradicatie in de kliniek kan worden vermeden. Ook is er een psychosociaal risico inherent aan de detectie van CF-dragerschap (detectie van 1 mutatie in combinatie met een normale zweetest uitslag) (Ross 2000, Misschler 1998, Scotet 2003). Een onjuist begrip van de ouders over de consequenties van de CF-carrier status kan leiden tot stigmatisering van de pasgeborene en verlies van moeder-kindbinding. Een goede voorlichting door de genetische counselor in combinatie met duidelijke schriftelijke informatie over het screeningsproces is nodig om dit risico te minimaliseren. Aan het recht van de

ouders om niet geïnformeerd te willen worden over de uitslag van de DNA-test, kan tegemoet gekomen worden door aanpassing van het screeningsprotocol (zie paragraaf 2.2). Vanzelfsprekend is tenslotte van het grootste belang dat de screeningstest een zo laag mogelijk aantal foutpositieve en foutnegatieve uitslagen geeft. Een optimaal ontwerp van het screeningsalgoritme is dus van cruciaal belang voor het slagen van een CF neonataal screeningsprogramma.

### Aanbevelingen

Invoering van neonatale screening voor CF is ook in Nederland dringend gewenst, gezien het bewezen preventieve effect op ondervoeding en vitamine tekort en de in een groot aantal observationele studies aangetoonde betere prognose voor CF-longziekte.

Neonatale screening voor cystic fibrosis dient op een zo kort mogelijke termijn te worden ingevoerd. Implementatie van neonatale screening vereist:

- een effectieve beheersing van infectie controle (segregatie van patiënten);
- een screeningsalgoritme met hoge specificiteit en sensitiviteit;
- een in gecertificeerde laboratoria uitgevoerde, gestandaardiseerde IRT, DNA en zweetest; en
- een netwerk van gespecialiseerde CF-behandelcentra dat borg staat voor een optimale en geprotocolleerde behandeling van de nieuw gediagnostiseerde patiënt.

### Referenties

- Accurso FJ, Sontag MK, Wagener JS. Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2005;147(3 Suppl):S37-41.
- Doull IJ, Ryley HC, Weller P, Goodchild MC. Cystic fibrosis-related deaths in infancy and the effect of newborn screening. *Pediatr Pulmonol* 2001;31(5):363-6.
- Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, Laxova A, Zeng L, Lai HC, et al. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *Pediatrics* 2001;107(1):1-13.
- Farrell PM, Lai HJ, Li Z, Kosorok MR, Laxova A, Green CG, et al. Evidence on improved outcomes with early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening: enough is enough! *J Pediatr* 2005;147(3 Suppl):S30-6.
- Farrell PM, Li Z, Kosorok MR, Laxova A, Green CG, Collins J, et al. Bronchopulmonary disease in children with cystic fibrosis after early or delayed diagnosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(9):1100-8.
- Grosse SD, Rosenfeld M, Devine OJ, Lai HJ, Farrell PM. Potential impact of newborn screening for cystic fibrosis on child survival: a systematic review and analysis. *J Pediatr* 2006; 149: 362-6
- HuiChuan J, Lai HJ, Cheng Y, Farrell PM. The survival advantage of patients with cystic fibrosis diagnosed through neonatal screening: evidence from the United States Cystic Fibrosis Foundation registry data. *J Pediatr* 2005;147(3 Suppl):S57-63.
- Kosci<sup>1</sup> RL, Lai HJ, Laxova A, Zaremba KM, Kosorok MR, Douglas JA, et al. Preventing early, prolonged vitamin E deficiency: an opportunity for better cognitive outcomes via early diagnosis through neonatal screening. *J Pediatr* 2005;147(3 Suppl):S51-6.
- Kosci<sup>2</sup> RL, Douglas JA, Zaremba K, Rock MJ, Splaingard ML, Laxova A, et al. Quality of life of children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2005;147(3 Suppl):S64-8.

- Lai HJ, Cheng Y, Cho H, Kosorok MR, Farrell PM. Association between initial disease presentation, lung disease outcomes, and survival in patients with cystic fibrosis. *Am J Epidemiol* 2004;159(6):537-46.
  - Mérelle<sup>1</sup> 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(2):306-15.
  - Mérelle<sup>2</sup> ME, Nagelkerke AF, Lees CM, Dezateux C. Newborn screening for cystic fibrosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 3, Art. No.:CD001402. DOI: 10.1002/14651858.CD001402
  - Mischler EH, Wilfond BS, Fost N, Laxova A, Reiser C, Sauer CM, et al. Cystic fibrosis newborn screening: impact on reproductive behavior and implications for genetic counseling. *Pediatrics* 1998;102(1 Pt 1):44-52.
  - Ross LF, Moon MR. Ethical issues in genetic testing of children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154(9):873-9.
  - Scotet V, Audrézet M-P, Roussey M, Rault G, Blayau M, de Braekeleer M, et al. Impact of public health strategies on the birth prevalence of cystic fibrosis in Brittany, France. *Hum Genet* 2003; 113: 280-285.
  - Sims<sup>1</sup> EJ, McCormick J, Mehta G, Mehta A. Neonatal screening for cystic fibrosis is beneficial even in the context of modern treatment. *J Pediatr* 2005;147(3 Suppl):S42-6.
  - Sims<sup>2</sup> EJ, McCormick J, Mehta G, Mehta A; UK CF Database Steering Committee. Newborn screening for cystic fibrosis is associated with reduced treatment intensity. *J Pediatr*. 2005 Sep;147(3):306-11
  - Sims EJ, Clark A, McCormick J, Mehta G, Connett G, Mehta A. Cystic fibrosis diagnosed after 2 months of age leads to worse outcomes and requires more therapy. *Pediatrics* 2007; 119: 19-28
  - Siret D, Bretaudeau G, Branger B, Dabadie A, Dagorne M, David V, et al. Comparing the clinical evolution of cystic fibrosis screened neonatally to that of cystic fibrosis diagnosed from clinical symptoms: a 10-year retrospective study in a French region (Brittany). *Pediatr Pulmonol* 2003;35(5):342-9.
  - Wang SS, O'Leary LA, Fitzsimmons SC, Khoury MJ. The impact of early cystic fibrosis diagnosis on pulmonary function in children. *J Pediatr* 2002;141(6):804-10.
- Wilfond BS, Fost N. The cystic fibrosis gene: medical and social implications for heterozygote detection. *Jama* 1990;263(20):2777-83.

## **2.2 Welke neonatale screeningsmethode is het meest geschikt om de diagnose CF te stellen c.q. uit te sluiten?**

### **Inleiding**

Sinds de jaren 60 van de vorige eeuw is het mogelijk neonatale screening (NBS) op CF uit te voeren, eerst door meting van het albumine niveau in meconium, daarna door het testen van immunoreactief trypsinogeen (IRT, vanaf 1981) of van het pancreatitis-geassocieerde proteïne (PAP; vanaf 1999) in gedroogde bloed spots. De ontdekking van het CFTR-gen in 1989 en de analyse van zijn meest voorkomende mutaties (in het bijzonder  $\Delta F508$ ) droeg belangrijk bij aan de sensitiviteit en specificiteit van de NBS-test. Bij de optimalisering van het NBS-protocol wordt gestreefd naar een goede balans tussen een hoge sensitiviteit (minimaal aantal foutenegatieven) en de financiële en sociale kosten van de daaraan inherente verlaging van de specificiteit (groter aantal foutpositieven).

Betrouwbaarheid van de diagnostiek van CF, uitgevoerd op bij de hielprik verkregen bloedmonsters, is een voorwaarde voor de definitieve invoering van neonatale CF-screening in Nederland. De sensitiviteit en specificiteit van de in neonatale CF-screening programma's gebruikte tests is geëvalueerd in diverse recente publicaties, waarbij echter gegevens voor Nederland ontbreken. Foutpositieve uitslagen leiden tot angst bij de ouders en onnodige behandeling, en fotonegatieve uitslagen vertragen de diagnose en stellen ouders ten onrechte gerust. Ook is informatie naar de ouders over de bij DNA-onderzoek gevonden CF-carrierstatus van een pasgeborene soms ongewenst ("recht op niet-weten") op psychosociale gronden (vrees voor stigmatisering, verstoring moeder-kindbinding) of bij twijfel aan het vaderschap. Anderzijds kan deze informatie leiden tot mutatiescreening van beide ouders en, indien bij beiden een mutatie wordt gevonden, tot prenatale diagnose bij volgende zwangerschappen. Een verantwoorde keuze tussen de diverse screeningsalgoritmen is dus nodig om de risico's te minimaliseren en de voordelen te benutten.

### **Samenvatting van de literatuur**

De in huidige neonatale CF-screeningsprogramma's gebruikte diagnostische algoritmen hanteren meestal een twee-staps methode: bepaling van immunoreactief trypsinogeen (IRT) gevolgd door DNA-mutatieonderzoek in IRT-positieve bloedmonsters (IRT-DNA). Een positieve IRT wordt vastgesteld op basis van een absolute cut-off waarde of de top 0.6-5% waarden (Pollitt 1997, Narzi 2002, Comeau 2004, Munck 2005, Brouard 2005, Rock 2005, Sontag 2005, Sarles 2005, Massie 2006). De sensitiviteit wordt verhoogd door pasgeborenen met 1 of 2 mutaties, of zonder gedetecteerde mutaties maar met zeer hoge IRT (top 0.1 of 0.2%) door te verwijzen naar een CF-centrum voor een zweetest. Variaties op dit protocol bestaan uit vervanging van de genotypering door een PAP test in het eerste bloedmonster (IRT-PAP; 8) of door een tweede IRT-test op een na 3-4 weken afgenomen bloedmonster (IRT-IRT; 4), en de uitvoering van een tweede IRT test in een nieuw bloedmonster bij patiënten met 1 mutatie of geen mutatie (IRT-DNA-IRT; 7), in alle gevallen gevolgd door een zweetest na een positieve screeningsuitslag. In het IRT-IRT en IRT/PAP protocol wordt het probleem van CF-dragerschap kennis bij de ouders vermeden. Hier tegenover staat dat de ouders van dragers de mogelijkheid van genetische counseling wordt onthouden. Een groot nadeel van het IRT-IRT protocol, en (in mindere mate) van het IRT-DNA-IRT protocol is de noodzaak om een tweede bloedmonster te verkrijgen van een groot aantal pasgeborenen met een verhoogd eerste IRT, waarvan slechts een zeer klein percentage (1-5%) CF heeft. De onzekerheid over de uitslag betekent een zware psychische belasting voor de ouders. Dit probleem wordt bij de NBS in Colorado (USA) vermeden door de afname van een tweede bloedmonster na 14 dagen voor alle pasgeborenen wettelijk verplicht te stellen (Sontag 2005).

De ratio foutpositief/correctpositief in de IRT-test is zeer hoog (~30:1) maar gaat omlaag naar 5:1 resp. 8:1 bij een tweede IRT/ PAP test (Grosse 2004). In IRT/DNA-algoritmen varieert deze ratio tussen 4:1 en 25:1 in de diverse programma's, afhankelijk van de prevalentie van CF dragerschap in de onderzochte populatie en van het gebruikte DNA-mutatie panel: alleen screening van de  $\Delta F508$  mutatie (Pollitt 1999, Massie 2006) of gebruik van een multipole CFTR-mutatie kit (Narzi 2002, Comeau 2004, Munck 2005, Brouard 2005, Rock 2005). Deze relatief lage positieve voorspellende waarde maakt het uitvoeren van een zweetest na een positieve screeningsuitslag noodzakelijk.

Patiënten met meconiumileus worden meestal kort na de geboorte op klinische gronden al als CF gediagnosticeerd en vertonen vaak een afwijkende, foutnegatieve IRT waardoor zij bij neonatale screening gemist worden. Als deze patiënten buiten beschouwing worden gelaten is de ratio foutnegatief/correctpositief relatief laag: in het Massachusetts neonatale CF screeningsprogramma (IRT/27 mutaties/zweettest) was dit voor een 4-jaars cohort van ~323.000 kinderen slechts 1/112, dus minder dan 1% (Comeau 2004). Bij de in 2002-2003 in Frankrijk uitgevoerde landelijke screening van ~1.143.000 pasgeborenen (IRT/20 mutaties/eventueel herhaling IRT op dag 21/zweettest) was de ratio echter 7/249, dus bijna 3% (Munck 2005, Brouard 2005). Bij de IRT-PAP werd geen enkele CF-patiënt gemist, als borderline vormen van CF buiten beschouwing worden gelaten (Sarles 2005). Bij andere NBS programma's varieert de ratio tussen 3 en 6% (Rock 2005, Sontag 2005, Massie 2006). De sensitiviteit van DNA-screening alleen is echter veel lager dan 99% omdat niet op alle bekende CF-mutaties (>1000) mutatieanalyse kan worden gedaan. Zo zal naar verwachting met een DNA-panel van 36 in Nederland veel voorkomende mutaties bij een derde van de CF-patiënten binnen de Turkse bevolkingsgroep geen mutatie worden gevonden, en bij de helft slechts één (Gezondheidsraad 2005). Voor deze groep dient het mutatiepanel dus aangepast te worden, of is de IRT/PAP test een beter alternatief.

In de evidencetabel worden de uitslagen van 6 van de meest recente neonatale screeningsprogramma's naar de Nederlandse situatie van ~200.000 pasgeborenen per jaar vertaald. Hierbij is het meest recente Nederlandse prevalentiecijfer van 1: 4.750 geboortes (was: 1: 3.600) gehanteerd (Slieker 2005). Een overzicht van deze extrapolaties is ook afzonderlijk in Tabel 2 weergegeven.

**Tabel 2. Extrapolatie van de uitslagen van NBS protocollen voor cystic fibrosis naar de Nederlandse situatie (200.000 geboorten/jaar; prevalentie CF 1: 4.750)**

| Protocol                                      | IRT-DNA                    | IRT-DNA-IRT            | IRT-DNA                           | IRT-IRT               | IRT-DNA                          | IRT-PAP  |
|---|----------------------------|------------------------|-----------------------------------|-----------------------|----------------------------------|--|
| Locatie                                       | Massachusetts <sup>1</sup> | Frankrijk <sup>2</sup> | Wisconsin                         | Colorado <sup>1</sup> | Victoria, Australië <sup>3</sup> | Frankrijk <sup>2</sup>   |
| Auteur  | Comeau 2004                | Munck/Brouard 2005     | Rock 2005                         | Sontag 2005           | Massac 2006                      | Sarles 2005  |
| IRT cut-off                                   | 5%                         | 0,68%                  | 4%                                | >100-120 ng/ml        | 1%                               | >50 ng/ml (IRT)+ >1.8 ng/ml (PAP) en >100 ng/ml (IRT) + >1.0 ng/ml (PAP) |
| CF  | 42                         | 37                     | 37                                | 41                    | 43                               | 38   |
| Foutnegatief                                  | 1                          | 2                      | 0-1                               | 1-2                   | 2                                | 0  |
| Sensitiviteit                                 | 99%                        | 97%                    | 94%                               | 96%                   | 95%                              | 94% (100% zonder "borderline" CF)  |
| Zweettests                                    | 500                        | 220                    | 390                               | 259                   | 132                              | 289 (na herhaalde IRT op 1e monster <sup>4</sup> )                       |
| - positief (CF)                               | 9                          | 13                     | 37                                | 40                    | 16                               | 38   |
| - negatief (geen CF)                          | 591                        | 207                    | 353                               | 219                   | 116                              | 251  |
| 2e IRT  | -                          | 1.080                  | -                                 | 19.000                | -                                | -  |
| PAP <sup>5</sup>                              | -                          | -                      | -                                 | -                     | -                                | 8.000  |
| Mutatie panel (aantal verschillende mutaties) | 27                         | 20                     | 1 ( $\Delta$ F508); 25 bij IRT>4% | -                     | 1 ( $\Delta$ F508)               | -  |
| Mutatieanalyse                                | 7.560                      | 1.200                  | 6.300                             | -                     | 1.755                            | -  |
| CF dragers                                    | 426                        | 527                    | 354                               | -                     | 117                              | -  |

Aantal 1<sup>e</sup> IRTs: 200.000

<sup>1</sup>prevalentie CF in de USA: ~1: 3.000, <sup>2</sup>prevalentie CF in Frankrijk: ~1: 4.300,

<sup>3</sup>prevalentie CF in Australië: ~1: 3.100, <sup>4</sup>3.400 monsters, <sup>5</sup>alleen uitgevoerd bij IRT>50 ng/ml



## Conclusies

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>Niveau 2</b> | <p>De IRT bepaling is een betrouwbare en economische eerste stap in elk screeningsprotocol en dient niet vervangen te worden door een DNA-test, die bovendien zonder IRT-voorscreening een te groot aantal CF dragers zou opleveren voor de zweettest.</p> <p>B <i>Comeau 2004; Munck 2005; Brouard 2005; Rock 2005; Sontag 2005; Sarles 2005; Massie 2006; Grosse 2004</i></p>   |
| <b>Niveau 2</b> | <p>Het IRT-PAP protocol heeft een hoge sensitiviteit, is technisch ongecompliceerd (2 functionele tests op hetzelfde bloedmonster, waaronder circa 8.000 PAP Elisa's; geen DNA-analyse), beperkt het aantal zweettests tot circa 300 per jaar, en is economisch verantwoord. Omdat geen dragers worden gedetecteerd, ontbreekt de noodzaak voor genetische counseling, met daaraan verbonden voor- en nadelen (zie tekst).</p> <p>B <i>Sarles 2005; Grosse 2004</i></p> |
| <b>Niveau 2</b> | <p>Een IRT-IRT of een IRT-DNA-IRT protocol leidt tot de noodzaak van een tweede bloedprik na 2 weken bij een groot aantal patiënten (~19.000 per jaar in Nederland) en tot psychische belasting voor de ouders in de wachtperiode voor de testuitslag. De IRT-DNA-IRT is aanzienlijk kostbaarder dan de IRT-IRT.</p> <p>B <i>Sontag 2005; Munck 2005; Brouard 2005</i></p>  |
| <b>Niveau 2</b> | <p>De relatief lage positieve voorspellende waarde (PPV) van DNA-analyse als gevolg van het grote aantal dragers (1 CF-mutatie) maakt het uitvoeren van een zweettest na een positieve screeningsuitslag noodzakelijk.</p> <p>B <i>Comeau 2004; Munck 2005; Brouard 2005; Rock 2005; Massie 2006; Grosse 2004</i></p>   |
| <b>Niveau 3</b> | <p>De sensitiviteit van de recent bij NBS toegepaste IRT-DNA en IRT-PAP screeningstests (94-99%; 0-2 CF-patiënten per jaar in Nederland gemist op een totaal van ~40) is aanvaardbaar, zeker in vergelijking met NBS tests voor andere erfelijke aandoeningen.</p> <p>C <i>Grosse 2004</i></p>  |
| <b>Niveau 4</b> | <p>De DNA-test met een panel van 36 in Nederland veel voorkomende mutaties zal bij een derde van de CF-patiënten binnen de Turkse bevolkingsgroep geen mutaties opleveren, en voor de helft slechts 1.</p> <p>D <i>Gezondheidsraad 2005</i></p>   |

### Overige overwegingen

De zweettest kan worden uitgevoerd volgens 2 principes: metingen van de chlorideconcentratie in het zweet volgens de klassieke Gibson en Cooke techniek, waarbij een waarde > 60 mM als CF, en tussen 30-60 mM als borderline CF wordt beschouwd, en real-time metingen van de conductiviteit met de Nanoduct-techniek, die recent geschikt gemaakt is voor pasgeborenen met een zeer lage zweetproductie (Barben 2005). Hoewel een recente vergelijking tussen deze methodes in ~300 CF-patiënten een grote overeenstemming in CF diagnose laat zien (Lezana 2003), zijn aanvullende studies onder pasgeborenen nodig voordat conductiviteitsmetingen in NBS verantwoord kunnen worden ingevoerd.

CFTR-mutatie testen worden in veel 'NBS-programma's uitgevoerd volgens standaarden en richtlijnen van de CF-werkgroep binnen het Amerikaanse ACMG Laboratory Quality Assurance Committee (Richards 2002). Deze richtlijnen worden voortdurend aangepast aan de laatste technologische ontwikkelingen op het gebied van DNA-mutatiescreening. Aanbevolen wordt het gebruik van een 25 mutatie consensus CF-screenpanel waarin alleen mutaties geassocieerd met klinisch ernstige manifestaties van CF zijn opgenomen (Richards 2002).

Bij het selecteren van de optimale NBS techniek is ook het kosten aspect van belang. Recente analyses wijzen er op dat de invoering van NBS voor CF een kosten-besparend effect heeft in vergelijking met klinische diagnose (Richards 2002, Rosenberg 2005, Van den Akker-van Marle 2006, Sims 2007). Berekening van de jaarlijkse kosten per nieuw-gediagnosticeerde CF-patiënt door NBS in Wisconsin wijst op een halvering ten opzichte van de klinische diagnose (CD), voornamelijk als gevolg van een aanzienlijke daling van het aantal, relatief dure, zweettesten (Rosenberg 2005). Toepassing van een CF-multimutatietest verhoogt de kosten met ca. 50% in vergelijking met een  $\Delta F508$  mutatie test (Lee 2003). Een recente analyse van het Schotse NBS programma (IRT-DNA; multimutatiepanel) laat zien dat de kostenbesparing op medicijnen in de eerste 9 jaar van dit programma door een minder intensieve behandeling van NBS CF-patiënten de kosten van het NBS programma benadert (Sims 2007). De kosten van een IRT-DNA-protocol (Rock 2005) blijken vergelijkbaar met die van een IRT-PAP protocol (Sarles 2005).

Om invoering van neonatale screening (NBS) voor CF in Nederland te bespoedigen verdient een technisch ongecompliceerd screeningsprotocol, dat etnische discriminatie en het probleem van dragerschapskennis uitsluit en een relatief gering aantal zweettesten vereist, voorlopig de voorkeur. Het IRT-PAP protocol biedt deze voordelen en vertoont tevens een relatief hoge sensitiviteit en specificiteit (weinig of geen fout-negatieve uitslagen). Bij een IRT-cut-off  $\geq 1\%$  zouden in Nederland op een totaal van ~40 pasgeborenen met CF jaarlijks slechts 0-1 patiënt gemist worden. Ook pancreas-sufficiënte patiënten worden gedetecteerd. Pasgeborenen met verhoogd IRT en PAP dienen te worden doorverwezen voor een klassieke zweettest (Gibson en Cooke techniek) en multimutatieanalyse in een klinisch genetisch laboratorium verbonden aan een CF centrum.

### Aanbevelingen

Het IRT-PAP protocol is het meest geschikt voor neonatale screening voor CF. Afhankelijk van de ervaring opgedaan met de IRT-PAP test kan in een later stadium overwogen worden om over te gaan op een IRT-DNA-protocol. Voorwaarde hiervoor is dat het multimutatiepanel aangepast wordt aan de etnisch en raciaal verschillende

bevolkingsgroepen in Nederland, en dat deskundige genetische counseling kan worden aangeboden aan ouders van CF dragers (1 mutatie).

Bij pasgeborenen met 2 mutaties (behorend tot het 25 mutatieconsensus CF-screenpanel) kan direct de diagnose CF worden gesteld.

Pasgeborenen met een verhoogd IRT maar 0 mutaties kunnen als screennegatief worden beschouwd en behoeven niet verder onderzocht te worden door middel van een tweede IRT en/of zweettest. Hierbij wordt het risico geaccepteerd van een foutnegatieve diagnose in deze groep (in Nederland gemiddeld 1 patiënt per jaar), maar wordt bij circa 100 ouderparen onnodige emotionele stress over een potentiële CF diagnose voorkomen.

## Referenties

- Barben J, Amman RA, Metlagel A, Schoeni MH, Swiss Paediatric Respiratory Research Group. Conductivity determined by a new sweat analyzer compared with chloride concentrations for the diagnosis of cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2005; 146: 183-188.
- Brouard J, Laurans M, Arion A, et al. Le dépistage néonatal de la mucoviscidose: pour quels bénéfices? *Arch Pediatr* 2005; 12: 643-645.
- Comeau AM, Parad RB, Dorkin HL, et al. Population-based newborn screening for genetic disorders when multiple mutation DNA testing is incorporated: a cystic fibrosis newborn screening model demonstrating increased sensitivity but more carrier detections. *Pediatrics* 2004;113:1573-1581.
- Gezondheidsraad. Neonatale screening. Den Haag: Gezondheidsraad, 2005; publicatie nr 2005/11.
- Grosse SD, Boyle CA, Botkin JR et al. Newborn screening for cystic fibrosis: evaluation of benefits and risks and recommendations for state newborn screening programs. *MMWR Recomm Rep* 2004; 53 (RR-13): 1-36.
- Lee DS, Rosenberg MA, Peterson A, Makhholm L, Hoffman G, Laessig RH, Farrell PM. Analysis of the costs of diagnosing cystic fibrosis with a newborn screening program. *J Pediatr*. 2003;142:617-623.
- Lezana JL, Vargas MH, Karam-Bechara J, Aldana RS, Furuya ME. Sweat conductivity and chloride titration for cystic fibrosis diagnosis in 3834 subjects. *J Cyst Fibros*. 2003; 2:1-7.
- Massie J, Curnow L, Tzanakos N, Francis I, Robertson CF. Markedly elevated immunoreactive trypsinogen levels in the absence of cystic fibrosis gene mutations is not an indication for further testing. *Arch Dis Child* 2006; 91: 222-225.
- Munck A, Sahler C, Briard M et al. Mucoviscidose: organisation du dépistage néonatal français, premier résultats enregistrés. *Arch Pediatr* 2005; 12: 646-649.
- Narzi L, Lucarelli M, Lelli A, et al. Comparison of two different protocols of neonatal screening for cystic fibrosis. *Clin Genet* 2002; 62: 245-249.
- Pollitt RJ, Dalton A, Evans S, Hughes HN, Curtis D. Neonatal screening for cystic fibrosis in the Trent region (UK): two-stage immunoreactive trypsin screening compared with a three-stage protocol with DNA analysis as an intermediate step. *J Med Screen* 1997;4:23-8.
- Richards CS, Bradley LA, Amos J et al. Standards and guidelines for CFTR mutation testing. *Genet Med* 2002; 4: 379-391.
- Rock MJ, Hoffman G, Laessig RH, Kopish GJ, Litsheim TJ, Farrell PM. Newborn screening for cystic fibrosis in Wisconsin: nine years' experience with routine trypsinogen/DNA testing. *J Pediatr* 2005; 147: S73-S77.

- Rosenberg MA, Farrell PM. Assessing the cost of cystic fibrosis diagnosis and treatment. *J Pediatr* 2005; 147: S101-S105.
- Sarles J, Berthezene P, Le Louarn C, Somma C, Perini JM, Catheline M, et al. Combining immunoreactive trypsinogen and pancreatitis-associated protein assays, a method of newborn screening for cystic fibrosis that avoids DNA analysis. *J Pediatr* 2005;147:302-305.
- Sims EJ, Mugford M, Clark A, Aitken D, McCormick J, Mehta G, Mehta A. Economic implications of newborn screening for cystic fibrosis: a cost of illness retrospective cohort study. *Lancet* 2007; 369: 1187-95
- Sliker MG, Uiterwaal CSPM, Sinaasappel M, Heijerman HGM, van der Laag J, van der Ent CK. Birth prevalence and survival in cystic fibrosis. A national cohort study in the Netherlands. *Chest* 2005; 128: 2309-2315.
- Sontag MK, Hammond KB, Zielenski J, Wagener JS, Accurso FJ. Two-tiered immunoreactive trypsinogen-based newborn screening for cystic fibrosis in Colorado: screening efficacy and diagnostic outcomes. *J Pediatr* 2005; 147: S83-S88.
- Van den Akker-van Marle ME, Dankert HM, Verkerk PH, Dankert-Roelse JE. Cost-effectiveness of 4 neonatal screening strategies for cystic fibrosis. *Pediatrics* 2006; 118: 896-905

## 2.3 Welke klinische verschijnselen moeten doen denken aan de diagnose CF?

### Inleiding

Er is geen literatuur gevonden waarbij de klinische presentatie verschijnselen van CF als uitgangspunt centraal staan. Daarom is gezocht naar publicaties uitgaande van de mutatie uitkomsten.

### Samenvatting van de literatuur

De belangrijkste symptomen van CF bestaan uit (Rosenstein 1998):

- Recidiverende lage luchtweg infecties
- Pansinusitis of neuspoliepen bij patiënten zonder astma
- Failure to thrive
- Steatorroe
- Slijmimpactie in de appendix
- Meconiumileus
- Distaal-intestinaal-obstructiesyndroom (DIOS)
- Rectumprolaps
- Recidiverende pancreatitis
- Hyponatriëmie
- Trommelstokvingers
- Azoöspermie / infertiliteit
- Neonatale cholestase
- Portale hypertensie

Het eerste symptoom in de neonatale periode dat aan de diagnose CF moet doen denken is de meconiumileus (Rescorla 1998), al dan niet gecompliceerd door een dunnedarmatresie of een meconiumperitonitis. Bij uitzondering kan CF zich manifesteren door cholestatiche icterus gecompliceerd door een hemorrhagische diathese.

Naast deze bekende symptomen is er de laatste jaren aandacht besteed aan de single organ CFTR dysfunctie. In een groep van 112 patiënten met idiopatische pancreatitis werd in 43% een CFTR-mutatie of een 5T variant aangetroffen tegen 22 % in de controlegroep.

Tot de single organ presentatie behoort ook de CBAVD welke beschreven is bij de R117H mutatie tegen een 7T achtergrond. Bij patiënten met een chronische sinusitis is het percentage dragers voor een CFTR-mutatie 3 maal verhoogd. Bij veel van de patiënten met een Cl gehalte in de zweetest tussen 40 en 60 mmol/l komen klachten voor van wheezing, hoesten, recidiverende bronchitis en pneumonie waarbij in 30% een CFTR-mutatie kon worden vastgesteld.

In een studie naar CF met presentatie op oudere leeftijd (>18 jaar) was het chloride gehalte in het zweet gemiddeld 75 mmol/l (25% lager dan bij kinderen) en werd bij 4% pancreatitis als eerste symptoom, diabetes mellitus in 9% en steriliteit in 26% gevonden. Longklachten deden zich in 39 % voor en maagdarm klachten in 22%. De zweetest was diagnostisch in 65% en mutatiescreening in 33%, totaal slechts in 67%! De resterende diagnoses werden met behulp van de nasal potential difference (NPD) gesteld. Hieruit kan geconcludeerd worden dat de symptomen zeer variabel zijn en dat de presentatie sterk afwijkt van die op de kinderleeftijd. De gebruikelijke testen schieten daarom tekort waardoor een combinatie van diagnostisch onderzoek is vereist. Om deze reden is er een diagnostisch algoritme opgesteld om met name de atypische presentaties te kunnen opsporen.

### Conclusies

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Niveau 2</b> | De symptomen bij diagnose van de volwassen CF-patiënten wijken veelal af van die bij kinderen. Bij volwassenen staan de pulmonale symptomen op de voorgrond terwijl kinderen zich zowel met pulmonale als gastrointestinale symptomen presenteren.<br><br>B <i>Marshall 2005; Gan 1995</i> |
| <b>Niveau 2</b> | Het is aannemelijk dat atypische vormen van CF met de huidige criteria voor de diagnostiek worden gemist.<br><br>B <i>Desmarquest 2000; Gilljam 2004</i>   |
| <b>Niveau 4</b> | Het gebruik van het diagnostisch algoritme kan van nut zijn bij het in kaart brengen van de prevalentie van CF-gerelateerde symptomen.<br><br>D <i>De Boeck 2005</i>   |

### Overige overwegingen

Er bestaat geen gecontroleerd epidemiologisch overzicht van de presentatie vormen van typische en atypische vormen van CF. Wel is er een jaarlijkse data verzameling van centra in de USA welke op de website van de CFF-USA ([www.cff.org](http://www.cff.org)) wordt gepubliceerd.

## Aanbeveling

De volgende klinische verschijnselen kunnen een aanwijzing zijn voor diagnose CF:

- Recidiverende lageluchtweginfecties
- Pansinusitis of neuspoliepen bij patiënten zonder astma
- Failure to thrive
- Steatorroe
- Slijmimpactie in de appendix
- Meconiumileus
- Distaal-intestinaal-obstructiesyndroom (DIOS)
- Rectumprolaps
- Recidiverende pancreatitis
- Hyponatriëmie
- Trommelstokvingers
- Azoöspermie / infertiliteit
- Neonatale cholestase
- Portale hypertensie

## Referenties

- De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor CJ, Cuppens H, Dodge JA, Sinaasappel M. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax*. 2006;61:627-35.
- Desmarquest P, Felddmann D, Tamalat A, Boule M, Fauroux B, Tournier G, Clement A. Genotype analysis and phenotypic manifestations of children with intermediate sweat chloride test results. *Chest*. 2000;118:1591-7.
- Gan KH, Geus WP, Bakker W, Lamers CB, Heijerman HG. Genetic and clinical features of patients with cystic fibrosis diagnosed after the age of 16 years. *Thorax* 1995; 50: 1301-1304.
- Gilljam M, Ellis L, Corey M, Zielenski J, Durie PR, Tullis DE. Clinical manifestations of cystic fibrosis among patients with diagnosis in adulthood. *Chest* 2004;126:1215-24
- Marshall BC. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry Annual data report 2004. [www.cff.org](http://www.cff.org). 2005.
- Rescorla FJ. Meconium ileus. In *Pediatric Surgery, Vol II, Chapter 75*, Mosby 1998:1814-9.

## 2.4 Wat is de meest geschikte diagnostische methode bij een patiënt met klinische verdenking van CF?

### Inleiding

Het diagnosticeren van het CF ziektebeeld kan in twee verschillende situaties plaatsvinden: de patiënt vertoont CF symptomen, of is asymptomatisch maar wordt verdacht van CF of CF dragerschap, bijv. op grond van neonatale screening, prenatale diagnostiek (ouders zijn beiden drager), of dragerschapsonderzoek bij familieleden van CF dragers/patiënten (De Boeck 2006).

### *Het aantonen van CF in symptomatische patiënten*

#### *Klassieke zweettest*

Tot vrij recent werd bij een klinisch vermoeden van CF de kwantitatieve bepaling van chloride en natrium in zweet als eerste onderzoek aangevraagd. Bij CF-patiënten is de

chlorideterugresorptie in de zweetafvoerbuis verminderd (Quinton 1983). De chlorideconcentratie van het zweet is daardoor verhoogd. Om de elektroneutraliteit in zweet te waarborgen volgt natrium de chlorideconcentratie.

Wanneer de natriumterugresorptie om andere redenen gestoord is, kan de zweettest uitslag eveneens verhoogd zijn hetgeen ten onrechte CF kan doen vermoeden. Deze situatie kan zich voordoen bij dysplasieën van de huid, bij stapelingsziekten en bij endocriene afwijkingen die het natriumtransport beïnvloeden, zoals hypocorticisme, hypoaldosteronisme en het adrenogonaal syndroom. Patiënten met anorexie geven ook vaak een verhoogde zweettestuitslag.

De kwantitatieve zweettest is pas enkele weken na de geboorte van een à-terme kind betrouwbaar. Te vroeg testen heeft als nadeel dat er vaak onvoldoende zweetproductie optreedt. Prematuur geboren baby's verliezen veel zout in de urine en via de darm, maar ook via zweet. Dit is ook de reden dat resultaten van de zweettest bij jonge zuigelingen zeer zorgvuldig geïnterpreteerd moeten worden. De kwantitatieve kan uitgevoerd worden bij kinderen vanaf de leeftijd van 1 week en/of gewicht groter dan 3 kg, waarbij er geen sprake is van dehydratie, eczeem, systemische ziekte of oedeem.

Bij de kwantitatieve zweettest wordt in een hoeveelheid zweet (gewenst zweetsecretie snelheid voor de verzameltijd:  $> 1,0 \text{ g}/(\text{m}^2 \times \text{min})$ ) de concentratie  $\text{Cl}^-$  en  $\text{Na}^+$  bepaald volgens gestandaardiseerde methoden (NCCLS 2000, Green 2007). De zweettest is positief indien  $\text{Cl}^-$  en  $\text{Na}^+ > 60 \text{ mmol/l}$  bedragen en de  $\text{Cl}^-/\text{Na}^+$ -ratio  $> 1$  is (Veeze 1996). Bij concentraties  $\text{Cl}^-$  tussen 30 en 60 mmol/l en klinische kenmerken, dient CF vervolgonderzoek overwogen te worden. Bij de kwalitatieve test wordt meestal slechts één van deze elektrolyten, de osmolaliteit of de geleidbaarheid in het zweet bepaald of  $\text{Cl}^-$  rechtstreeks aan de huid gemeten via een Cl-elektrode (LeGrys 1996).

Bij een foutpositieve zweettestuitslag is het  $\text{Na}^+$  hoger dan het  $\text{Cl}^-$ . Fout-negatieve zweettestresultaten kunnen bij milde vormen van CF voorkomen. Bij gezonde volwassenen is de zoutconcentratie in het zweet hoger dan bij kinderen. Bij het ouder worden neemt het natrium in sterkere mate toe dan het chloride (NCCLS 1994, Kirk 1992). Betrouwbare normaalwaarden voor volwassenen zijn in de literatuur niet beschikbaar.

Een door Europese deskundigen ontwikkeld diagnostisch algoritme voor CF op basis van de zweettest, vervolgonderzoek met DNA-mutatieanalyse, en (in het geval van 0-1 CFTR-mutatie) bioelectrische metingen van CFTR functie in de neus (nasal potential difference, NPD) of in rectum bipten (intestinal current measurements, ICM) is recent beschikbaar gekomen (De Boeck 2006; zie Appendix A). Door deze European CF Diagnostic Working Group is ook een alternatief diagnostisch algoritme uitgewerkt (De Boeck 2006; zie Appendix B) dat start met een DNA-test en wordt aanbevolen bij pasgeborenen met CF symptomen (bijv. meconiumileus), als een tweede stap in een neonataal screeningsprotocol, of bij een late verdenking op CF omdat op hogere leeftijd ( $> 15$  jaar) de zweettest minder betrouwbaar is (NCCLS 1994, Kirk 1992, De Boeck 2006). Beide algoritmes sluiten aan bij de praktijk van de Nederlandse CF centra.

#### *DNA- onderzoek*

CF-mutatietesten, inclusief volledige screening van het gen, worden uitgevoerd in 3 DNA-diagnostiek-laboratoria van de Klinisch Genetische Centra in Groningen, Amsterdam (Vumc) en Rotterdam (ErasmusMC). Daarnaast worden, in samenwerking met een van deze

Klinische Genetische laboratoria, testen met een Nederlands of Amerikaans panel van 36 of 25 mutaties verricht in laboratoria van een aantal andere grote ziekenhuizen in Nederland. In het CFTR-gen zijn inmiddels ruim 1500 mutaties bekend. De meest voorkomende mutatie, F508del, wordt aangetroffen in 70% van alle CF-allelen en in 90% van alle CF-patiënten. Alle andere mutaties komen voor bij ten hoogste enkele procenten van de bevolking, of sporadisch binnen afzonderlijke families, in combinatie met frequentere mutaties op het tweede allel.

CF-mutatieonderzoek gebruikt daarom als eerste test een panel van de meest voorkomende mutaties binnen een bepaalde bevolkingsgroep. Ook bij 0 of 1 mutatie dient vervolgonderzoek te worden verricht, te beginnen met een zweettest. Bij een “borderline” uitslag (30-60 mmol/l Cl-) voorziet het algoritme in diverse aanvullende testen, zoals complete mutatiescanning en functionele testen van het CFTR chloride-kanaal in de neus of in rectumbiopsies (NPD, ICM; Veeze 1994, Schuler 2004, De Boeck 2006).

### Conclusie

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>Niveau 3</b> | <p>Bij presentatie van CF op de volwassen leeftijd of direct na de geboorte kan de zweettest negatief zijn.</p> <p><i>C</i>     <i>Veeze 1994</i></p> <p><i>D</i>     <i>NCCLS 1994; Kirk 1992; De Boeck 2006</i></p> |
|-----------------|---|

### Overige overwegingen

#### *DNA-mutatiepanel*

De grote heterogeniteit van CF-mutaties betekent, dat er bij klinische verdenking, zeker tezamen met een borderline zweettest en slechts 1 of geen vastgestelde mutatie, nagegaan moet worden welke vervolgdagnostiek nodig is. Bekendheid met het gebruikte mutatiepanel en gegevens over de etnische afkomst van de patiënt zijn van belang.

Het Amerikaanse ACOG panel is voor Nederland minder relevant, omdat in de USA een andere mix van Kaukasische CF-mutaties voorkomt. Dat beperkt tevens de waarde van berekeningen over detectiekansen met dat panel, toegepast op Nederland. Veel aandacht krijgt momenteel de uitbreiding van het NL-CF-mutatiepanel met mutaties uit de grote en heterogene Turkse bevolking, en waar mogelijk uit andere voor Nederland relevante etnische groepen. Bij een complete mutatiescanning behoort ook de identificatie van relatief grote deleties van het CFTR-gen (MLPA onderzoek).

#### *Functionele testen van het CFTR-chloridekanaal*

Indien noch de kwantitatieve zweettest noch uitgebreide CFTR mutatieanalyse CF hebben kunnen bevestigen ondanks een sterk klinisch vermoeden kan aanvullend onderzoek geschieden zoals nasal potential difference (NPD) of intestinal current measurements (ICM) in daartoe gespecialiseerde academische centra. Deze bioelectrische metingen zijn voornamelijk binnen Nederland alleen in Rotterdam (Erasmus MC–Sophia Kinderziekenhuis) beschikbaar.

Bij ICM worden rectumzuigbiopsies afgenomen, die *ex vivo* bioelektrisch in een perfusie kamer (“Ussing kamer”) worden onderzocht op de aanwezigheid van CFTR-afhankelijk en CFTR-onafhankelijk, transepitheliaal chloridetransport. Afname van het zuigbiopt is niet



pijnlijk en duurt slechts enkele minuten. Deze methode heeft een hoge sensitiviteit en specificiteit (Veeze 1994).

De NPD is een *in vivo* test die ongeveer een half uur in beslag neemt en waarbij met een katheter het neusslijmvlies wordt geperfundeed. Uit de gemeten potentiaalveranderingen kan een gestoord natrium en/of chloridetransport worden afgeleid (Schuler 2004). Een subcutane referentie-elektrode (klein vleugelnaldje) is noodzakelijk. Bij verkoudheid is uitvoering van het onderzoek niet zinvol.

Aanbevolen wordt om NPD en ICM onderzoek aansluitend bij dezelfde patiënt uit te voeren, om zo een volledig inzicht te verkrijgen in de CF status van deze twee verschillende, CF-relevante epitheelweefsels.

## Aanbevelingen

Bij klinische verdenking van CF volgt de werkgroep de Europese diagnose-algoritmen van de Diagnostic Working Group (De Boeck 2006).

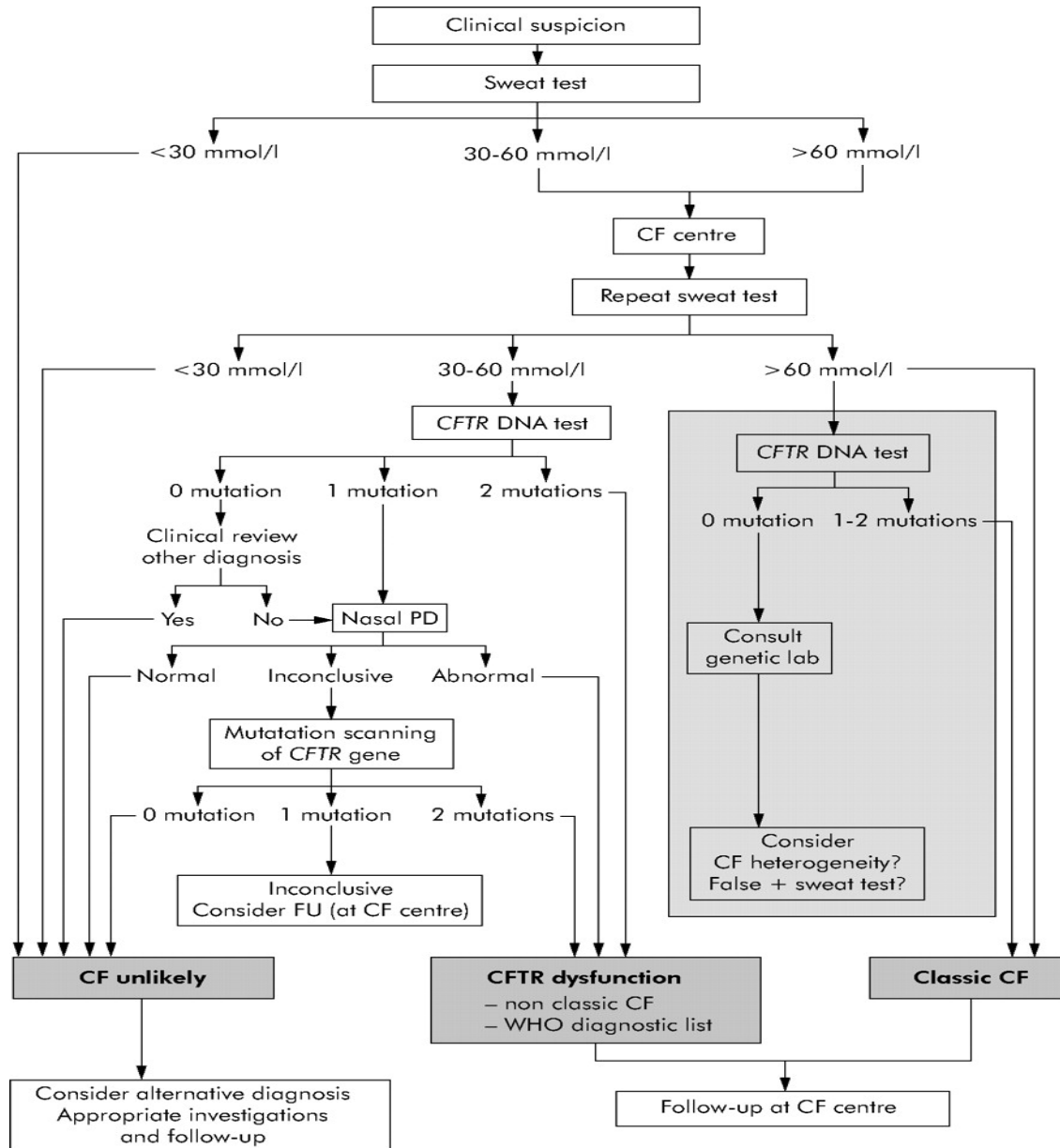
Bij klinische verdenking van CF bij een pasgeborene en bij volwassenen dient als eerste een DNA-test te worden uitgevoerd met behulp van een op de Nederlandse bevolking afgestemd CF-mutatiepanel.

## Referenties

- De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax* 2006;61:627-35.
- Document NCCLS C34-A2. Sweat testing: sample collection and quantitative analysis; approved guideline-second edition, 2000. (NCCLS, 771 E, Lancaster Ave., Villanova - Pn 10985, USA).
- Green A, Kirk J; Guidelines Development Group. Guidelines for the performance of the sweat test for the diagnosis of cystic fibrosis. *Ann Clin Biochem* 2007; 44: 25-34
- 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.
- LeGrys VA. Sweat testing for the diagnosis of cystic fibrosis: practical considerations. *J Pediatr* 1996; 129: 892-7.
- Massie J, Curnow L, Tzanakos N, Francis I, Robertson CF. Markedly elevated neonatal immunoreactive trypsinogen levels in the absence of cystic fibrosis gene mutations is not an indication for further testing. *Arch Dis Child*. 2006;91:222-5.
- Quinton PM, Bijman J. Higher bioelectric potentials due to decreased chloride absorption in the sweat glands of patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1983; 308: 1185-9.
- Schuler D, Sermet-Gaudelus I, Wilschanski M, Ballmann M, Dechaux M, Edelman A, Hug M, Leal T, Lebacq J, Lebecque P, Lenoir G, Stanke F, Wallemacq P, Tummeler B, Knowles MR. Basic protocol for transepithelial nasal potential difference measurements. *J Cyst Fibros*. 2004 ; Suppl 2:151-5. Review.
- 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: 461-6.
- Veeze HJ. Diagnostiek van kystische fibrose: bloed, zweet en rectumzuigbiopten. *Ned Tijdschr Kindergeneesk* 1996; 64: 197-202.

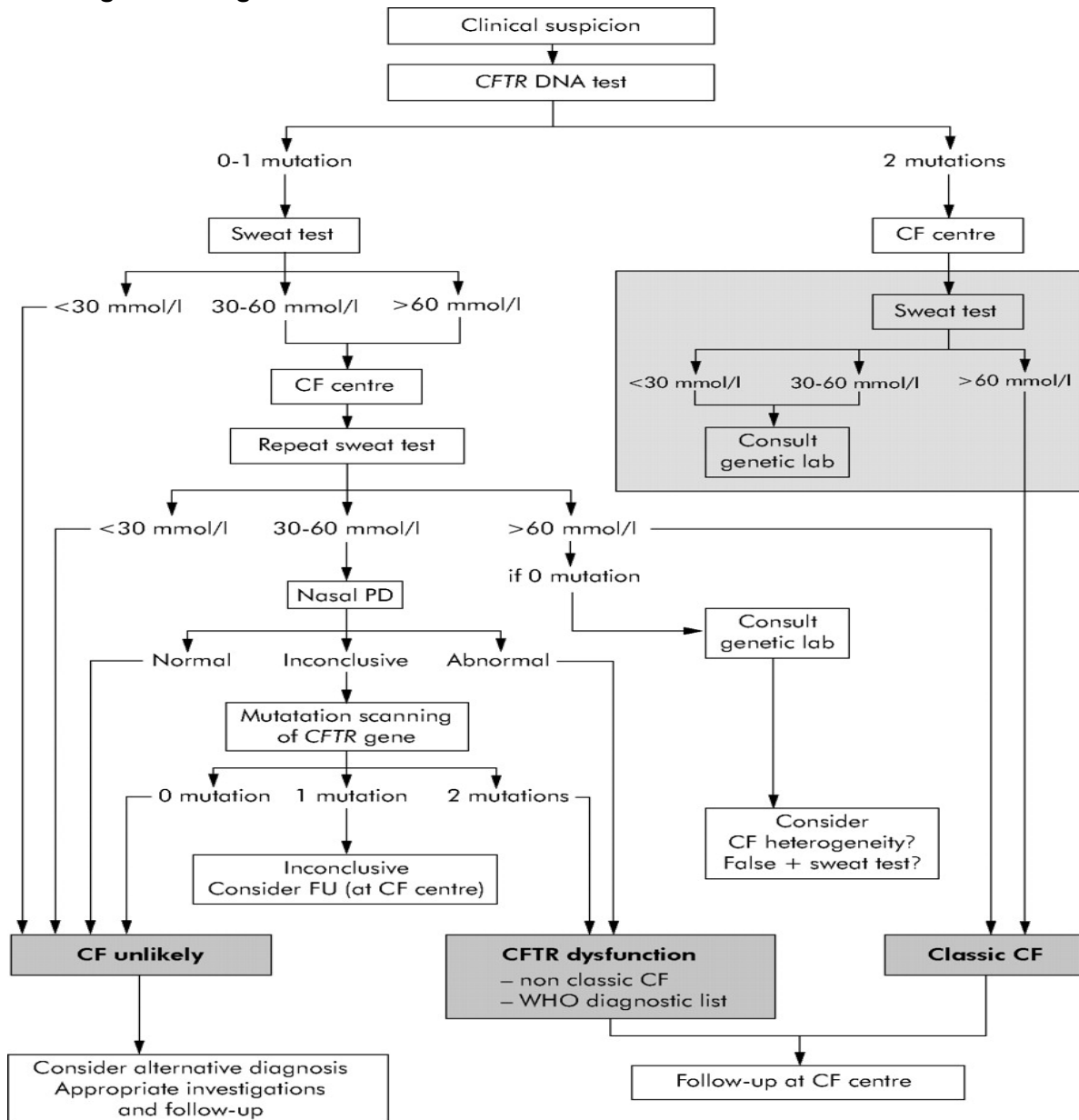
**Figuur 1: Algoritmen voor de diagnose van CF bij klinische verdenking (Consensus, European CF Diagnostic Working Group; De Boeck 2006)**

**A. Algoritme beginnend met de zweettest**



FU=follow-up  
Mmol/l = mmol/l Cl

## B. Algoritme beginnend met de DNA-test



FU=follow-up

Mmol/l = mmol/l Cl

## 2.5 Wat zijn de consequenties van genotypering van een patiënt met CF voor prognose en behandeling?

### Samenvatting van de literatuur

Het CFTR (CF transmembrane conductance regulator) gen op chromosoom 7 codeert voor een eiwit dat tot expressie komt in de apicale membraan van exocriene, epitheliale cellen. Dit eiwit is een door cAMP-geactiveerd chloridekanaal dat ook andere ionen kanalen, zoals het epitheliale natriumkanal (ENaC), kan reguleren. Mutaties in het in 1989 gekloneerde gen

leiden tot CF symptomen in de aangedane organen (Riordan 1989, Rommens 1989). CF is een autosomaal recessief erfelijke ziekte veroorzaakt door 2 ziekte-veroorzakende mutaties op zowel het vaderlijk als het moederlijk allel. Alle types van mutatie komen voor (missense, frameshift, nonsense, splice, grote en kleine (in-frame) deleties of inserties en zijn verspreid over het gehele 250 kb-lange gen.

De grote heterogeniteit van mutaties (er zijn er nu meer dan 1500 bekend), die voorkomen in homozygote vorm (twee dezelfde mutaties) of in combinatie (compound: twee verschillende CF-mutaties) kunnen slechts een deel van de klinische variabiliteit van de ziekte verklaren: er kunnen klinisch relevante verschillen optreden tussen siblings met een zelfde combinatie van mutaties (De Boeck 2006).

De klassieke of typische CF heeft tenminste één karakteristiek CF kenmerk en een zweetchloride boven 60 mmol/l. Kenmerken zijn chronische luchtweginfectie met *Pseudomonas aeruginosa*, brochiëctasieën, meconiumileus, exocriene pancreasinsufficiëntie, hypochloremische alkalose, en bilaterale afwezigheid van het vas deferens. De niet-klassieke, atypische of "milde" CF kent een normaal of licht verhoogd (30-60 mmol/l) zweet chloride gehalte, twee CF-mutaties en/of fysiologische dysfunctie van het chloridekanaal. Deze vorm van CF betreft of een multisysteemaandoening, of verschijnselen in een enkel orgaan, zoals optreden bij obstructieve azoöspermie, chronische pancreatitis, bronchopulmonaire aspergillosis, brochiëctasieën, panbronchiolitis, scleroserende cholangitis, of neonatale hypertrypsinogenemie.

Onder de afstammelingen van Noord Europese populaties treedt de F508del mutatie sterk op de voorgrond. In meer dan 90% van de CF-patiënten is op één van de allelen deze mutatie aangetroffen, in meer dan 60% van alle gevallen is de mutatie homozygoot aanwezig (<http://genet.sickkids.on.ca/cftr/table> 1).

Men heeft geprobeerd de ernst van het klinische beeld te correleren met het functionele defect in het CFTR kanaal, veroorzaakt door een bepaalde mutatie (Gan 1995, McKone 2003, Drumm 2005). Zo heeft men de mutaties ingedeeld in zes mogelijk verstoorde fysiologische stappen (Zielenski 2000).

Klasse I: Defect in de eiwitsynthese

G542X, 711+1G →T, 1609delCA, R1162X, 1717-8G→A, W1282X, 1782delA, Q890X, 1898+3A→G, CFTRdele19, 936delTA

Klasse II: Defect in processing en trafficking van het CFTR-eiwit

F508del, N1303K, I507del, R1066C

Klasse III: Defect in de regulatie van het CFTR-eiwit

D1270N, G551D

Klasse IV: Verstoorde geleidbaarheid van het CFTR-chloridekanaal

L206W, R334W, R117H, R347H, D836Y, P205S.

Klasse V: Partiële defecten in synthese of processing en trafficking van CFTR

2789+5G→A, 1811+1.6kbA→G, 3849+10kbC→T, 3272+26G→A

Klasse V: Gereduceerde stabiliteit van het CFTR-eiwit, A455E.

De klasse I t/m III mutaties vertonen de hoogste mortaliteit, en klassen I en II de grootste longproblemen en pancreasinsufficiëntie vanaf de geboorte (Zielenski 2000, De Gracia 2005)).

Zoals al eerder vermeld blijken er grote verschillen in klinische symptomen te zijn tussen siblings met eenzelfde combinatie van mutaties. De laatste jaren is er dan ook grote terughoudendheid om het CF-mutatiegenotype te gebruiken als klinische voorspeller. In plaats daarvan gebruikt men liever de klinische parameters van de eerste levensjaren. Echter, identificatie van de mutatieklasse is wel van groot belang voor het selecteren van de juiste therapie, in het geval deze mutatieklasse-specifiek is (Kerem 2006).

Verschillende omgevingsfactoren zijn een mogelijke verklaring voor deze variabiliteit. Echter, tweeling- en sibling-studies hebben ook polymorfismen of mutaties in modifier genes aangetoond als bijdragende factoren (Cutting 2005). Deze worden intensief onderzocht, ook omdat ze een weg naar therapeutische interventie kunnen wijzen. Kandidaat genen voor een modifierende rol van het CF fenotype worden o.a. gezocht in het immuunsysteem en in een celgroei-regulerende factor (transforming growth factor beta 1) (Knowles 2006).

Genotype-fenotype gegevens zijn in specifieke situaties wel relevant voor prognose en beleid. Een goed voorbeeld daarvan is de polythymidinesequentie in de mRNA splice acceptor site voor exon 9 van het CFTR-gen. Hiervan zijn drie lengte varianten bekend (5T, 7T en 9T) (De Gracia 2005). Een 5T poly-T samen met de R117H mutatie geeft een klinisch CF beeld zonder pancreasinsufficiëntie. R117H gecombineerd met een 7T is veelal geassocieerd met een atypische presentatie zoals CBAVD (congenitale afwezigheid van het vas deferens met als gevolg azoöspermie) (Chu 1993). De combinatie van R117H met 9T of heterozygotie (dragerschap) van 5T of R117H leidt echter niet tot CF. Uit dit voorbeeld blijkt dat een juiste interpretatie van mutatiegegevens van een goede interactie tussen kliniek en DNA-diagnostiek afhankelijk is (Zielenski 1995).

### Conclusies

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>Niveau 3</b> | <p>Van een aantal CFTR-mutaties is het effect op de biosynthese van het CFTR-eiwit bekend. Klasse I,II en III mutaties hebben de slechtste prognose en overleving, echter grote variaties tussen siblings met een zelfde genotype maken klinische parameters geschikter voor het bepalen van de prognose dan het mutatie-genotype.</p> <p>C      <i>Zielinski 2000; De Gracia 2005; Gan 1995; McKone 2003</i></p> |
|-----------------|---|

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>Niveau 3</b> | <p>De fenotypische verschillen tussen patiënten met een zelfde CFTR-genotype berusten deels op polymorfismen in modifier genes.</p> <p>C      <i>Drumm 2005</i></p> |
|-----------------|---|

### Overige overwegingen

Genotypering is niet alleen essentieel voor de diagnose van de patiënt, maar ook voor toekomstig onderzoek in een volgende zwangerschap van de ouders, voor dragerschapsonderzoek bij siblings, voor diagnostiek bij een sibling met CF symptomen, en voor dragerschapsonderzoek van de familieleden van de beide ouders.

## Aanbevelingen

Terughoudendheid is geboden om het CF-genotype te gebruiken voor het bepalen van de prognose, omdat er sprake is van grote inter-individuele variatie binnen de diverse genotypen. Mogelijk dat bepaling van het CF-genotype in de toekomst van belang wordt gezien de ontwikkeling van nieuwe farmacologische en genterapeutische behandelingsmethoden van CF, gericht op herstel van de CFTR-functie.

## Referenties

- Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. Science 1989 ;245:1066-73. Erratum in: Science 1989;245:1437.
- Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Melmer G, Dean M. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. Science. 1989;245:1059-65.
- De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. Thorax 2006;61:627-35.
- <http://genet.sickkids.on.ca/cfr/Table1.html>
- Zielenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. Respiration 2000; 67:117-33
- Gracia de J, F Mata, A Alvarez, T Casals, S Gatner, M Vendrell, D de la Rosa, L Guarner, E Hermosilla Genotype-phenotype correlation for pulmonary function in cystic fibrosis. Thorax 2005; 60: 558-563.
- Cutting GR. Modifier genetics: cystic fibrosis. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2005; 6: 237-60.
- Knowles MR. Gene modifiers of lung disease. Curr Opin Pulm Med 2006; 12:416-21.
- Chu CS, Trapnell BC, Curristin S, Cutting GR, Crystal RG. Genetic basis of variable exon 9 skipping in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mRNA. Nat Genet. 1993; 3:151-6.
- Zielenski J, Tsui LC. Cystic fibrosis: genotypic and phenotypic variations. Annu Rev Genet. 1995; 29:777-807.
- Kerem E. Mutation specific therapy in CF. Paediatr Respir Rev. 2006; 7 Suppl 1: S166-9
- Drumm ML, Konstan MW, Schluchter MD, Handler A, Pace R, Zou F; Gene Modifier Study Group. N Engl J Med. 2005;353:1443-53.
- Gan KH, Veeze HJ, van den Ouweland AM, Halley DJ, Scheffer H, van der Hout A.
- A cystic fibrosis mutation associated with mild lung disease. N Engl J Med. 1995 Jul 13;333(2):95-9.
- McKone EF, Emerson SS, Edwards KL, Aitken ML. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. Lancet. 2003;361:1671-6.

## HOOFDSTUK 3. TRACTUS RESPIRATORIUS

### 3.1 Wat is de beste medicamenteuze therapie bij chronische rinosinusitis / polyposis nasi?

#### Inleiding

Als gevolg van de toegenomen levensverwachting van patiënten met CF is er in de behandeling meer aandacht voor verbetering van de kwaliteit van leven. Chronische rinosinusitis (CRS) en nasale polyposis (NP) zijn een uiting van chronische inflammatie/infectie van de sinonasale mucosa en komen frequent voor bij patiënten met CF. CRS en NP hebben een negatieve invloed op de kwaliteit van leven (Gliklich 1995). Daarom is de behandeling van deze aandoeningen is een belangrijk onderdeel van de totale zorg. De initiële therapie van CRS/NP is medicamenteus.

#### Samenvatting van de literatuur

Medicamenteuze therapie is onder te verdelen in de behandeling van CRS/NP en ondersteunende therapie rondom neusbijholteoperaties. Meta-analyses en systematische reviews werden niet gevonden. In de literatuur wordt melding gemaakt van de toepassing van diverse medicamenten (topicale en systemische steroïden, topicale en systemische antibiotica, nasale lavage met zoutoplossing, antihistaminica en mucolytica). Klinische trials waarin de effectiviteit van medicamenteuze therapie wordt geëvalueerd zijn schaars. Behandeling geschiedt voornamelijk op empirische gronden.

#### *Corticosteroïden*

Systemische steroïden waren ineffectief bij een serie van 10 patiënten met massale polyposis nasi (Brihaye 1997). Topicale corticosteroïden worden bij patiënten met NP op grote schaal toegediend. In een RCT van Hadfield (2000) bij 46 CF patiënten met neuspoliepen, werd het effect van topicale steroïden in druppelvorm (betamethason 2 dd 50 microgram gedurende 6 weken) vergeleken met dat van placebo. De studie kende een groot aantal uitvallers (n=24). Er werd een significante reductie in poliepgrootte vastgesteld. Er was geen verlichting van symptomen (Hadfield 2000). Er zijn geen studies naar de effectiviteit van topicale steroïden in de vorm van spray of poeder. Evenmin zijn er studies naar de effectiviteit van topicale steroïden bij patiënten met CRS zonder neuspoliepen.

#### *Antibiotica*

De meest voorkomende indicaties voor systemische antibiotica zijn acute en chronische rinosinusitis. Ook worden antibiotica toegediend rondom bijholteoperaties. Er is voor geen van bovengenoemde indicaties een studie gevonden naar de effectiviteit. Ook optimale dosering en duur van de antibiotische behandeling zijn niet bekend. In verband met het falen van het normale mucociliaire klaringsmechanisme bij CF zijn er volgens sommige auteurs argumenten voor laagdrempelige en langdurige behandeling (10 dagen -6 weken) (Gysin 2000, Henriksson 2002). Er zijn geen studies naar de effectiviteit van onderhoudsbehandeling/ profylaxe voor CRS/NP. Bij het maken van een keuze voor een antibioticum dient in ieder geval rekening gehouden te worden met de meest voorkomende pathogene microorganismen: *P. aeruginosa* en penicillinase resistente *S. aureus*. In de

cohortstudie van Henriksson (2002) wordt een lage incidentie (39%) van neuspoliepen gerapporteerd.

Studies naar het effect van topicale antibiotica betreffen met name de irrigatie van de sinus maxillaris met aminoglycosiden in aansluiting op bijholtechirurgie. Studies naar druppelverneveling (analoog aan de behandeling van de lagere luchtwegen) zijn er niet. In een retrospectieve studie van Moss (1995) werd het effect van postoperatieve lavage van de sinus maxillaris met tobramycine bij een groep van 32 patiënten vergeleken met 19 historische controlepatiënten die geen lavage kregen. Er werd in de behandelde groep een lager percentage reïnterventies vastgesteld (Moss 1995). Davidson (1995) beschrijft een serie van 18 patiënten die na een routinematige bijholteoperatie voorafgaande aan een longtransplantatie werden behandeld met tobramycine lavage van de sinus maxillaris. Bij alle patiënten bleef het sputum vrij van pseudomonas. Zowel de duur van de antibiotische therapie als de follow-up worden niet vermeld (Davidson 1995).

#### *Nasale lavage*

Het spoelen van de neus wordt veel gepropageerd bij patiënten met CRS/NP met mucopurulente rinorroe of crustae en in aansluiting op neusbijholteoperaties. Mechanische evacuatie van ingedikte secreties zou secundaire infectie ervan kunnen voorkomen. De gebruikte vloeistoffen zijn fysiologisch zout, gebufferde hypertone zoutoplossing en Locke-Ringer oplossing. Gebufferde hypertone oplossing zou op basis van osmose het mucosale oppervlak hydreren en daardoor de mucusklaring verbeteren (Gysin 2000). Er zijn geen studies naar de effectiviteit van nasale lavage als enige variabele. Evenmin zijn er onderzoeken naar optimale frequentie, duur en toedieningswijze van de neusspoelingen. Brihaye (1997) propageert dagelijkse nasale lavage (1-3 dd).

#### *Overig*

In enkele overzichtsartikelen wordt gesteld dat mucolytica ineffectief zijn bij CRS/NP (Nishioka 1996, Brihaye 1997). Antihistaminica verhogen de viscositeit van de nasale secretie en zouden alleen moeten worden toegediend bij aangetoonde inhalatieallergie (Brihaye 1997).

In een retrospectieve case-control-studie werden 5 patiënten behandeld met postoperatieve nasale inhalatie van recombinant deoxyribonuclease (dornase- $\alpha$ ). Zij werden vergeleken met 20 controles (Raynor 2000). De uitkomstmaten waren longfunctie, totaal aantal operaties en bevindingen bij nasale endoscopie en beeldvorming (CT scan). Het totaal aantal operaties in de dornase- $\alpha$ -groep was minder (1.6 vs 3.2), echter de follow-upduur werd niet gegeven. Met betrekking tot de overige uitkomstmaten werd geen verschil vastgesteld tussen beide groepen.

De effectiviteit van gentherapie (introductie van CFTRcDNA in de sinus maxillaris m.b.v. een virale vector) werd onderzocht in een RCT (Wagner 2002). In deze studie werd bij 23 patiënten met een bilaterale sinus maxillaris antrostomie CFTRcDNA toegediend aan de ene zijde en placebo aan de contralaterale zijde. Uitkomstmaten waren recidief sinusitis, histologische verschillen in het ontstekingsbeeld en effectiviteit van de gentransfer. Er waren geen verschillen met betrekking tot de eerste twee uitkomstmaten. De effectiviteit van de gentransfer was onduidelijk.



## Conclusies

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Niveau 3</b> | Er zijn aanwijzingen dat nasale toediening van steroïden in druppelvorm leidt tot een reductie in poliep grootte.<br><br>B <i>Hadfield 2000</i>  |
| <b>Niveau 4</b> | Het is mogelijk dat nasale lavage met gebufferde hypertone zoutoplossing een verbetering geeft van de mucusklaring.<br><br>D <i>Gysin 2000</i>   |
| <b>Niveau 4</b> | Er zijn vooralsnog geen aanwijzingen voor de effectiviteit van antihistaminica, mucolytica, recombinant DNA-se en genterapie bij CRS/NP.<br><br>B <i>Wagner 2002</i><br>C <i>Raynor 2000</i><br>D <i>Nishioka 1996; Brihaye 1997</i> |

## Overige overwegingen

Het is bekend dat systemische steroïden effectief zijn bij de behandeling van NP in de algemene populatie (EPOS 2005). Er is slechts één studie waarin geen effect van orale steroïden is gevonden bij 10 CF-patiënten met massale NP (Brihaye 1997). Vooralsnog is er geen overtuigend bewijs dat poliepen als onderdeel van CF verschillen van die in de algemene populatie (Rowe Jones 1997). Een advies met betrekking tot het voorschrijven van systemische corticosteroïden voor de behandeling van NP bij CF-patiënten kan op basis van de literatuurgegevens niet worden gegeven. Wel dient bij de toediening van systemische corticosteroïden rekening gehouden te worden met bijwerkingen als immuunsuppressie, afname van botmineraaldichtheid en diabetogeniciteit.

Een belangrijke factor bij de toediening van nasale steroïden is de therapietrouw. Nasale steroïden in druppelvorm zijn aanzienlijk lastiger toe te dienen dan in sprayvorm. Dit zou de therapietrouw nadelig kunnen beïnvloeden. Eveneens zou de angst bij ouders voor bijwerkingen van steroïden een negatieve invloed op de compliantie kunnen hebben. Uitleg is dan vaak voldoende.

Langdurige (2-12 weken) systemische antibiotische behandeling lijkt effectief bij de behandeling van CRS in de algemene populatie (EPOS 2005). Over de effectiviteit van antibiotica in CF populaties met CRS is weinig bekend. Bij klachten van CRS en het objectief vaststellen van mucopurulente rinorroe of crustae, kan op rationele gronden een bijdrage van bacteriële infectie aan de inflammatie van de sinonasale mucosa worden vermoed. Een logische consequentie is om te trachten reductie van de bacteriële component te bewerkstelligen m.b.v. antibiotische therapie. Bij het maken van een keuze is het belangrijk de verwekker(s) te isoleren en het resistentiepatroon vast te stellen. Afname van een kweek uit de middelste neusgang (onder endoscopische controle) heeft een redelijke correlatie met de flora in de sinus maxillaris (EPOS 2005).

De effectiviteit van nasale lavage (met fysiologische of hypertone zoutoplossing) als enige variabele is onvoldoende onderzocht. De meeste studies in de algemene populatie leveren bewijs voor verlichting van symptomen en verbetering van het endoscopisch beeld bij

chronische rinosinusitis (EPOS 2005). M.b.t. de toniciteit is er toenemend bewijs voor hogere effectiviteit van hypertone vs. isotone zoutoplossing op de mucociliaire klaring zowel op sinonasaal als pulmonaal niveau (Talbot 1997, Wark 2005, Elkins 2006).

### Aanbevelingen

De eerste stap bij de behandeling van polyposis nasi bestaat uit de toediening van nasale steroïden, bij voorkeur in druppelvorm.

Bij symptomen van chronische rinosinusitis en endoscopisch vastgestelde mucopurulente rinorroe en/of korstvorming kunnen nasale lavage en (langdurige) systemische antibiotica worden gegeven.

Nasale lavage met gebufferde hypertone zoutoplossing heeft de voorkeur in verband met een waarschijnlijk potentieel effect op de mucusklaring.

### Referenties

- Brihaye P, Jorissen M, Clement PA. Chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis (mucoviscidosis). *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1997; 51(4):323-337.
- Davidson TM, Murphy C, Mitchell M, Smith C, Light M. Management of chronic sinusitis in cystic fibrosis. *Laryngoscope* 1995; 105(4 Pt 1):354-358.
- Elkins MR, Robinson M, Rose BR et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *New England J Med* 2006; 354:229-24
- European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyposis (EPOS). *Rhinol Suppl* 2005; 18: 1-87
- Gliklich RE, Metson R. The health impact of chronic rhinosinusitis in patients seeking otolaryngologic care. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 113(1): 104-9
- Gysin C, Alothman GA, Papsin BC. Sinonasal disease in cystic fibrosis: clinical characteristics, diagnosis, and management. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30(6):481-489.
- Hadfield PJ, Rowe-Jones JM, Mackay IS. A prospective treatment trial of nasal polyps in adults with cystic fibrosis. *Rhinology* 2000; 38(2):63-65.
- Henriksson G, Westrin KM, Karpati F, Wikstrom AC, Stierna P, Hjelte L. Nasal polyps in cystic fibrosis: clinical endoscopic study with nasal lavage fluid analysis. *Chest* 2002; 121(1):40-47.
- Moss RB, King VV. Management of sinusitis in cystic fibrosis by endoscopic surgery and serial antimicrobial lavage. Reduction in recurrence requiring surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121(5):566-572.
- Nishioka GJ, Cook PR. Paranasal sinus disease in patients with cystic fibrosis. *Otolaryngol Clin North Am* 1996; 29(1):193-205.
- Raynor EM, Butler A, Guill M, Bent JP, III. Nasally inhaled dornase alfa in the postoperative management of chronic sinusitis due to cystic fibrosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126(5):581-583.
- Rowe Jones JM, Shembekar M, Trendell-Smith N, Mackay IS. Polypoidal rhinosinusitis in cystic fibrosis: a clinical and histopathological study. *Clin Otolaryngol* 1997; 22: 167-171
- Talbot AR, Herr TM, Parsons DS. Mucociliary clearance and hypertonic saline solution. *Laryngoscope* 1997; 107 (4): 500-5003
- Wagner JA, Nepomuceno IB, Messner AH, Moran ML, Batson EP, Dimiceli S et al. A phase II, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial of tgAAVCF using maxillary sinus delivery in patients with cystic fibrosis with antrostomies. *Human Gene Therapy* 2002; 13(11):1349-1359.

- Wark PA, McDonald V, Jones AP. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2005; 3: CD001506.

### **3.2 Wat zijn de indicaties voor chirurgische interventie bij chronische rinosinusitis/polyposis nasi**

#### **Samenvatting van de literatuur**

De meeste publicaties betreffen retrospectieve cohortstudies. Er zijn twee prospectieve (niet gecontroleerde) trials (Nishioka 1995, Holzman 2004). De indicaties voor chirurgische interventie in de studies zijn: (1) symptomen als gevolg van chronische rinosinusitis/polyposis nasi die interfereren met de kwaliteit van leven, (2) recidiverende pulmonale exacerbaties en (3) voorgenomen longtransplantatie. Bij de eerste twee indicaties wordt de beslissing tot chirurgische behandeling voornamelijk genomen o.b.v. symptomen, gestaafd door bevindingen bij endoscopie en beeldvormend onderzoek (CT scan). Omdat alle patiënten met CF afwijkingen op de CT scan hebben, zijn de bevindingen op CT op zich geen indicatie voor chirurgie. In sommige centra wordt bijholtechirurgie routinematig verricht rondom longtransplantaties (Davidson 1995). Chirurgie bestaat in alle studies uit ESS ('endoscopische sinuschirurgie'). Hieronder wordt verstaan het verwijderen poliepen/pathologisch veranderd slijmvlies, het openen van het infundibulum ethmoidale, het maken van een antrostomie naar de middelste neusgang en een voorste en achterste ethmoïdectomie. De anatomische landmarks worden zoveel mogelijk gepreserveerd. Op indicatie wordt endonasale sphenoidectomie en/of sinus frontalis chirurgie verricht.

#### *Samenvattend zijn de uitkomsten:*

- de semikwantitatief gescoorde symptomen neusobstructie, reukstoornissen, hoofdpijn, rinorroe en inspanningstolerantie verbeteren aanzienlijk na functionele endoscopische sinuschirurgie (FESS) (Nishioka 1995, Gentile 1996, Rowe Jones 1996, Halvorsson 1998).
- er is een grote kans op terugval naar preoperatieve situatie en/of reïnterventie binnen 18 maanden na chirurgie (Rowe Jones 1996, Brihaye 1997, Halvorsson 1998).
- de kwantiteit (zowel voor wat betreft het absolute aantal als het aantal species) van pathogene microorganismen in het neusbijholtecomplex neemt bij een groot deel van de patiënten af in de eerste maanden postoperatief (Halvorsson 1998, Holzman 2004).
- in de meeste studies wordt geen effect van sinuschirurgie op de longfunctie gevonden (Madonna 1997, Rosbe 2001, Jarret 2004) met uitzondering van de studie van Halvorsson 1998.
- er is geen verschil in het gebruik van topicale en systemische steroïden vóór en na neusbijholteoperaties (Rosbe 2001).
- in vergelijking met het half jaar vóór de operatie (ESS) daalt het aantal opnamedagen voor pulmonale exacerbaties in het eerste half jaar na de operatie (Rosbe 2001).
- er is een lagere incidentie van tracheobronchitis/ pneumonie bij getransplanteerde patiënten bij wie na de neusbijholteoperatie een kwantitatief lagere 'bacteriële load' wordt vastgesteld (Holzman 2004).

## Conclusies

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Niveau 3</b> | Endoscopische sinuschirurgie (ESS) geeft een aanzienlijke verbetering van sinonasale klachten, echter er is een grote kans op recidief klachten en reïnterventie binnen 18 maanden.<br><br>C <i>Nishioka 1995; Gentile 1996; Rowe Jones 1996; Brihaye 1997; Halvorson 1998</i> |
| <b>Niveau 3</b> | Er is vooralsnog geen duidelijk effect van neusbijholtechirurgie op de longfunctie.<br><br>C <i>Madonna 1997; Rosbe 2001, Jarret 2004</i>  |
| <b>Niveau 3</b> | Mogelijk daalt het aantal ziekenhuisopnames in verband met pulmonale exacerbaties in de eerste 6 maanden na ESS.<br><br>C <i>Rosbe 2001</i>  |
| <b>Niveau 3</b> | De effectiviteit van het routinematig uitvoeren van neusbijholteoperaties rondom longtransplantaties staat nog onvoldoende vast.<br><br>C <i>Holzmann 2004</i>   |

## Overige overwegingen

Door de vele retrospectieve en niet gecontroleerde studies met verschillen in indicatiestelling, (kwantificatie van) uitkomstmaten, perioperatief beleid, moment van evaluatie van de resultaten en follow-upduur is het lastig uniforme criteria voor chirurgische interventie te geven. Met neusbijholtechirurgie wordt beoogd (1) het verbeteren van de drainage van de paranasale sinussen en (2) het faciliteren van de lokale behandeling. Het uiteindelijke doel is reductie van de morbiditeit secundair aan de sinonasale pathologie en daarmee het verbeteren van de kwaliteit van leven. Men dient zich te realiseren dat het onderliggend lijden chirurgisch niet wordt beïnvloed en dat daarmee de kans op een blijvend goed resultaat beperkt is. Daarentegen kan ook het tijdelijk optimaliseren van de kwaliteit van leven bij patiënten met een beperkte levensverwachting de moeite waard zijn. Tegenover de eventuele voordelen van chirurgische behandeling staan het narcoserisico en het risico op (ernstige) complicaties als gevolg van de operatie.

## Aanbevelingen

Indicaties voor chirurgische interventie voor chronische rinosinusitis / polyposis nasi (CRS/NP) zijn:

III. Symptomen van chronische rinosinusitis / polyposis nasi die in belangrijke mate interfereren met de kwaliteit van leven: neusobstructie (met als gevolg mondademhaling en verminderde slaapkwaliteit), anosmie/hyposmie, hoofd- en aangezichtspijn of rinorroe;

- en bij endoscopisch onderzoek aanwijzingen voor CRS/NP;
- en onvoldoende reactie op conservatieve therapie;

IV. Pulmonale exacerbaties wanneer een correlatie met sinuspathologie wordt vermoed o.b.v. simultaan aanwezige sinonasale symptomen;

- en waarbij geen duurzame verbetering wordt bereikt na intraveneuze antibiotische behandeling.

De werkgroep raadt het routinematig uitvoeren van neusbijholteoperaties rondom longtransplantatie op dit moment af.

## Referenties

- Brihaye P, Jorissen M, Clement PA. Chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis (mucoviscidosis). *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1997; 51(4):323-337.
- Davidson TM, Murphy C, Mitchell M, Smith C, Light M. Management of chronic sinusitis in cystic fibrosis. *Laryngoscope* 1995; 105(4 Pt 1):354-358.
- Gentile VG, Isaacson G. Patterns of sinusitis in cystic fibrosis. *Laryngoscope* 1996; 106(8):1005-1009.
- Halvorson DJ, Dupree JR, Porubsky ES. Management of chronic sinusitis in the adult cystic fibrosis patient. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998; 107(11 Pt 1):946-952.
- Holzmann D, Speich R, Kaufmann T, Laube I, Russi EW, Simmen D et al. Effects of sinus surgery in patients with cystic fibrosis after lung transplantation: a 10-year experience. *Transplantation* 2004; 77(1):134-136.
- Jarrett WA, Militsakh O, Anstad M, Manaligod J. Endoscopic sinus surgery in cystic fibrosis: effects on pulmonary function and ideal body weight. *Ear Nose Throat J* 2004; 83(2):118-121.
- Madonna D, Isaacson G, Rosenfeld RM, Panitch H. Effect of sinus surgery on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *Laryngoscope* 1997; 107(3):328-331.
- Nishioka GJ, Barbero GJ, Konig P, Parsons DS, Cook PR, Davis WE. Symptom outcome after functional endoscopic sinus surgery in patients with cystic fibrosis: a prospective study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 113(4):440-445.
- Rosbe KW, Jones DT, Rahbar R, Lahiri T, Auerbach AD. Endoscopic sinus surgery in cystic fibrosis: do patients benefit from surgery? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001; 61(2):113-119.
- Rowe-Jones JM, Mackay IS. Endoscopic sinus surgery in the treatment of cystic fibrosis with nasal polyposis. *Laryngoscope* 1996; 106(12 Pt 1):1540-1544.

### 3.3 Hoe wordt isolatie en identificatie van *Burkholderia cepacia* complex verricht?

#### Inleiding

*Burkholderia cepacia* complex is een groep bacteriën die regelmatig worden geïsoleerd bij CF-patiënten. Als bij een patiënt met CF een bacterie behorende tot het *B. cepacia* complex wordt geïsoleerd, heeft dat een aantal mogelijke consequenties: een snellere achteruitgang van de longfunctie en epidemische verspreiding van de bacterie naar andere CF-patiënten. De patiënten zullen streng worden gescheiden van andere CF-patiënten (segregatie) en dit heeft (naast de wetenschap van mogelijk een slechte prognose) psychosociale gevolgen. Het is om die reden dat een optimale methode moet worden toegepast om uit sputum/keelweek *B. cepacia* complex aan te kunnen tonen en dat de determinatie van deze

bacterie (die in de humane medische microbiologie zeldzaam is) onomstotelijk vast komt te staan.

### Samenvatting van de literatuur

Ten aanzien van de kweekmethode merkt Shreve op dat rekening moet worden gehouden met de langzame groei van *B. cepacia* complex. Hij vond, naar aanleiding van een enquête onder laboratoria waarbij hun methoden en opbrengst met elkaar werden vergeleken, dat in laboratoria die een specifiek protocol volgen voor de isolatie en determinatie van *B. cepacia* complex deze minder missen.

Tablan (1987) laat zien dat het gebruik van selectieve media een hogere opbrengst heeft.

Wright vergelijkt de opbrengst van twee selectieve media waarbij een commercieel verkrijgbaar medium een goede opbrengst heeft mits tenminste 5 dagen geïncubeerd.

Blecker Shelly, McMenamin (2000) beschrijven dat het met fenotypische testen alleen niet mogelijk is om in alle gevallen de determinatie van *B. cepacia* complex met zekerheid te determineren. Van Pelt (1999) beschrijft en vergelijkt fenotypische en genotypische methoden voor de determinatie van *B. cepacia* complex en komt tot aanbevelingen hoe de verschillende methoden toegepast kunnen worden.

Taylor (2004) komt tot de conclusie dat de microbiologische laboratoria die meer dan 100 CF-sputa per jaar aangeboden krijgen om te analyseren, bij een externe kwaliteitscontrole betere resultaten verkrijgen in de detectie en determinatie van *B. cepacia*.

### Conclusies

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Niveau 3</b> | De isolatie en identificatie van <i>B. cepacia</i> complex behoeft naast de gebruikelijke kweekmethoden een aantal speciale maatregelen en condities. Een langere incubatie duur dan 48 uur is nodig, omdat bacteriën behorend tot <i>B. cepacia</i> complex relatief langzaam groeien. Het gebruik van selectieve media verhoogt de opbrengst.<br><br>C <i>Tablan 1987; Wright 2001</i> |
|-----------------|--|

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>Niveau 3</b> | Met fenotypische testen alleen is het niet mogelijk om in alle gevallen <i>B. cepacia</i> complex met zekerheid te determineren. Confirmatie met moleculaire technieken is noodzakelijk.<br><br>C <i>Blecker Shelly 2000, Mc Menamin 2000</i> |
|-----------------|---|

### Overige overwegingen

In Nederland streven de medisch microbiologische laboratoria naar accreditatie door de CCKL. De meeste medisch microbiologische laboratoria zijn in 2006 nog niet geaccrediteerd, maar beschikken wel over een kwaliteitssysteem.

Omdat medisch microbiologische laboratoria voldoende materialen van CF-patiënten moeten krijgen om expertise op te kunnen bouwen en in stand te kunnen houden om dit onderzoek kwalitatief goed uit te voeren, wordt dit onderzoek bij voorkeur uitgevoerd door een medisch microbiologisch laboratorium dat gelieerd is aan een CF-centrum.

Er dient een aparte beschrijving te zijn hoe materiaal van CF-patiënten verwerkt wordt door het medisch microbiologisch laboratorium (dit komt niet alleen de detectie van *B. cepacia* complex ten goede).

Met “typering” kunnen twee begrippen bedoeld worden: typing binnen het *B. cepacia* complex en typing binnen een species. Typing binnen het *B. cepacia* complex geeft een nadere identificatie in genomovars of genospecies. De meeste hiervan hebben een eigen naam gekregen: *B. multivorans*, *B. stabilis*, *B. vietnamentesis*, *B. ambifaria* e.a. Het genomovar geeft informatie over de mogelijke virulentie en epidemiologie. Deze typing moet beschouwd worden als een onderdeel van de determinatie. Nadere typing binnen een genomovar is ook nog mogelijk voor epidemiologisch onderzoek. Dit kan gewenst zijn als verspreiding van een specifiek *B. cepacia* genomovar vermoed wordt.

### Aanbevelingen

Er dient periodiek gekweekt te worden op *Burkholderia cepacia* complex waarbij gebruik moet worden gemaakt van selectieve kweekmedia. De incubatieduur bedraagt tenminste vijf dagen.

Een eerste positieve kweek op *B. cepacia* complex wordt altijd bevestigd met een gevalideerde moleculaire techniek. Bevestiging van de determinatie *B. cepacia* complex in een referentielaboratorium is aangewezen.

### Referenties

- Blecker Shelly D, Spilker Th, Gracely EJ, Coenye T, Vandamme P, LiPuma JJ. Utility of commercial systems for identification of *Burkholderia cepacia* complex from cystic fibrosis sputum culture. J Clin Microbiol 2000; 38:3112
- McMenamin JD, Zaccane ThM, Coenye T, Vandamme P, LiPuma JJ. Misidentification of *Burkholderia cepacia* in US cystic fibrosis treatment centers. An analysis of 1,051 recent sputum isolates. Chest 2000; 117:1661
- Shreve MR, Butler S, Kaplowitz HL, Rabin HR, Stokes D, Light M, Regelman WE for North American Scientific Advisory Group and Investigators for the Epidemiological Study of Cystic Fibrosis Impact of microbiology practice on cumulative prevalence of respiratory tract bacteria in patients with cystic fibrosis. J Clin Microbiol 1999; 37: 753
- Tablan OC, Carson LA, Cusick LB, Bland LE, Martone WJ, Jarvis WR. Laboratory proficiency test results on use of selective media for isolating *Pseudomonas cepacia* from simulated sputum specimens of patients with cystic fibrosis. J Clin Microbiol 1987; 25: 485
- Taylor PC, McLaws ML, de Borde M, Pritchard R. Isolation and identification of *Burkholderia cepacia* by participants in an external Quality Assurance Program (QAP) between 1994 and 1999. Pathology 2004; 36:352
- Van Pelt C, Verduin CM, Goessens WHF, Vos MC, Tümmler B, Segonds C. Identification of *Burkholderia* spp in the clinical microbiology laboratory: comparison of conventional and molecular methods. J Clin Microbiol 1999; 37: 2158
- Wright RM, Moore JE, Shaw A, Dunbar K, Dodd M, Webb K. Improved cultural detection of *Burkholderia cepacia* from sputum in patients with cystic fibrosis. J Clin Pathol 2001; 54:803

### 3.4 Wat is de beste behandeling ter primaire profylaxe van infecties?

#### Inleiding

De gedachte achter primaire antibiotische profylaxe is het voorkomen van kolonisatie c.q. infectie. Initieel is deze vooral gericht geweest op anti-stafylokokketherapie, omdat er de mening heerste dat stafylokokkeninfectie (sterk) bijdroeg aan mortaliteit van patiënten met CF.

#### Samenvatting van de literatuur

##### *S. aureus*

In 2000 publiceerde Smyth een Cochrane review waarbij systematisch alle gerandomiseerde en pseudogerandomiseerde studies vergeleken werden waarin profylaxe werd vergeleken met geen profylaxe. Slechts twee studies voldeden aan de gestelde criteria met totaal 66 patiënten. Anderzijds kan gesteld worden dat eigenlijk maar een van deze twee werkelijk gerandomiseerd was en profylaxe m.b.v. flucloxacilline kreeg na diagnose (Weaver 1994). Antistafylokokketherapie leek effectief te zijn ter primaire profylaxe in de eerste twee levensjaren op basis van het aantal positieve kweken en ziekenhuisopnames. Er werd echter geen effect op de longfunctie gemeten. Twee studies die daarna zijn verschenen lieten echter zien dat er een verhoogde kans op pseudomonas kolonisatie zou zijn. Dit betrof zowel de retrospectieve studie van Ratjen (2001) als de gerandomiseerde studie van Stutman (2002). Opgemerkt kan nog worden dat in deze laatste studie cefalexine gebruikt werd en dat het negatieve effect mogelijk samen zou kunnen hangen met het gebruik van een cefalosporine. Daarnaast dient te worden opgemerkt dat het in deze twee studies niet gaat om primaire profylaxe, maar om behandeling van chronische stafylokokkeninfecties.

##### *P. aeruginosa*

Er zijn geen (gerandomiseerde studies) gevonden.

#### Conclusies

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Niveau 3</b> | Het is aannemelijk dat primaire profylaxe met antistafylokokketherapie gedurende de eerste twee levensjaren leidt tot minder stafylokokkeninfecties.<br><br>B      Weaver 1994 |
|-----------------|--|

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Niveau 3</b> | Chronische antistafylokokketherapie kan mogelijk leiden tot een verhoogde kans op chronische pseudomonasinfecties.<br><br>B      Stutman 2002; Ratjen 2001 |
|-----------------|--|

#### Aanbeveling

Er is op dit moment onvoldoende bewijs om primaire antibiotische profylaxe met antistafylokokketherapie aan te bevelen.



## Referenties

- Ratjen F, Comes G, Paul K, Posselt HG, Wagner TO, Harms K. Effect of continuous antistaphylococcal therapy on the rate of *P. aeruginosa* acquisition in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2001;31:13-6
- Smyth A, Walters S. Prophylactic antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001912.
- Stutman HR, Lieberman JM, Nussbaum E, Marks MI. Antibiotic prophylaxis in infants and young children with cystic fibrosis: a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2002;140:299-305.
- Weaver LT, Green MR, Nicholson K, Mills J, Heeley ME, Kuzemko JA. Prognosis in cystic fibrosis treated with continuous flucloxacillin from the neonatal period. *Arch Dis Child*. 1994;70:84-9.

### 3.5 Wat is de behandeling bij een aangetoonde eerste infectie met *Pseudomonas aeruginosa* (eradicatortherapie)?

#### Inleiding

Tussen de fase van geen positieve kweek met *P. aeruginosa* en chronische kolonisatie met *P. aeruginosa*, zit een zogenaamd window of opportunity waarin het mogelijk moet zijn bij een positieve sputumkweek met *P. aeruginosa*, deze te eradiceren. Dit zou een positieve invloed kunnen hebben op de prognose op lange termijn. Als definitie voor eradicatie wordt in de meeste artikelen aangehouden: het niet aantonen van *P. aeruginosa* in tenminste 3 sputumkweken in 6 maanden tijd. Als het afnemen van een betrouwbare sputumkweek niet lukt, is een aanhoestwat of diepe keelwat een alternatief. Uit de literatuur blijkt dat *P. aeruginosa*-antistoffen gemiddeld 9 maanden (met grote spreiding) voor de eerste *P. aeruginosa*-sputumkweek zijn aan te tonen, echter het ontbreken van betrouwbare commerciële "kits", maakt het gebruik hiervan nog niet mogelijk.

#### Samenvatting van de literatuur

Sinds de studie van Littlewood (1985) wordt er gediscussieerd over het aloude adagium "eens *P. aeruginosa* altijd *P. aeruginosa* in het sputum". Sindsdien zijn er meerdere studies verricht, zowel RCT's (Valerius 1991, Weisseman 1998, Gibson 2003), als cohort-studies (Littlewood 1985, Steinkamp 1989, Vasquez 1993, Ratjen 2001, Munck 2002, Griese 2002, Tacetti 2002 en 2005). Alle studies wijzen op een significant effect qua eradicatie volgens bovenstaande definitie. Twee van de drie RCT's zijn uitgevoerd met tobramycine per inhalatie (2 dd 80 mg resp. 300 mg). De derde RCT en de cohortstudies zijn uitgevoerd met verneveling van tobramycine of colistine, oraal ciprofloxacine en intraveneus ceftazidim, tobramycine of azlocilline, of combinaties hiervan. Met 2 dd 300 mg tobramycine verneveling werd een dusdanig groot effect gezien dat de studie werd afgebroken na 21 van de geplande 98 patiënten. De langste ervaring bestaat er echter met 3 weken ciprofloxacine oraal (35 mg/kg/d) gecombineerd met 3 maanden colistine (2 dd 1 a 2 miljoen IE) verneveling (Frederiksen 1997). Eenzelfde interventie leverde een vrij zijn van sputum met *P. aeruginosa* van mediaan 18 maanden op (Tacetti 2005). Alleen intraveneuze therapie met azlocilline/tobramycine had een duidelijk minder positief effect, slechts 19% vrij zijn van *P. aeruginosa* na 6 maanden (Steinkamp 1989).

## Conclusies

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>Niveau 2</b> | Het is aannemelijk dat eradicatie van <i>P. aeruginosa</i> na eerste isolatie uit het sputum mogelijk is. |
|                 | B Valerius 1991; Weisseman 1998; Gibson 2003  |
|                 | C Littlewood 1985; Steinkamp 1989; Vasquez 1993; Ratjen 2001; Munck 2002; Griese 2002; Tacetti 2002, 2005 |

|   |  |
|---|--|
| <b>Niveau 2</b>   | Het is aannemelijk dat minimaal 2 vormen van therapie een eerste <i>P. aeruginosa</i> infectie kunnen eradiceren:    |
|   | - verneveling van tobramycine (1 maand 2dd 80mg resp. 300 mg)  |
|   | - combinatie van 3 weken ciprofloxacine (35 mg/kg/d) en 3 maanden verneveling van colistine (2 dd 1 á 2 miljoen IE). |
|   | B Gibson 2003; Wiesemann 1998; Griese 2002 (tobramycine)   |
| B Vasquez 1993; Griese 2002 (colistine + ciprofloxacine)      |  |
| C Frederiksen 1997; Tacetti 2005 (colistine + ciprofloxacine) |  |

## Overige overwegingen

Tot op heden zijn er geen vergelijkende studies beschikbaar. Nieuwe (vergelijkende) studies ook met andere combinaties zullen moeten aantonen wat de beste methode is.

## Aanbeveling

Bij patiënten met CF wordt bij ieder polikliniek bezoek (minimaal 4x per jaar) microbiologisch diagnostiek verricht om zo vroeg mogelijk *Pseudomonas aeruginosa*-infecties op te sporen. Bij een aangetoonde eerste *P. aeruginosa*-infectie wordt eradicatietherapie gegeven met:

- verneveling met tobramycine 2 dd 300 mg gedurende 1 maand of:
- de combinatie van ciprofloxacine per os 2 maal daags (2 dd 17,5 mg/kg gedurende 3 weken) en verneveling met colistine (2 dd 1 á 2 miljoen IE gedurende 3 maanden).

## Referenties

- Frederiksen B, Koch C, Hoiby N. Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1997;23:330–335.
- Gibson RL, Emerson J, McNamara S, Burns JL, Rosenfeld M. Significant microbiological effect of inhaled tobramycin in young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:841–849.
- Griese M, Muller I, Reinhardt D. Eradication of initial *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in patients with cystic fibrosis. *Eur J Med Res* 2002;7:79–80.
- Littlewood JM, Miller MG, Ghoneim AT, Ramsden CH. Nebulised colomycin for early *Pseudomonas* colonisation in cystic fibrosis. *Lancet* 1985;865.
- Munck A, Bonacorsi S, Mariani-Kurkdjian P, Lebourgeois M, Gerardin M, Brahim N, Navarro J, Bingen E. Genotypic characterization of *Pseudomonas aeruginosa* strains recovered from patients with cystic fibrosis after initial and subsequent colonisation. *Pediatr Pulmonol* 2001;32:288–292.

- Ratjen F, Doring G, Nilolaizik WH. Effect of inhaled tobramycin on early *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in patients with cystic fibrosis. *Lancet* 2001;358:983–984.
- Steinkamp G, Tummler B, Malottke R, von der Hardt H. Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1989;64:1022–1028.
- Taccetti G, Repetto T, Procopio E, Farina S, Campana S. Early *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in cystic fibrosis patients. *Lancet* 2002; 359:625–626.
- Tacetti G, Campana S, Festini F, Mascherini M, Döring G. Early eradication therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *Eur. Respir J* 2005;26: 458-461.
- Valerius NH, Koch C, Hoiby N. Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in cystic fibrosis by early treatment. *Lancet* 1991;338:725–726.
- Vazquez C, Municio M, Corera M, Gaztelurrutia L, Sojo A, Vitoria JC. Early treatment of *Pseudomonas aeruginosa* colonization in cystic fibrosis. *Acta Paediatr* 1993;82:308–309.
- Wiesemann HG, Steinkamp G, Ratjen F. Placebo-controlled, double-blind, randomized study of aerosolized tobramycin for early treatment of *Pseudomonas aeruginosa* colonization in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1998;25:88–92.

### 3.6 Wat is de beste onderhoudstherapie bij chronisch geïnfecteerde patiënten?

#### Inleiding

Patiënten met cystic fibrosis worden na kortere of langere tijd chronisch geïnfecteerd met bacteriën. Deze bacteriën onderhouden het proces van infectie en ontsteking, met als gevolg beschadiging van longparenchym en luchtwegen en, in meer of mindere mate, achteruitgang van de longfunctie. *Pseudomonas aeruginosa* en *Staphylococcus aureus* zijn twee bacteriën waartegen de meeste onderzochte interventies gericht zijn.

#### Samenvatting van de literatuur

Onderhoudstherapie bij chronisch geïnfecteerde patiënten met *P. aeruginosa* kan gegeven worden middels orale (m.n. chinolonen, azithromycine), intraveneuze (allerlei combinaties 14 dg/3 mnd.) of vernevelde therapie (tobramycine), vernevelde colistine). Het onderzoek is verricht bij chronisch geïnfecteerde CF-patiënten met *P. aeruginosa* van 6 jaar en ouder. Er is één kwalitatief matige studie (Jensen 1987) waarbij vernevelde colistine is vergeleken met placebo. Het overgrote deel van de studies is verricht met vernevelde tobramycine versus placebo. Er is één studie waarin vernevelde tobramycine is vergeleken met vernevelde colistine (Hodson 2002). Er is één studie (Moss 2002) gericht op zowel vernevelde tobramycine als vernevelde colistine.

Onderhoudstherapie bij chronisch geïnfecteerde CF-patiënten met *P. aeruginosa* wordt ook gegeven middels een macrolide. De studies zijn alleen bij volwassen CF-patiënten verricht. Alleen met azitromycine zijn er een 3-tal dubbelblinde, gerandomiseerde studies versus placebo. De behandelduur varieert van 3 maanden tot 6 maanden.

Onderhoudstherapie bij chronisch geïnfecteerde patiënten met *S. aureus* kan gegeven worden met verschillende antibiotica. Er is één dubbelblinde gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie waarbij de kinderen met CF jonger dan 2 jaar werden geïncludeerd en vervolgd gedurende 5 tot 7 jaar. De interventiegroep werd behandeld met een onderhoud met cefalexin. Weliswaar werd chronische infectie met *S. aureus* uitgesteld, maar de behandelde kinderen hadden een grotere kans om eerder met *P. aeruginosa* geïnfecteerd te worden. De behandelde groep had geen klinisch voordeel (Stutman 2002).

Er is één systematic review (McCaffery 1999), waarin 13 clinical trials met 19 verschillende antibiotica zijn beschreven. De behandelduur van de beschreven studies varieert van 5 maanden tot en met 15 jaar. De Engelse CF- consensus, geeft nu alleen nog in de eerste twee jaren onderhoudstherapie voor *S. aureus*, bij hardnekkige pneumonieën.

#### *Uitkomsten*

Ad 1. Er is een variëteit aan uitkomstmaten. De belangrijkste, klinische, uitkomstmaten zijn een verbetering van FEV<sub>1</sub>, een reductie van ziekenhuisopnames, een reductie van tussentijdse antibioticum kuren. Genoemde bijwerkingen zijn tinnitus en veranderingen van het stemgeluid. Bij vergelijking van de resultaten van behandeling met vernevelde tobramycine versus vernevelde colistine is het meeste bewijs voor effectiviteit afkomstig van studies met vernevelde tobramycine. In de enige vergelijkende (korte) studie werd een trend geconstateerd in het voordeel van vernevelde tobramycine.

Ad 2. Uitkomstmaten zijn FEV<sub>1</sub>, BMI, antibioticum kuren (1 studie), CRP (1 studie), kwaliteit van leven (1 studie). De dubbelblinde gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies laten een geringe verbetering van de FEV<sub>1</sub>. zien Andere positieve resultaten zoals een geringe vermindering van het aantal antibioticumkuren en een verbetering van de kwaliteit van leven zijn afkomstig van studies met te geringe patiënten aantallen om conclusies te kunnen trekken.

Ad 3. Er is een variëteit aan uitkomstmaten. De belangrijkste resultaten zijn klaring van *S. aureus* uit het sputum, maar slechts zelden een verbetering van longfunctie. Verder blijkt dat het verwijderen van *S. aureus* mogelijk is maar dat er aanwijzingen zijn dat *P. aeruginosa* eerder gekweekt wordt in het sputum.

#### **Conclusies**

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>Niveau 1</b> | <p>Er is aangetoond dat onderhoudsbehandeling met vernevelde tobramycine bij CF-patiënten chronisch geïnficeerd met <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resulteert in een verbetering van de FEV<sub>1</sub> en kwaliteit van leven, een reductie van ziekenhuisopnames en tussentijdse antibioticum kuren.</p> <p>A2 <i>Ramsey 1993, Ramsey 1999</i><br/> B <i>Moss 2002</i></p> |
| <b>Niveau 1</b> | <p>Onderhoudsbehandeling met azitromycine bij CF-patiënten chronisch geïnficeerd met <i>P. aeruginosa</i> resulteert in afname van het aantal exacerbaties en een minder snelle achteruitgang van de FEV<sub>1</sub>.</p> <p>A2 <i>Equi 2002, Saiman 2003, Wolter 2002</i></p>  |
| <b>Niveau 2</b> | <p>Het is aannemelijk dat onderhoudsbehandeling met antibiotica van CF-patiënten chronisch geïnficeerd met <i>Staphylococcus aureus</i> resulteert in een betere klaring van <i>S.aureus</i> uit het sputum en maar zelden in een verbetering van de longfunctie.</p> <p>A2 <i>Stutman 2002</i></p>   |

### Overige overwegingen

Onderhoudsbehandeling met een antibioticum kan aanleiding zijn tot een snellere resistentieontwikkeling van de betreffende bacterie.

Bijwerkingen die bij behandeling met tobramycine kunnen optreden zijn stemverandering en tinnitus. Colistineinhalatie kan gepaard gaan met bronchospasme. Dit kan eenvoudig voorkomen worden door tevoren een luchtwegverwijder ( $\beta_2$  mimeticum) te inhaleren.

Behandeling met een macrolide kan gastro-intestinale (diarree, overgeven, buikpijn) bijwerkingen met zich meebrengen. Zeldzamer zijn gestoorde functietests van leverenzymen, zenuwachtigheid en, net als alle antibiotica, allergische reacties.

### Aanbevelingen

Het wordt aanbevolen om CF-patiënten met een chronische infectie met *Pseudomonas aeruginosa* te behandelen met vernevelde tobramycine of colistine, aangevuld met azithromycine per os.

Er is onvoldoende bewijs om onderhoudstherapie met antibiotica te starten bij CF-patiënten met *Staphylococcus aureus* in het sputum.

Voorzichtigheid is geboden met onderhoud van antibiotica (in welke vorm dan ook) ter voorkoming van resistentie en selectie van bacteriën.

### Referenties

- Equi A, Balfour Lynn IM, Bush A, Rosenthal M. Long term azytromycin in children with cystic fibrosis: a randomised, placebo controlled cross-over trial. *Lancet* 2002;360: 978-84.
- Hodson M, Galagher CG, Govan JR. A randomised clinical trial of nebulised tobramycin or colistin in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2002;20:658-64.
- Jensen T, Pedersen SS, Garne S, Heilmann C, Hoiby N, Koch C. Colistin inhalation therapy in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. *J Antimicrob Chemother* 1987; 19: 831-838.
- McCaffery K, Olver RE, Franklin M, Mukhopadhyay S. Systematic review of antistaphylococcal antibiotic therapy in cystic fibrosis. *Thorax* 1999;54:380-383
- Moss RB. Administration of aerosolized antibiotics in cystic fibrosis patients. *Chest* 2001; 120 (3 suppl): 107S-113S.
- Moss RB. Long-term benefits of inhaled tobramycin in adolescents with cystic fibrosis. *Chest* 2002;121:55-63.
- Ramsey BW, Dorkin HL, Eisenberg JD, Gibson RL, Harwood IR, Kravitz RM, Schidlow DV, Wilmott RW, Astley SJ, McBurnie MA, et al. Efficacy of aerosolized tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1993 Jun 17;328(24):1740-6.
- Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, et al. Intermittent administration of inhaled Tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic fibrosis inhaled tobramycin study group. *N Engl J Med* 1999;340:23-30.
- Saiman L, Marshall BC, Mayer-hamblett N, Burns JL, Quitner DA, et al. Azitromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas Aeruginosa*. *JAMA* 2003;290:1749-56.
- Stutman HR, Lieberman JM, Nussbaum E, Marks MI. Antibiotic prophylaxis in infants and young children with cystic fibrosis: a randomized controlled trial. *J Pediatr*. 2002;140:299-305

- Wolter J, Sheeney 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;57:212-216.

### 3.7 Wat is de beste therapie bij infectieuze exacerbatie van pulmonale klachten

#### Samenvatting van de literatuur

Voor het op te stellen advies zijn alleen studies geselecteerd en beoordeeld van categorie A en B als ook bestaande richtlijnen over dit onderwerp.

Bij de beantwoording van de vraag is alleen ingegaan op de behandeling van infectieuze exacerbaties. In de literatuur wordt gesproken over milde matige en ernstige exacerbaties. Het is niet goed mogelijk om nauwkeurig te definiëren wat de verschillen zijn. In algemene zin kenmerkt een *exacerbatie* zich ten minste met enkele van de volgende klachten (Gibson, 2003):

- Toegenomen frequentie, duur en intensiteit van de hoest
- Toegenomen of opnieuw productie van sputum
- Verandering van uiterlijk van sputum
- Toegenomen kortademigheid en afgenomen conditie
- Vermindering van het algemeen welbevinden, toegenomen vermoeidheid, zwakte, koorts, slechte eetlust

Bij klinisch onderzoek kan worden geconstateerd:

- Versnelde ademhaling, gebruik van de hulpademhalingspijpen
- Toegenomen airtrapping en/of nieuwe infiltraten te zien op de Thorax foto
- Verandering in de bevindingen bij auscultatoir onderzoek
- Koorts
- Gewichtsverlies
- Verhoogde infectieparameters
- Tenminste 10% vermindering van de FEV1 in vergelijking met de beste waarde van het laatste half jaar
- Leukocytose
- Afgenomen zuurstofsaturatie

CF-patiënten ervaren periodiek infectieuze pulmonale exacerbaties als zij eenmaal chronisch geïnfecteerd zijn.. *Pseudomonas aeruginosa* is verreweg de belangrijkste ziekteverwekker. De medicamenteuze behandeling bestaat dan ook met name uit antipseudomonale therapie. Ramsey (1996) geeft in een review aan dat een adequate behandeling van exacerbaties bestaat uit tenminste twee intraveneus toe te dienen antibiotica gedurende 14 tot 21 dagen en daarnaast het bevorderen van mucusklaringen bronchusverwijders. Een respons uit zich in verbeterde longfunctie, minder aantal kolonie vormende eenheden in sputum, en een beter welbevinden. Dit laatste subjectieve punt is niet goed omschreven,

In een overzichtsartikel van Yankaskas (2004) wordt aangegeven dat milde exacerbaties worden behandeld met orale fluorochinolonen. Matig ernstige en ernstige exacerbaties worden behandeld met tenminste twee antibiotica intraveneus.

Ook in een review van Gibson (2003) over de pathofysiologie en behandeling van luchtweginfecties bestaat de behandeling van exacerbaties uit toediening van antibiotica.

Gibson geeft aan dat de standaardtherapie van exacerbaties bestaat uit de toediening van tenminste twee antibiotica intraveneus gedurende 14 tot 21 dagen. Daarnaast dienen de patiënten intramuraal te worden behandeld waarbij naast antibiotica overige therapeutische interventies nodig zijn waaronder adequate voeding, verbetering van mucustransport en toepassing van bronchusverwijders en corticosteroïden. De keuze van de antibiotica is gebaseerd op basis van microbiologische gevoeligheidsbepalingen.

In de reviews worden bij de intraveneuze behandeling altijd twee of meer antibiotica genoemd. In een Cochrane review (2001) waarbij is gekeken naar monotherapie versus combinatietherapie van intraveneuze antibiotica bij exacerbaties kon geen voorkeur worden uitgesproken voor een van de twee opties omdat er onvoldoende goede studies zijn gedaan. De meeste behandelaars geven de voorkeur aan combinatietherapie.

In de reviews wordt uitsluitend intramurale behandeling genoemd van (matig) ernstige exacerbaties. Thuisbehandeling is ook mogelijk maar de onderbouwing hiervoor is beperkt. In een Cochrane review uit 2000 wordt geconcludeerd dat thuisbehandeling met intraveneuze antibiotica mogelijk is maar dat de conclusie slechts is gebaseerd op één kleine vergelijkende studie. Op basis hiervan kan geen voorkeur worden uitgesproken. In Nederland zijn wel goede ervaringen met thuisbehandeling. Het is derhalve aannemelijk dat thuisbehandeling goed mogelijk is indien de ziekte toestand dit toelaat.

Naast richtlijnen over de behandeling zijn er geen vergelijkende studies gevonden die bijvoorbeeld specifiek ingaan op de vergelijking van verschillende strategieën. Wel zijn er studies gedaan naar de mogelijkheden om exacerbaties te voorkomen of naar een optimaal behandelingschema van de toegepaste antibiotica bijv. aminoglycosiden. Recent zijn hierbij een 1 keer daags versus een 3 keer daags regime voor tobramycine bij dezelfde totale dagdosering vergeleken en beschreven in de Lancet (2005). Het is aannemelijk dat beide regimes klinisch vergelijkbaar zijn, het eenmaal daags schema is minder nefrotoxisch.

## Conclusies

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Niveau 4</b> | De behandeling van infectieuze exacerbaties van pulmonale klachten bij patiënten met CF is gebaseerd op antimicrobiële therapie gericht op de ziekteverwekker.<br><br>D <i>Ramsey 1996; Yankaskas 2004; Gibson 2003</i>                        |
| <b>Niveau 3</b> | Het is aannemelijk dat de totale dagdosering van aminoglycosiden als eenmaal daags doseerschema klinisch vergelijkbaar is met een driemaal daags schema. Het eenmaal daags schema is minder nefrotoxisch gebleken.<br><br>A2 <i>Smyth 2005</i> |

## Overige overwegingen

In Nederland is de meest gebruikte combinatie ceftazidim en tobramycine. Bij IV thuis therapie is het gebruikelijk om ceftazidim of tazobactam/piperacilline te geven. Ook tobramycine wordt thuis toegediend in de regel als 1 dd dosering.

## Aanbevelingen

Milde infectieuze exacerbaties van pulmonale klachten bij pseudomonas positieve patiënten worden behandeld met orale chinolonen. Bij ernstige exacerbaties of onvoldoende reactie op orale behandeling wordt antibiotica intraveneus gegeven.

Bij intraveneuze behandeling van infecties veroorzaakt door *Pseudomonas aeruginosa* gaat de voorkeur uit naar een combinatie van antibiotica waaronder een  $\beta$ -lactam antibioticum.  $\beta$ -lactam antibiotica worden bij voorkeur per infuus gegeven. Bij aminoglycosides kan de dagdosering in 1 gift worden toegediend.

Inhalatietherapie met antibiotica alleen is onvoldoende effectief bij de behandeling van infectieuze exacerbaties van pulmonale klachten.

Antibiotica kunnen ook in de thuissituatie intraveneus worden toegediend.

## Referenties

- Elphick HE, Tan A. Single versus combination intravenous antibiotic therapy for people with cystic fibrosis. Cochrane Database 2001
- Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. Am Journal Respir Crit Care Med 2003; 168(8):918-51
- Marco T, Asensio O, Bosque M, Serra C. Home intravenous antibiotics for cystic fibrosis. Cochrane Database 2000
- Ramsey BW. Management of pulmonary disease in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med 1996; 335 : 188
- Smyth A, V Tan KH, Hyman-Taylor P, Mulheran M, Lewis S, Stableforth D, Knox A. Once versus three-times daily regimens of tobramycin treatment for pulmonary exacerbations of cystic fibrosis- the TOPIC study: a randomised controlled trial. Lancet 2005; 365: 573-8
- Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. Chest 2004; 125: 1-39

### 3.8 Welke vaccinaties zijn bij patiënten met CF geïndiceerd?

#### Inleiding

Voor patiënten met CF is van immunisatie tegen micro-organismen of vaccinatie een voordeel te verwachten. Daarom is een uitgebreide review van de literatuur m.b.t. vaccinatie bij CF gedaan om hiervoor bewijs te vinden. CF-patiënten dienen nationale immunisatieprogramma's zonder vertraging te volgen, door de frequente opnames lopen CF-patiënten kans te "ontsnappen" aan de normale programma's met als gevolg kans op "vaccin gecontroleerde" ziektes op alle leeftijden.

#### Samenvatting van de literatuur

Er is geen uniform Europees immunisatieschema voor basale vaccinaties bij kinderen of voor vaccinaties tegen hepatitis A (HAV) en B (HBV), varicella (VZ) en booster vaccinaties. Gegevens betreffende hepatitis A en B prevalentie of vaccinatie graad in CF-patiënten ontbreken. Leveraandoeningen zijn bij tot 92% van de CF-patiënten aangetoond, daarom hebben CF-patiënten een hogere kans op fataal verlopende hepatitis A and B infectie. Ondanks dat de meeste CF-patiënten geen duidelijke risicofactor hebben, is HAV en HBV-



vaccinatie zinvol bij CF gezien de aanbeveling voor patiënten met chronische leverziekten (CLD). In een retrospectieve studie (Hadler 1991) van het Amerikaanse CDC, bleek hepatitis A fataal in 4.6% van de patiënten met preëxistente CLD, ± 23-maal hoger dan voor patiënten zonder leveraandoening. Uit ander onderzoek (Williams 1996) bleek dat de mortaliteit na HAV-superinfectie van patiënten zonder en met CLD steeg van 3.4% naar 27.5%. Het meest geschikte tijdstip voor vaccinatie is moment van het stellen van de diagnose CLD of nog beter bij het stellen van de diagnose CF. Met het beschikbaar komen van een gecombineerd hepatitis A en B vaccin, welke veilig is, goede immunogeniciteit geeft en goed getolereerd wordt, lijkt het zinvol dit bij CF-patiënten toe te passen in een simpel schema (na 1, 2, 6 maanden).

Een Cochrane systematisch review uit 2000 liet geen evidence zien bij CF voor Influenzavaccinatie, ook het aantal bijwerkingen was onverwacht groot (24-43%) (Tan 2000). Hoewel er geen essentieel nieuwe studies naar de effectiviteit van influenzavaccinatie (IV) bij CF verricht zijn, blijft het advies om jaarlijkse IV te geven aan CF-patiënten ≥ 6 maanden. Dit omdat de impact op patiënt en gezin groot is vanwege opnames i.v.m. pulmonale exacerbaties. Tevens zou de pulmonale inflammatie versterkt worden. Studies met intranasale vaccinaties met levend verzwakt virus tonen een even grote effectiviteit, minder bijwerkingen en een groter gemak (m.n. bij jonge kinderen waar het vaccin in twee tempi toegediend wordt). De neuramidaseremmers zijn een dubieus alternatief daar ze binnen 24-48 uur toegediend moeten zijn, zodat sneltesten onmisbaar zijn, maar frequent toegepast moeten worden.

Pneumokokken(SP)vaccin is geïndiceerd voor CF-patiënten, maar gelukkig sinds 1 januari 2006 in het standaard vaccinatieprogramma opgenomen, waarmee 90% van alle invasieve serotypes gedekt worden. Daar er vanaf twee jaar al geen indicatie meer bestaat lijkt inhalen niet relevant, wel zou dit kunnen gelden voor transplantatie patiënten.

Voor *Haemophilus influenzae* type b (Hib) en *Neisseria meningitidis* serogroep C (NMc) vaccinatie geldt eenzelfde verhaal als voor SP.

RSV (Respiratory syncytial virus) infectie zou een rol in de initiële *Pseudomonas aeruginosa*-kolonisatie kunnen spelen met een afname in longfunctie. Er is echter geen actief RSV-vaccin beschikbaar en er zijn geen aanbevelingen voor palivizumab in CF als (duur) alternatief ter profylaxe. Eerst zou de rol van RSV bij pulmonale exacerbaties in CF duidelijker moeten worden.

Antibacteriële vaccinaties die direct beschermen tegen *P. aeruginosa*-kolonisatie zijn mogelijk veel belovend voor de toekomst, potentiële kandidaten worden nu in fase III klinische trials onderzocht. Er is slechts één RCT verricht met 17 patiënten m.b.t. vaccinatie tegen *P. aeruginosa*. Dat zijn te weinig patienten om conclusies te trekken

### Conclusies

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Niveau 3</b> | <p>Voor patiënten met CF is van immunisatie een voordeel te verwachten, omdat dit pulmonale exacerbaties en aanzwengelen van pulmonale inflammatie kan voorkomen. Dit geldt vooral voor Influenza, pneumokokken en <i>Haemophilus influenzae</i> type b.</p> <p>C      <i>Wat 2003, Malfroot 2005; Van der Wouden 2005</i></p> |
|-----------------|--|

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>Niveau 4</b> | De werkgroep is van mening dat passieve immunisatie tegen Respiratory syncytial virus (RSV) in individuele patiënten zinvol kan zijn. |
|-----------------|---|

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Niveau 4</b> | Tot op heden is er onvoldoende evidence voor vaccinatie tegen <i>P. aeruginosa</i> . |
|-----------------|--|

### Aanbevelingen

CF-patiënten dienen het Rijksvaccinatieprogramma te volgen. Hiervoor is extra aandacht nodig, gezien veelvuldige opnamen en uitstel van vaccineren bij zieke kinderen.

CF-patiënten krijgen het advies om vanaf 6 maanden gevaccineerd te worden tegen influenza.

### Referenties

- Hadler SC. Global impact of hepatitis A virus infection: changing patterns. In: Hollinger FB, Lemon SM, Margolis H editors. Viral hepatitis and liver disease. Baltimore: Williams & Wilkins; 1991: 14-20.
- Johansen HK, Gotzsche PC, Keogan MT. Vaccines for preventing infection with *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2007; ISSN 1464-780X.
- Malfroot A, Adam G, Ciofu O, Döring G, Knoop C, Lang AB. Immunisation in the current management of CF patients. J of Cystic Fibrosis 2005; 4: 77-87.
- Tan A, Bhalla P, Smyth R. Vaccines for preventing influenza in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2000; ISSN 1464-780X
- Van-der-Wouden JC, Bueving HJ, Poole P. Preventing influenza: an overview of systematic reviews. Respir. Med 2005 ; 99 [11]: 1341-1349.
- Wat D and Doull I. Respiratory virus infections in CF. Paediatric Respir Reviews 2003; 4: 172-177.
- Williams I, Bell B, Kaluba J, Shapiro C. Association between chronic liver disease and death from hepatitis A, United States, 1989--92 [Abstract no. A39]. IX Triennial International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease. Rome, Italy, April 21--25, 1996

### 3.9 Wat zijn de diagnostische criteria voor allergische bronchopulmonale aspergillosis (ABPA) bij CF-patiënten?

#### Inleiding

Allergische bronchopulmonale aspergillose (ABPA) is een overgevoeligheidsreactie (IgE-gemedieerd type I en IgG-gemedieerd type III) op inhalatie van sporen van *Aspergillus fumigatus*. Daarnaast spelen celgemedieerde immuunresponsen met stimulatie van B- en T-lymfocyten een rol, alsmede eosinofiele infiltratie. De lokale immuunreactie veroorzaakt destructie van longweefsel. ABPA wordt gezien als pulmonale complicatie bij patiënten met CF. De prevalentie ligt tussen de 2% in Noord Amerika (cross sectionele studie n=14210 CF-patiënten) (Geller 1999) en 7.8% in Europa (gekeken onder 117 CF-patiënten) (Feanny 1988). De verschillen in prevalentie zijn mede afhankelijk van de diagnostische criteria die gebruikt zijn. Meer dan 50% van de CF-patiënten is gesensibiliseerd voor *A. fumigatus* en de prevalentie van kolonisatie is hoog. Bij patiënten die voldoen aan de diagnostische criteria voor ABPA wordt echter maar bij 45% *A. fumigatus* uit de sputumkweken geïsoleerd.

Patiënten met ABPA zijn mogelijk vaker allergisch, chronische infectie van de luchtwegen met de voor CF bekende pathogenen wordt vaker beschreven en massale hemoptoë en pneumothorax komen vaker voor. Er is geen “gouden standaard” voor de diagnose ABPA bij CF.

### **Samenvatting van de literatuur**

In 1952 wordt bij drie patiënten het ziektebeeld ABPA beschreven. Deze patiënten hadden episodes van piepen, wisselende longinfiltraten op de X-thorax, sputum en perifere eosinofilie en in het sputum werden bruine pluggen beschreven (Hinson 1952). In 1959 wordt aangetoond dat bij deze patiënten een positieve huidreactie voor *A. fumigatus* aanwezig is en precipiterende antistoffen tegen *A. fumigatus* (Pepys 1959). In 1967 wordt voor het eerst beschreven dat bij patiënten met CF vaker precipitines tegen *A. fumigatus* voorkomen (31%) in vergelijking met patiënten met astma (7%) en bij deze groep CF-patiënten is er sprake van een hoge prevalentie (39%) van positieve huidreacties tegen *A. fumigatus* (Mearns 1967). In 1972 wordt aangetoond dat ABPA is geassocieerd met verhoogd totaal IgE in serum (Patterson 1973). Later wordt een associatie gevonden tussen specifiek serum IgE tegen *A. fumigatus* en ABPA.

Omdat er een duidelijke overlap is, zowel wat betreft de klinische parameters als de radiologische afwijkingen tussen de klinische presentatie van ABPA en van CF is het stellen van de diagnose ABPA bij CF-patiënten soms erg moeilijk. Aanvullend onderzoek is vaak onvoldoende discriminerend. *A. fumigatus* wordt in 1.3% tot 57% van de sputa van CF-patiënten gekweekt. Door de frequente kolonisatie met *A. fumigatus* wordt ook frequent een immunologische en allergische respons voor *A. fumigatus* aangetoond. *A. fumigatus* precipitines zijn aanwezig van 10-51% bij CF-patiënten en specifieke RAST voor *A. fumigatus* kan positief zijn bij 10-51% van de patiënten. Specifiek IgG voor *A. fumigatus* wordt aangetoond in 70% van de CF-patiënten. Een positieve directe huidtest voor *A. fumigatus* wordt in 30-51% van de CF-patiënten gevonden. Bovendien kunnen deze immunologische parameters veranderen over de tijd wat de diagnose ABPA bij CF-patiënten verder bemoeilijkt (Geller 1999, Hutcheson 1996). Het is van belang om onderscheid te kunnen maken tussen ABPA, allergie tegen *A. fumigatus* en sensibilisering tegen *A. fumigatus*. In 2003 werden internationaal criteria vastgesteld voor de diagnose ABPA bij CF (Stevens 2003).

#### *Criteria voor diagnose ABPA bij CF:*

1. Acute of subacute klinische achteruitgang (hoesten, piepen, verminderde inspanningstolerantie, inspanningsgebonden astma, achteruitgang in longfunctie, toegenomen sputumproductie), wat niet toe te schrijven is aan andere etiologie of nieuwe/ recente infiltraten, mucusplugging op de röntgenfoto of CT-scan van de thorax die niet verbetert met antibiotica en fysiotherapie.
2. Verhoogd totaal serum IgE >500 IU/ml (tenzij patiënt systemische corticosteroïden krijgt, dan opnieuw bepalen nadat behandeling met steroïden is gestaakt).
3. Bij klinisch sterke verdenking op ABPA en een totaal serum IgE van 200-500 IU/ml, dan IgE herhalen in 1-3 maanden.
4. Positieve uitslag van een directe huidtest op *A. fumigatus* (kwaddel >3mm, plus erytheem rondom) of verhoogd serum IgE tegen *A. fumigatus*.

5. Precipitinen in serum tegen *A. fumigatus* of verhoogde serumconcentratie IgG tegen *A. fumigatus*.

Aanvullend immunologisch onderzoek kan wel behulpzaam zijn wanneer er een sterke klinische verdenking is op ABPA en met behulp van de diagnostische criteria onvoldoende steun wordt verkregen, in het bijzonder bij serum totaal IgE <1000 IU/ml. Dit kan HLA-typering zijn. De HLA-DR2+ allelen DRB1\*1501 en DRB1\*1503 zijn geassocieerd met een verhoogd risico op ABPA, terwijl HLA-DQ2 mogelijk een beschermende werking zou hebben (Chauhan 2000). B-cellen van de patiënten met ABPA zijn significant meer gevoelig voor stimulatie met IL-4 dan met IL-13, dit in tegenstelling tot atopici. Na stimulatie van deze B-cellen met IL-4 komt CD23 en CD86 verder tot expressie (Khan 2000, Knutsen 2004). De IgE respons tegen *A. fumigatus* kan meer specifiek gemeten worden wanneer in plaats van het gehele mengsel enkele specifieke recombinant *A. fumigatus* allergenen worden getest, zoals r*A. fumigatus* f2,f3,f4,f6,f16. De resultaten verkregen met r*A. fumigatus* f2, f4, f6 voor de specifieke IgE respons lijken hoopvol als aanvulling op de bestaande diagnostische tests (Stevens 2003). Een ander recombinant antigeen, dipeptidylpeptidase V (DPPV) lijkt bruikbaar om CF-patiënten met en zonder ABPA van elkaar te kunnen onderscheiden (Sarfati 2006). De ervaring met deze aanvullende onderzoeken is beperkt en de toegevoegde waarde hiervan zal nog verder onderzocht moeten worden.

Het is van belang om de diagnose ABPA tijdig te stellen, zodat verder verlies van longfunctie kan worden voorkomen. In hoeverre het zinvol is om jaarlijks totaal serum IgE te meten wanneer er geen klinische verdenking op ABPA bestaat is nog niet uitgezocht. Wel wordt geadviseerd om bij een totaal serum IgE 200-500 IU/ml en klinische verdenking, dit binnen 1-3 maanden te herhalen én om verdere diagnostiek te verrichten (directe huidtest op *A. fumigatus*, serum IgE tegen *A. fumigatus*, precipitinen in serum tegen *A. fumigatus* of serum IgG tegen *A. fumigatus*, en X-thorax. In een prospectieve studie gedurende 12 jaar kon geen patroon in sensibilisering worden waargenomen bij die CF-patiënten die ABPA ontwikkelen versus degenen die dit niet ontwikkelen (Hutcheson 1996).

### Conclusie

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Niveau 3</b> | <p>Volgens internationale richtlijnen kan men de diagnose allergische bronchopulmonale aspergillose (ABPA) stellen bij een combinatie van de volgende symptomen: klinische achteruitgang niet verklaarbaar door andere oorzaken, afname longfunctie, wisselende infiltraten op de X-thorax waarbij een allergie voor <i>A. fumigatus</i> bestaat, precipitines tegen <i>A. fumigatus</i> kunnen worden aangetoond of verhoogde serumconcentratie IgG tegen <i>A. fumigatus</i>, en een totaal serum IgE &gt;500 IU/ml.</p> <p>B Stevens 2003</p> |
|-----------------|--|

### Overige overwegingen

Resultaten van nieuwe (aanvullende) immunologische onderzoeken kunnen ondersteunend zijn in het stellen van de diagnose ABPA bij een sterke klinische verdenking. Uit verder onderzoek zal moeten blijken wat de specificiteit en sensitiviteit hiervan is. In een

prospectieve studie zal moeten blijken wat de waarde is van jaarlijkse screening van totaal serum IgE om tijdig de diagnose ABPA te kunnen stellen.

### Aanbeveling

De diagnostische criteria voor allergische bronchopulmonale aspergillose (ABPA) bestaan uit:

- klinische achteruitgang niet verklaarbaar door andere oorzaken;
- afname longfunctie;
- wisselende infiltraten op de X-thorax;
- positieve uitslag van een directe huidtest op *A. fumigatus* (kwaddel >3mm, plus erytheem rondom) of verhoogd serum IgE tegen *A. fumigatus*;
- totaal serum IgE >500IU/ml;
- precipitines tegen *A. fumigatus* of verhoogde serumconcentratie IgG tegen *A. fumigatus*;
- positieve sputumkweek voor *A. fumigatus*

### Referenties

- Geller DE, Kaplowitz H, Light MJ, Colin AA. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Cystic Fibrosis: Reported Prevalence, Regional Distribution, and Patient Characteristics. *Chest* 1999 Sep 1;116(3):639-46.
- Feanny S, Forsyth S, Corey M, Levison H, Zimmerman B. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: a secretory immune response to a colonizing organism. *Ann Allergy* 1988 Jan;60(1):64-8.
- Hinson KF, MoonAJ, Plummer NS. Broncho-pulmonary aspergillosis: a review and a report of eight new cases. *Thorax* 1952 Dec: 7(4):317-33.
- Pepeys J, Riddell RW, Citron KM, Clayton YM, Short EI. Clinica and immunologic significance of aspergillus fumigates in the sputum. *Am Rev Respir Dis* 1959 Aug: 80:167-80.
- Mearns M, Longbottom J, BattenJ. Precipitating antibodies to aspergillus fumigates in cystic fibrosis. *Lancet* 1967 Mar 11: 1(7489):538-9.
- Patterson R, Fink JN, Pruzansky JJ, Reed C, Roberts M, Slavin R, Zeiss CR. *Am J Med* 1973 Jan;54(1):16-22.
- Hutcheson PS, Knutsen AP, Rejent AJ, Slavin RG. A 12-year longitudinal study of Aspergillus sensitivity in patients with cystic fibrosis. *Chest* 1996 Aug 1;110(2):363-6.
- Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, Knutsen AP, Greenberger P et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis - state of the art: Cystic Fibrosis Foundation consensus conference. *CID* 2003; 37(suppl 3):S225-64.
- Chauhan B, Santiago L, Hutcheson PS, Schwartz HJ, Spitznagel E et al. Evidence for the involvement of two different MHC class II regions in susceptibility or protection in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol.* 2000 Oct;106(4):723-9.
- Khan S, McClellan JS, Knutsen AP. Increased sensitivity to IL-4 in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2000 Dec: 123(4):319-26.
- Knutsen AP, Hutchinson PS, Albers GM, Consolino J, Smick J, Kurup VP. Increased sensitivity to IL-4 in cystic fibrosis patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy* 2004;59(1):81-7.
- Knutsen AP, Hutcheson PS, Slavin RG, Kurup VP. IgE antibody to Aspergillus fumigatus recombinant allergens in cystic fibrosis patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy* 2004;59(2):198-203.

- Sarfati J, Monod M, Recco P, Sulahian A, Pinel C, Candolfi E, et al. Recombinant antigens as diagnostic markers for aspergillosis. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2006 Aug;55(4):279-91.

### **3.10 Wat is de meeste effectieve therapie om Allergische Bronchopulmonale Aspergillosis (ABPA) te behandelen bij CF-patiënten?**

#### **Samenvatting van de literatuur**

Er zijn geen dubbelblinde, prospectieve, gerandomiseerde trials met corticosteroïden danwel antimycotica uitgevoerd bij patiënten met CF (Elphick 2000, Wark 2004). Corticosteroïden zijn geïndiceerd bij alle exacerbaties van ABPA bij patiënten met CF, tenzij er een contra-indicatie is voor corticosteroïden (Vlahakis 2000, Judson 2001). Aanbevolen wordt om te starten met 0.5-2.0 mg/kg/dag prednison tot maximaal 60mg, na 2 weken prednison afbouwen op geleide van totaal IgE, X-thorax, longfunctie en klinische symptomen (Stevens 2003). Als er weer een verergering is van de ABPA tijdens de afbouwperiode van prednison wordt geadviseerd de dosis weer op te hogen en eventueel itraconazol (5mg/kg/dag, max 400mg/dag) toe te voegen. De behandeling behoort 3-6 maanden voortgezet te worden (Stevens 2003).

Er zijn twee gerandomiseerde studies waarin itraconazol is toegevoegd aan de bestaande corticosteroïd behandeling bij een groep non-CF-patiënten met ABPA. In de ene studie werd 2xdaags 200 mg itraconazol gegeven gedurende 16 weken en in de andere studie werd 1xdaags 400mg itraconazol gegeven gedurende 16 weken (Stevens 2000, Wark 2003). Er werd aangetoond dat er een verbetering was van symptomen en afname van immuunactivatie. Dit waren echter trials met een korte follow up en daardoor werden geen veranderingen in de longfunctie of afbouwen van prednisolon waargenomen. In een retrospectieve studie van 21 CF-patiënten en een follow up van 5 jaar werden 9 patiënten behandeld met de combinatie van prednison en itraconazol en 12 patiënten behandeld met itraconazol monotherapie (200-600mg/dag). Tijdens deze behandeling verbeterde FEV<sub>1</sub> tot pre-exacerbatie niveau, totaal IgE daalde in 42% van de patiënten behandeld met itraconazol monotherapie en in 56% in de combinatie. Specifiek IgE daalde bij 6 van de 21 patiënten. Hiermee lijkt geen verschil tussen combinatie of monotherapie met itraconazol (Skov 2002). Dit zal in een prospectieve trial onderzocht moeten worden. Itraconazol vermindert de metabole klaring van glucocorticoiden (via cytochroom P450), waardoor er een steroïdsparend effect bereikt kan worden met itraconazol, maar de bijwerkingen van de steroïden eerder kunnen gaan optreden (Main 2002). De langdurige behandeling met corticosteroïden kunnen leiden tot de bekende bijwerkingen zoals afname lengtegroei wanneer het gaat om kinderen, negatief effect op de botopbouw, induceren van diabetes mellitus. Wanneer de behandeling met corticosteroïden en itraconazol te weinig effect sorteren en wel de bijwerkingen geven valt te overwegen om een stootkuur methylprednison te geven, waarmee controle van de ABPA werd verkregen in 3 van 4 CF-patiënten (Thomson 2006).

Andere immuunmodulatie lijkt mogelijk zoals ingrijpen op de verhoogde IL-4 sensitiviteit met anti-IL4 of de toegenomen B-cel activatie te remmen met anti-CD20 (Khan 2000). Dit moet in klinische trials nog worden uitgezocht.

## Conclusies

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>Niveau 2</b> | Het is aannemelijk dat de meest effectieve behandeling van allergische bronchopulmonale aspergillose (ABPA) bestaat uit prednison al dan niet gecombineerd met itraconazol.<br><br>B <i>Vlahakis 2000; Judson 2001; Stevens 2003; Wark 2003</i>                 |
| <b>Niveau 4</b> | De werkgroep is van mening dat op geleide van de kliniek, longfunctie en totaal serum IgE gestreefd moet worden naar een zo snel mogelijke verlaging van de dosering prednison of stoppen, mede ook vanwege de bijwerkingen die optreden bij prednison gebruik. |

## Overige overwegingen

Prospectieve dubbel blinde gerandomiseerde trials voor de behandeling van ABPA zullen nog uitgevoerd moeten worden in CF-patiënten.

Nieuwe biologicals (bv anti-IgE, anti-CD20, anti-IL4) zouden een alternatief kunnen worden voor corticosteroiden, echter dit moet blijken uit toekomstig onderzoek.

## Aanbeveling

De behandeling van allergische bronchopulmonale aspergillose (ABPA) bestaat uit prednison in combinatie met itraconazol. Het is van belang dat men zich realiseert dat itraconazol de metabole klaring van prednison en inhalatie corticosteroiden doet afnemen, waardoor de bekende bijwerkingen van prednison eerder zullen optreden.

## Referenties

- Elphick H, Southern K. Antifungal therapies for allergic bronchopulmonary aspergillosis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (4):CD002204.
- Judson MA, Stevens DA. Current pharmacotherapy of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2001;2(7):1065-71.
- Khan S, McClellan JS, Knutsen AP. Increased sensitivity to IL-4 in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2000 Dec;123(4):319-26.
- Main KM, Skov M, Sillesen IB, Dige-Petersen H, Muller J, Koch C, Lannig S. Cushing's syndrome due to pharmacological interaction in a cystic fibrosis patient. *Acta Paediatr.* 2002 91(9):1008-11.
- Skov M, Hoiby N, Koch C. Itraconazole treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *Allergy* 2002;57(8):723-8.
- Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, Knutsen AP, Greenberger P et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis - state of the art: Cystic Fibrosis Foundation consensus conference. *CID* 2003; 37(suppl 3):S225-64.
- Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY, Moskovitz BL, Jerome DC, Catanzaro A, et al. A Randomized Trial of Itraconazole in Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *N Engl J Med* 2000 Mar 16;342(11):756-62.
- Thomson JM, Wesley A, Byrnes CA, Nixon GM. Pulse intravenous methylprednisolone for resistant allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2006 Feb;41(2):164-170.

- Vlahakis NE, Aksamit TR. Diagnosis and treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Mayo Clin Proc.* 2001 Sep; 76(9):930-8.
- Wark P. Pathogenesis of allergic bronchopulmonary aspergillosis and an evidence based review of azoles in treatment. *Resp Med* 2004 Oct 98(10):915-23.
- Wark PAB, Hensley MJ, Saltos N, Boyle MJ, Toneguzzi RC, Epid GDC, et al. Anti-inflammatory effect of itraconazole in stable allergic bronchopulmonary aspergillosis: A randomized controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2003 May;111(5, Supplement 1):952-7.

### 3.11 Wanneer is anti-inflammatoire therapie geïndiceerd bij patiënten met CF?

#### Inleiding

Bij patiënten met cystic fibrosis veroorzaakt bacteriële geïnduceerde infectie luchtwegobstructie en inflammatie van de luchtwegen, met name neutrofiele influx. Dit kan weer leiden tot luchtweg (bronchiectasieën) en longbeschadiging, en op de lange termijn tot respiratoire insufficiëntie en overlijden. Inflammatie is al vroegtijdig en op jonge leeftijd aanwezig bij CF-patiënten. Het ligt dus voor de hand om de effectiviteit (en bijwerkingen) van langdurige behandeling met anti-inflammatoire geneesmiddelen zoals orale- en inhalatiesteroïden en non-steroïd anti-inflammatoire (NSAID) behandeling te onderzoeken.

#### Samenvatting van de literatuur

Om de dag behandeling met prednison, in een dosering van 1-2 mg/kg om de dag, heeft een gunstig effect op de jaarlijkse afname in FEV<sub>1</sub> en FVC in vergelijking met placebo. De gemiddelde absolute verandering in FEV<sub>1</sub>, 48 maanden na de start, was -2% in de 1 mg/kg "alternate days" prednisolon groep en -6% in de placebogroep (Cheng 2000, Eigen 1995). Het is aannemelijk dat het NSAID Ibuprofen bij CF-patiënten met een FEV<sub>1</sub> van tenminste 60% een vergelijkbaar positief effect heeft op de jaarlijkse afname in FEV<sub>1</sub> en VC (Konstan 1995).

Er is geen literatuur die het effect van kortdurende stootkuren prednison of ibuprofen ten tijde van pulmonale exacerbaties heeft onderzocht op de achteruitgang van de longfunctie.

De effecten van corticosteroïden op de behandeling van allergische bronchopulmonale aspergillose (ABPA) worden elders behandeld, zie paragraaf 3.10.

Over het effect van behandeling met een inhalatiecorticosteroïd (ICS) kan geen uitspraak gedaan worden vanwege de heterogeniteit van studies (design, duur, uitkomstmaten) (Bisgaard 1997, Dezateux 2000).

Gerandomiseerd stoppen van een inhalatiecorticosteroïd bij patiënten vanaf 6 jaar die tenminste gedurende 3 maanden een ICS gebruikt hadden, leverde geen voordeel voor de met het ICS behandelde groep met betrekking tot de eerste pulmonale exacerbatie, FEV<sub>1</sub>, verandering in antibioticagebruik, of rescue medicatie (Balfour-Lynn 2006).

Ook over andere anti-inflammatoire middelen, zoals montelukast en intraveneuze immunoglobulines ontbreekt bewijs om tot een uitspraak te kunnen komen.



## Conclusies

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Niveau 2</b> | Het is aannemelijk dat “alternate day” prednison equivalent, in een dosering van 1-2 mg/dag, een gunstig effect (minder progressie) heeft op FEV <sub>1</sub> en FVC in vergelijking met placebo. De ernstige bijwerkingen van deze therapie maken routinematig gebruik onwenselijk.<br><br>A1 <i>Cheng 2000</i><br>A2 <i>Eigen 1995</i> |
| <b>Niveau 2</b> | Er zijn aanwijzingen dat behandeling met het NSAID Ibuprofen de achteruitgang van FEV <sub>1</sub> en FVC remt in een selecte subgroep van patiënten.<br><br>A2 <i>Konstan 1995</i>  |
| <b>Niveau 3</b> | Over het effect van inhalatiecorticosteroiden kan geen uitspraak gedaan worden.<br><br>A2 <i>Dezateux 2000</i>   |

## Overige overwegingen

Corticosteroiden en Ibuprofen hebben geen plaats bij de routinebehandeling van het inflammatoire proces bij CF-patiënten. De corticosteroiden niet vanwege bijwerkingen, met name vanwege effecten op de glucosehuishouding (diabetes mellitus), op de groei bij kinderen en op de botafbraak (osteoporose). Ibuprofen niet vanwege de bijwerkingen op GE-gebied en de stolling alsmede het feit dat het onvoldoende onderzocht is en op basis van de beschikbare data geen eenduidige conclusie getrokken kan worden.

De effecten en bijwerkingen van Ibuprofen dienen verder onderzocht te worden.

## Aanbevelingen

Routinematig gebruik van systemische steroïden als anti-inflammatoire therapie wordt niet aanbevolen vanwege ernstige bijwerkingen (diabetes mellitus, groeivertraging, osteoporose en GE klachten).

De werkgroep is van mening dat routinematig voorschrijven van Ibuprofen geen plaats heeft in de behandeling van CF.

Over het effect van behandeling met een inhalatiecorticosteroiden kan geen uitspraak gedaan worden.

## Referenties

- Cheng K, Ashby D, Smyth R. Oral corticosteroids for cystic fibrosis. Cochrane Database. Syst rev.[2], CD000407 ISE:1469-493X 2000
- Eigen H, Rosenstein BJ, FitzSimmons S, Schidlow DV. A multicenter study of alternate-day prednisone therapy in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Foundation Prednisone Trial Group. J.Pediatr. 1995;126[4], 515-523.

- Konstan MW, Byard PJ, Hoppel CL, Davis PB. Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. *N.Engl.J.Med.* 1995; 332[13], 848-854.
- Bisgaard H, Pedersen SS, Nielsen KG, Skov M, Laursen EM, Kronborg G, et al. Controlled trial of inhaled budesonide in patients with cystic fibrosis and chronic bronchopulmonary *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 1997;156[4 Pt 1], 1190-1196.
- Dezateux C, Walter S, Balfour-Lynn I. Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis. *Cochrane Database. Syst rev.*[2], CD001915 ISE:1469-493X 2000
- Balfour-Lynn IM, Lees B, Hall P, Phillips G, Kahn M, Flather M, Elborn JS. Multicenter randomized controlled trial of withdrawal of inhaled corticosteroids in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173: 1356-62.

### 3.12 Welke objectieve parameters voorspellen het best de actuele belastbaarheid en de prognose van patiënten met CF?

#### Inleiding

In de literatuur wordt onderscheid gemaakt tussen de fysieke, klinische belastbaarheid en de door de patiënt ervaren, psychologische en sociale belastbaarheid (Gillen, 1995; Burker, 2004). Onderstaande beschouwing beperkt zich overwegend tot de fysieke belastbaarheid.

In de literatuur wordt geen uitsplitsing gemaakt tussen parameters die de actuele belastbaarheid goed representeren en de parameters die betrekking hebben op de prognose. Alleen Moorcroft (2005) vermeldt dat de FEV<sub>1</sub> een goede parameter is voor de ernst van longziekten.

#### Samenvatting van de literatuur

Uit de literatuur (Matouk 1997) blijkt behoefte aan parameters die 1. de actuele status van een patiënt op een willekeurig tijdstip kunnen inschatten, 2. de progressie van het ziektebeeld kunnen vastleggen en de uitkomst ervan kunnen voorspellen 3. in staat zijn de therapie en clinical trials te toetsen 4. ondersteunen bij besluitvorming inzake therapie en longtransplantatie en 5. ondersteunen bij prioritering van plaatsing op de wachtlijst voor longtransplantatie. Een probleem hierbij is het ontbreken van een "gouden standaard".

Matouk (1997) komt tot de conclusie dat een gemodificeerd N Huang klinisch scoring systeem samen met de FEV<sub>1</sub> % pred. significante voorspellers zijn van overleving over de periode van 2 en 3 jaar. Voor een periode van kleiner dan 2 jaar is het gemodificeerde N Huang systeem echter discriminerender dan de FEV<sub>1</sub> % pred. Hij refereert aan Kerem die 5 jaar eerder aangeeft dat de wachtlijst voor longtransplantatie wel tot 2 jaar en langer kan oplopen en dat de FEV<sub>1</sub>% pred. < 30, evenals de PaO<sub>2</sub> < 55 mm Hg en de PaCO<sub>2</sub> >50 mm Hg gepaard gaan met een overlijdensrisico van > 50% na 2 jaar. Ook leeftijd en geslacht hebben een significant voorspellende waarde. Nixon (1992) geeft aan dat personen met een VO<sub>2</sub> bij max inspanning van >= 82% voorspeld, gemeten over een periode van 8 jaar, een overlevingspercentage hebben van 83%. Bij een VO<sub>2</sub> max tussen 59 en 81% is het overlevingspercentage 51% en bij een VO<sub>2</sub> max van minder dan 59% is dit 28%. De FEV<sub>1</sub>, leeftijd, geslacht, BMI, en PCO<sub>2</sub> peak zouden geen onafhankelijke correlatie te zien geven met mortaliteit in tegenstelling tot kolonisatie met *Burholderia cepacia* complex die met een vijfvoudig mortaliteitsrisico is geassocieerd. Moorcroft (1997) geeft aan dat FEV<sub>1</sub>% pred. een betere (en significante) indicator voor overleven is dan een maximale inspanningstest. Kolonisatie met *B. cepacia* complex echter is geen goede voorspeller van de mortaliteit. Milla

(1998) komt tot de conclusie dat bij zijn populatie (CF-patiënt met een FEV<sub>1</sub> % pred. <30) een overlijdensrisico van 50% aanwezig is, maar pas na 3,8 jaar. Bovendien vermeldt hij dat de *afname* per jaar van de FEV<sub>1</sub> % pred. een significante voorspeller is voor de mortaliteit (p < 0,0001). Patiënten met een leeftijd <18 jaar hadden een significant hogere kans op overlijden. Besmetting met *B. cepacia* complex toonde geen significant verhoogd risico (p < 0,06) maar het aantal personen is hier waarschijnlijk de beperkende factor. Wat betreft sexe, diabetes mellitus en voedingstoestand zijn er geen belangrijke verschillen in overleving.

Sharma (2001) zegt dat percentage voorspelde FEV<sub>1</sub> en percentage ideaal gewicht de enige twee factoren zijn die overlijden over de periode van 5 jaar accuraat en onafhankelijk voorspellen. Kolonisatie met *B. cepacia* complex zou geen voorspellende factor zijn mbt mortaliteit. Liou (2001) vindt dat een infectie met *B. cepacia* complex de meest significante voorspeller is van verminderde overlevingskans over 5 jaar. Hij constateert in zijn onderzoek dat diabetes mellitus een groot negatief effect heeft op de 5 jaarsoverleving onafhankelijk van de andere variabelen. Hij benadrukt het belang van het opnemen van klinische variabelen bij het ontwikkelen van modellen die mortaliteit van CF willen voorspellen. Emerson (2002) komt tot de conclusie dat een infectie met *P. aeruginosa* een belangrijke voorspeller is van morbiditeit en mortaliteit bij CF kinderen gezien over een periode van 8 jaar. Andere voorspellende factoren zouden het gewicht en het aantal ziekenhuisopnames zijn. De FEV<sub>1</sub> % komt bij kinderen niet in aanmerking omdat bij een leeftijd van < 6 jaar nog geen betrouwbare longfunctie kan worden geproduceerd. Kerem (2005) komt in de European consensus tot de conclusie dat de longfunctie een belangrijke maat is bij de beoordeling van de morbiditeit en mortaliteit van CF. FEV<sub>1</sub> % pred. is de sterkste klinische voorspeller van de mortaliteit en wordt als primaire parameter in veel clinical trials ingezet.

## Conclusies

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Niveau 4</b> | CF is een systemisch en complex ziektebeeld. De werkgroep is van mening dat de ernst van het ziektebeeld door bekende en nog onbekende factoren wordt bepaald. De fysieke, psychologische en sociale belastbaarheid kunnen dus individueel sterk verschillen en zijn daardoor moeilijk vast te stellen. Exacerbatiefrequentie, aanwezigheid van co-morbiditeit en tijd die nodig is voor behandeling en verzorging spelen daarbij een niet te onderschatten rol. |
|-----------------|--|

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Niveau 2</b> | FEV <sub>1</sub> is geassocieerd met morbiditeit en op de langere termijn met mortaliteit bij CF-patiënten.<br><br>B <i>Kerem 1992; Matouk 1997; Moorcroft 1997; Sharma 2001; Tantisira 2002</i> |
|-----------------|--|

## Overige overwegingen

In de literatuur zijn tot op heden geen meetbare factoren beschreven die de actuele belastbaarheid goed kunnen voorspellen. Wel zijn er meerdere parameters die voorspellend kunnen zijn voor prognose en mortaliteit.

## Aanbeveling

De huidige parameters verschaffen onvoldoende relevante informatie met betrekking tot de belastbaarheid in relatie tot arbeidsparticipatie.

De belastbaarheid van de individuele CF-patiënt wordt bepaald in overleg tussen de behandelend specialist enerzijds en de bedrijfsarts en de verzekeringsgeneeskundige anderzijds.

## Referenties

- Burker EJ, Sedway J, Carone S. Psychological and educational factors: Better predictors of work status than FEV<sub>1</sub> in adults with Cystic Fibrosis. *Pediatric Pulmonology* 2004; 38; 413-418.
- Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with CF. *N. Engl.J. Med* 1992; 326: 1187-91.
- Milla CE, Warwick WJ. Risk of death in Cystic Fibrosis Patients with severely Compromised lung function. *Chest* 1998; 113; 1230-1234
- Moorcroft AJ, Dodd ME, Webb AK. Exercise testing and prognosis in adult cystic fibrosis. *Thorax* 1997; 52: 291-293.
- Nixon PA, Orenstein DM, Kelsey SF, Doershuk CF. The prognostic value of exercise testing in patients with cystic fibrosis. *New England J Medicine* 1992; vol 327: 1785-1788
- Sharma R, Florea VG, Bolger AP, Doehner W, Florea ND, Coats AJS, Hodson ME, Anker SD, Henein MY. Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 2001; 56: 746-750.
- Gillen M, Lallas D, Brown C, Yelin E, Blanc P. Work disability in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152 (1) 1-2.
- Matouk E, Ghezzeo RH, Gruber J, Hidvegi R, Gray-Donald K. Internal consistency reliability and predictive validity of a modified N. Huang clinical scoring system in adult cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 1997; 10 (9): 204-213.
- Tantisira KG, Systrom DM, Ginns LC. An elevated breathing reserve index at the lactate threshold is a predictor of mortality in patients with Cystic Fibrosis awaiting lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; vol 165, 1629-1633.
- Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S. *Pseudomonas Aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with CF. *Pediatric Pulmonol* 2002; 34 (2); 91-100.
- Liou TG, Adler FR, Fitzsommons SC, Cahill BC, Hibbs JR. Predictive 5-year survivorship model of Cystic Fibrosis. *Am J. Of Epidemiology* 2001; vol 153 no 4; 345-351.
- Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H. Standards of care for patients with cystic fibrosis: an European consensus. *Journal of cystic fibrosis* 2005; 4; 7-26.

### 3.13 Wanneer komt een CF-patiënt in aanmerking voor longtransplantatie?

#### Samenvatting van de literatuur

Gezien de (gemiddelde) wachttijd voor longtransplantatie van twee jaar zal een plaatsing op de wachtlijst voor longtransplantatie sterk afhangen van de prognose. Zie daarom ook paragraaf 3.12.

#### *Het tijdstip van plaatsen op de wachtlijst voor longtransplantatie*

Met een gemiddelde wachttijd van twee jaar voor longtransplantatie is het belangrijk de tweejaarsoverleving van een patiënt met CF te kunnen voorspellen. Er zijn geen randomised controlled trials ten aanzien van het onderwerp in relatie tot longtransplantatie te vinden.

Belangrijk in deze zijn de “International Guidelines for the selection of Lung Transplant Candidates” uit 1998 opgesteld door de ASTP, ATS, ERS en ISHLT (ATS 1998) en gereviewed door Natan (2005). Recent werden deze richtlijnen aangepast in het consensus rapport van de International Society for Heart and Lung Transplantation (Orens 2006). Deze richtlijnen zijn gebaseerd op cohortstudies (Kerem 1992, Mayer-Hamblett 2002, Liou 2005, Liou 2001).

Volgens deze richtlijn uit 1998 en 2006, komen patiënten met CF in aanmerking voor transplantatie indien:

- de FEV<sub>1</sub> < 30% is of indien de patiënt snel achteruitgaat bij een FEV<sub>1</sub> >30%. Snelle achteruitgang wordt gedefinieerd als een toenemend aantal ziekenhuisopnames, een snelle daling van de FEV<sub>1</sub>, massale hemoptoë of een toenemende cachexie ondanks optimale behandeling.
- arteriële bloedgas in rust bij een FiO<sub>2</sub> van 21% met een PaCO<sub>2</sub> > 50mmHg of een PaO<sub>2</sub> <55 mmHG.
- vrouwelijke CF-patiënten met snelle achteruitgang van de longfunctie. .
- recidiverende pneumothorax.

#### Contraindicaties

Er zijn geen absolute contra-indicaties die gerelateerd zijn aan het ziektebeeld voor longtransplantatie bij cystic fibrosis patiënten. Er zijn wel omstandigheden die de prognose na longtransplantatie kunnen beïnvloeden. Infecties met multiresistente *Pseudomonas aeruginosa* (De Soya 2003, Ais 1997, Dobbin 2004) meticillineresistente *Staphylococcus aureus*, panresistente *Stenotrophomonas maltophilia* en *Acromobacter xylosoxidans* evenals kolonisatie met *Aspergillus fumigatus* beïnvloeden de prognose niet en worden niet als contra-indicatie beschouwd (Orens 2006). Voorzichtigheid is geboden met patiënten met infecties met *Burkholderia cenocepacia*, omdat infectie met deze bacterie de prognose na longtransplantatie sterk beïnvloedt (Liou 2005, De Soya 2003, Egan 2002, Chaparro 2001, Aris 2001).

#### Conclusies

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Niveau 3</b> | CF-patiënten met een FEV <sub>1</sub> <30 % hebben 50% kans binnen twee jaar te overlijden en zijn derhalve mogelijk kandidaat voor een longtransplantatie.<br><br>B <i>Kerem 1992</i>   |
| <b>Niveau 3</b> | CF-patiënten met een arteriële bloedgas in rust bij een FiO <sub>2</sub> van 21% met een PaCO <sub>2</sub> > 50mmHg, >6.3 kPa of een PaO <sub>2</sub> <55 mmHg, <7.3kPa hebben een slechtere prognose, onafhankelijk van andere factoren.<br><br>B <i>Kerem 1992</i> |
| <b>Niveau 3</b> | CF-patiënten met een gewicht dat lager is dan 85% van het ideaal gewicht hebben een slechtere prognose onafhankelijk van andere factoren.<br><br>B <i>Sharma 2001</i>  |

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>Niveau 4</b> | Patiënten met een toenemend aantal ziekenhuisopnames, een snelle daling van de FEV <sub>1</sub> , recidiverende pneumothorax of een massale hemoptoë hebben een slechtere prognose. |
|                 | D <i>ATS 1998; Orens 2006</i>   |

### Aanbeveling

Bij patiënten met CF met een FEV<sub>1</sub> lager dan 30% dient de mogelijkheid tot longtransplantatie overwogen te worden.

Gezien de lage sensitiviteit en de hoge specificiteit van dit criterium zullen bij aanmelding voor screening en plaatsing op de wachtlijst voor longtransplantatie ook de bloedgassen, het gewicht en het klinische beloop worden betrokken.

### Referenties

- American Thoracic Society (ATS). International Guidelines for the selection of lung transplant candidates. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:335-339.
- Aris RM, Gilligan PH, Neuringer IP, Gott KK, Rea J, Yankaskas JR. The effect of panresisten bacteria in cystic fibrosis patients on lung transplantation outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1699-70.
- Aris RM, Routh JC, LiPuma JJ, Heath DG, Gilligan PH. Lung transplantation for cystic fibrosis patients with *Burkholderia cepacia* complex. Survival linked to genomovar type, *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2102–2106.
- Chaparro C, Maurer J, Gutierrez C, Krajden M, Chan C, Winston T. Infection with *Burkholderia cepacia* in cystic fibrosis outcome following lung transplantation, *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:43–48.
- De Soyza A, Archer L, Wardle J, Parry G, Dark JH, Gould K. Pulmonary transplantation for cystic fibrosis: pre-transplant recipient characteristics in patients dying of peri-operative sepsis. *J Heart Lung Transplantation* 2003;22:764-769.
- Dobbin C, Maley M, Harkness J, Benn R, Malouf M, Glanville A. The impact of pan-resistant bacterial pathogens on survival after lung transplantation in cystic fibrosis results from a single large referral centre, *J Hosp Infect* 2004;56:277–282.
- Egan TM, Detterbeck FC, Mill MR, Bleiweis MS, Aris R, Paradowski L. Long-term results of lung transplantation for cystic fibrosis, *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22:602–609.
- Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis *N Engl J Med* 1992;316:1187-91.
- Liou TG, Adler FR, Cahill BC, FitzSimmons SC, Huang D, Hibbs JR. Survival effect of lung transplantation among patients with cystic fibrosis. *JAMA* 2001;286:2683-2689.
- Liou TG, Adler FR, Huang D. Use of transplantation survival models to refine patient selection in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1053-1059.
- Mayer-Hamblett N, Rosenfeld M, Emerson J, Goss CH, Aitken ML. Developing cystic fibrosis lungtransplant referral criteria using predictors of 2-years mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1550-1555.
- Nathan SD. Lung Transplantation. Disease specific considerations for referral. *Chest*. 2005;127:1006-1016.
- Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ. International Guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update- A consensus report from the pulmonary scientific council of the international society for Heart and lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:745-755.

- Sharma R, Florea VG, Bolger AP, Doehner W, Florea ND, Coats AJS, Hodson ME, Anker SD, Henein MY. Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 2001;56:746-750.

### 3.14 Wat zijn de indicaties voor fysiotherapeutische ondersteuning ter bevordering van sputumexpectoratie?

#### Samenvatting van de literatuur

##### Indicaties

Er werd 1 systematische review gevonden (Van der Schans, 2003) waarbij een vorm van 'airway clearance therapy' (experimentele groep) werd vergeleken met een controlegroep (geen interventie). In deze review werden 6 RCT's van lage kwaliteit opgenomen. De patiëntenaantallen waren klein en er was sprake van klinische heterogeniteit. Alle studies hadden een korte follow-up. De conclusie van de auteurs was dat 'airway clearance techniques' kortetermijneffecten geven in termen van toegenomen mucustransport.

Er werd géén literatuur gevonden waarin de vraag centraal stond bij welke diagnostische criteria fysiotherapeutische ondersteuning geïndiceerd is bij een patiënt met CF ten behoeve van sputumevacuatie.

#### Conclusies

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Niveau 3</b> | Het is aannemelijk dat 'airway clearance techniques' korte termijn effecten geven in termen van toegenomen mucustransport.<br><br>B <i>Van der Schans 2003</i> |
|-----------------|--|

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Niveau 4</b> | Er zijn geen onderzoeksgegevens bekend bij welke diagnostische criteria fysiotherapeutische ondersteuning geïndiceerd is bij een patiënt met CF ten behoeve van sputumevacuatie. |
|-----------------|--|

#### Overige overwegingen

Er zijn onvoldoende gegevens om te zeggen wanneer je moet starten met een interventie, en hoe je moet inspelen op veranderende (fysieke/sociale/cognitieve) omstandigheden.

Internationaal komt de discussie geleidelijk op gang of 'Airway Clearance Therapy' geïndiceerd is bij a-symptomatische zuigelingen/kinderen (2). Vooralsnog wordt 'Airway Clearance Therapy' bij deze groep (2 maal) dagelijks geadviseerd (2;3). Men baseert zich hierbij op het gegeven dat het pathologisch proces in de luchtwegen aanvangt voordat symptomen klinisch zichtbaar zijn, en men verantwoordt de interventie in dit stadium omdat kinderen van jongs af aan sputumevacuatie leren in te passen in hun dagelijkse routine. In Nederlandse CF centra wordt dit beleid niet aangehouden. De werkgroep adviseert de indicatiestelling voor sputumevacuatietherapie, bij gebrek aan diagnosecriteria, te laten afhangen van aanwezigheid van symptomen van chronische hypersecretie, ziekte ernst, hulpvraag, en effectiviteit van interventie bij de patiënt.

Enkele vormen van ACT vragen dusdanige (fysieke) voorwaarden, inzicht en coöperatie van de patiënt dat zij niet of minder op jonge(re) leeftijd bruikbaar en dus geïndiceerd zijn. Over

het algemeen wordt het PEP-maskervoor collaterale ventilatie niet gebruikt voor 4-6 jaar (onvoldoende vorming van dwarsverbindingen interbronchiaal, broncho-alveolair en inter-alveolair), de flutter niet voor 8-10 jaar (techniek) en autogene drainage niet voor 10-12 jaar (techniek).

De ernst van mucusretentie kan variëren per patiënt, maar ook binnen een patiënt in de tijd. Behandelfrequentie en dosering van ACT kunnen derhalve ook variëren al naar gelang de ernst van mucusretentie. De patiënt, de ouders en de (kinder)fysiotherapeut moeten kunnen inspelen op veranderende omstandigheden. Volgens de werkgroep moet gestreefd worden naar een hoge mate van 'self-assessment' en 'self-management' van de patiënt met betrekking tot de behandeling van mucusretentie (bij het kind op geleide van ontwikkelingsniveau).

### **Aanbevelingen**

Sputumevacuatietherapie in brede zin is zinvol in termen van toegenomen mucustransport op de korte termijn.

De indicatiestelling voor sputumevacuatietherapie is, bij gebrek aan diagnosecriteria, afhankelijk van aanwezigheid van symptomen van chronische hypersecretie, ernst en beloop van de ziekte, hulpvraag en effectiviteit van interventie bij de patiënt.

Gestreefd wordt naar een hoge mate van 'self-assessment' en zelfmanagement van de patiënt met betrekking tot mucusretentie (bij kinderen op geleide van ontwikkelingsniveau).

### **3.15 Wat is de meest effectieve vorm van fysiotherapeutische ondersteuning ter bevordering van sputumexpectoratie?**

#### **Samenvatting van de literatuur**

Een onderverdeling naar therapievorm:

#### **I. Conventional Chest Physiotherapy (CCPT)**

Combinatie van houdingsdrainage, percussie, vibratie, huffen en/of hoesten.

#### **II. Other Airway Clearance Techniques (OACT)**

Een van de volgende therapievormen:

- ACBT (Active Cycle of Breathing Technique)
- AD (Autogene Drainage)
- FET (Forced Expiration Technique)
- Flutter en IPV (Intra-pulmonary Percussive Ventilation)
- HFCC (High Frequency Chest Compression)
- Inspanning
- MP (Mechanische Percussie)
- PEP (Positive Expiratory Pressure)

#### *Conventional Chest Physiotherapy (CCPT)*

Er werd 1 systematische review gevonden (Main 2005) waarbij CCPT werd vergeleken met (alle) andere vormen van 'airway clearance therapy'. Er waren 15 RCT's van lage tot



middelmatige kwaliteit opgenomen. Er was sprake van klinische heterogeniteit waarbij patiëntgroepen qua leeftijd, longfunctie en ziekteactualiteit verschilden. Deze review geeft als conclusie dat CCPT geen voordeel heeft boven alle andere vormen van 'airway clearance therapy', met longfunctieparameters als primaire uitkomstmaat.

In een RCT (Button, 2003) met 20 pasgeborenen met CF werd standaard houdingsdrainage (waarbij hoofd/bovenlichaam omlaag) vergeleken met aangepaste houdingsdrainage (waarbij hoofd/bovenlichaam horizontaal). Naast houdingsdrainage werd bij beide groepen manuele percussie toegepast. De RCT was van matige kwaliteit (goede blindering, laag aantal patiënten). Follow-up momenten waren na 1, 2.5, en 5 jaar. Er werden na het eerste jaar significante verschillen gemeten in frequentie van symptomen van bovenste luchtweginfecties en duur van antibiotische behandeling ten gunste van de aangepaste houdingsdrainage. Na 2.5 (significant) en 5 jaar (rand significant) bleken meer afwijkingen op een X-thorax zichtbaar bij de groep kinderen met standaard houdingsdrainage. Na 5 jaar bleken FVC en FEV<sub>1</sub> significant beter in de groep kinderen met aangepaste houdingsdrainage.

In een RCT met 20 patiënten, opgenomen voor de behandeling van een pulmonale exacerbatie middels 14 dagen AB-i.v., werd fluttertherapie vergeleken met 'Conventional Chest Physiotherapie' (Gondor, 1999). De RCT was van matige kwaliteit. Na 7 dagen werd een significant betere stijging van longfunctie gemeten bij de fluttergroep. Na 14 dagen was dit verschil in stijging verdwenen. Er was geen verschil in verbetering van een 6-minuten looptest tussen de groepen, zowel na 7 als 14 dagen.

In een gerandomiseerde cross-over studie met 14 patiënten werd HFCC (twee verschillende frequenties en drukken) vergeleken met 'High Frequency Oral Airway Oscillation' (HFOAO) (twee verschillende apparaten en frequenties) en 'Conventional Chest Physiotherapie' (CCPT) (Scherer, 1998). De RCT was van lage kwaliteit. Er werden geen significante verschillen gevonden in termen van opgevangen sputumkwantiteit, longfunctie en zuurstofsaturatie voor en na elke behandeling.

#### *Other Airway Clearance Techniques (OACT)*

- Active Cycle of Breathing Technique (ACBT)

*Ontspanning/costodiafragmaal ademen, geforceerde expiratie en thoracale expansie oefening, eventueel met combinatie houdingsdrainage.*

- Autogene Drainage (AD)

(max) expiratie op verschillende longvolumina; mucustransport van meer perifeer naar centrale luchtwegen.

In een gerandomiseerde cross-over studie (App 1998) met 14 patiënten werden autogene drainage en fluttertherapie vergeleken. Bij deze RCT van matige kwaliteit werden geen verschillen gevonden in termen van longfunctie parameters (FVC en FEV<sub>1</sub>) en gewicht van opgevangen sputum. Wel bleek de visco-elasticiteit van sputum na fluttertherapie significant lager.

- Oscillatie therapie

*Flutter, Cornet, Acapella en Intra-pulmonary percussive ventilation (IPV).*

In een gerandomiseerde cross-over studie met 22 kinderen en adolescenten werden geen verschillen gemeten voor longfunctieparameters en zuurstofsaturatie tussen het gebruik van een flutter en een PEP-masker (Van Winden 1998). Zie reeds eerder beschreven studies van Gondor (1999) en App (1998).

- 'High Frequency Chest Compression' (HFCC) en Mechanische Percussie (MP)  
Zie reeds eerder beschreven studie van Scherer (1998).

- (High) Positive Expiratory Pressure therapy (PEP)

Er werd 1 systematische review gevonden over de effectiviteit van (High) PEP therapie (Elkins 2004). Er werden 20 RCT's van lage tot middelmatige kwaliteit opgenomen (klinische heterogeniteit, geen van de RCT's dubbelblind uitgevoerd, quasi-randomisatie). In elke studie werd het effect van (High) PEP, al dan niet in combinatie met een andere vorm van ACT, ten opzichte van een controle interventie beschreven. De conclusie van de auteurs is dat er geen duidelijk bewijs is dat het gebruik van het PEP-masker een méér of minder effectieve interventie is dan andere vormen van ACT.

- Overige vormen van ACT

In een cross-over studie met 20 volwassen CF-patiënten bleek dat 'Resistive Inspiratory Manoeuvres' (RIM) therapie een twee keer zo grote sputumexpectoratie opleverde ten opzichte van een combinatiebehandeling van houdingsdrainage, percussie en ACBT (Chatham 2004).

## Conclusies

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>Niveau 2</b> | <p>Het is aannemelijk dat 'conventional chest physiotherapy' (houdingsdrainage, percussie, vibratie, huffen en/of hoesten) even effectief is als 'other airway clearance techniques' (AD, FET, PEP, IPV/ flutter, HFCC en inspanning) in termen van longfunctie verandering longfunctieverandering.</p> <p>B <i>Main 2005, Scherer 1998</i></p> |
| <b>Niveau 3</b> | <p>Er zijn aanwijzingen dat houdingsdrainage op (zeer) jonge leeftijd, waarbij het hoofd/bovenlichaam niet omlaag gehouden wordt, minder luchtwegcomplicaties oplevert in vergelijking tot houdingsdrainage waarbij het hoofd/bovenlichaam omlaag wordt gelegd.</p> <p>B <i>Button 2003</i></p>   |
| <b>Niveau 2</b> | <p>Het is aannemelijk dat het gebruik van het PEP-masker niet méér of minder effectief is dan andere vormen van 'airway clearance therapie'</p> <p>B <i>Elkins 2004; Van Winden 1998</i></p>  |

### Overige overwegingen

De keuze van 'airway clearance therapy' moet volgens de werkgroep, bij gebrek aan bewijs van 'meest effectieve therapie', voor elke patiënt afzonderlijk worden bepaald, waarbij leeftijd, zelfstandigheid van de patiënt, actualiteit van de ziekte, pathofysiologische status van de longen, voorkeur van de patiënt, en effectiviteit voor die patiënt doorslaggevend zijn.

Er worden geen negatieve bijwerkingen gemeld ten gevolge van 'airway clearance therapy', op enkele individuele gevallen na zoals optredende hemoptoë of algemeen onwelbevinden. Het is echter niet duidelijk of dit het gevolg was van de therapie.

Wel worden complicaties beschreven in termen van gastro-oesofagale reflux en bovenste luchtweginfecties bij zuigelingen (5;12), wanneer houdingsdrainage wordt toegepast met het hoofd/bovenlichaam naar beneden geplaatst. De werkgroep ontraadt het toepassen van deze vorm van houdingsdrainage bij (zeer) jonge kinderen.

Er zijn beperkte gegevens die een trendmatige voorkeur van de patiënt laat zien voor therapievormen die zelfstandig uitgevoerd kunnen worden (4). Dit zijn de therapievormen vallend onder 'other airway clearance techniques' zoals ACBT, AD, PEP-masker, Flutter en HFCC. De eerste vier vormen worden in Nederland veelvuldig gebruikt. Het PEP-masker en de flutter blijken bij CF over het algemeen geen meerwaarde te hebben boven andere vormen van 'ACT'. De werkgroep is van mening dat het PEP-masker of de flutter niet de eerste behandelvorm is bij CF; in individuele gevallen kan wel aan het gebruik van deze hulpmiddelen gedacht worden, bijvoorbeeld wanneer een positieve druk gewenst is om het risico van collaps in de luchtwegen te beperken, wanneer andere vormen van 'ACT' weinig effectief blijken, wanneer een positief effect wordt ervaren door de patiënt. Het gebruik van PEP-masker en flutter moet na een proefbehandeling worden geëvalueerd. HFCC wordt in Nederland, in tegen stelling tot de US, niet op grote schaal gebruikt. HFCC blijkt bij CF geen meerwaarde te hebben boven andere vormen van ACT, maar is daarentegen zeer kostbaar in aanschaf.

De werkgroep is van mening dat bij voorkeur een ACT vorm wordt geadviseerd, c.q. aangeleerd, die de patiënt (dan wel de ouders) zelfstandig kan gebruiken.

Ondersteuning van mucustransport over de luchtwegen is een 'levenslange' zorg. Het vasthouden van motivatie voor ACT blijkt lastig. Een belangrijke voorwaarde om een afgewogen keuze voor de patiënt mogelijk te maken is dat hij/zij voldoende is geïnformeerd.

De werkgroep is van mening dat voldoende en goede informatieverstrekking met betrekking tot de oorzaken en gevolgen van mucusretentie, alsmede de mogelijkheden en beperkingen van ACT, een essentieel onderdeel is van de (kinder) fysiotherapeutische zorgverlening.

### Aanbevelingen

De keuze van 'airway clearance therapy' (ACT) wordt, bij gebrek aan bewijs van 'meest effectieve therapie', voor elke patiënt afzonderlijk bepaald, waarbij leeftijd, zelfstandigheid van de patiënt, actualiteit van de ziekte, pathofysiologische status van de longen, voorkeur van de patiënt, en effectiviteit voor die patiënt doorslaggevend zijn.

Bij het (zeer) jonge kind en bij kinderen met aangetoonde gastro-oesofagale reflux wordt houdingsdrainage, waarbij het hoofd/bovenlichaam naar beneden is gericht, ontraden in verband met een groter risico op luchtwegcomplicaties en/of gastro-oesofagale reflux.

Bij voorkeur wordt een ACT vorm geadviseerd, c.q. aangeleerd, die de patiënt (dan wel de ouders) zelfstandig kan gebruiken.

Hulpmiddelen als het PEP-masker en de flutter zijn niet de eerst aangewezen behandelvormen bij CF; in individuele gevallen komen deze hulpmiddelen wel in aanmerking, bijvoorbeeld wanneer een positieve druk gewenst is om het risico van collaps in de luchtwegen te beperken, wanneer andere vormen van 'ACT' weinig effectief blijken te zijn, of wanneer een positief effect wordt ervaren door de patiënt. Het gebruik van PEP-masker en flutter worden na een proefbehandeling geëvalueerd.

Om een afgewogen keuze mogelijk te maken voor de patiënt is voldoende en goede informatieverstrekking noodzakelijk met betrekking tot de oorzaken en gevolgen van mucusretentie, alsmede de mogelijkheden en beperkingen van ACT.

### Referenties

- App EM, Kieselmann R, Reinhardt D, Lindemann H, Dasgupta B, King M, et al. Sputum rheology changes in cystic fibrosis lung disease following two different types of physiotherapy - Flutter vs autogenic drainage. *Chest* 1998 Jul;114(1):171-7.
- Button BM, Heine RG, Catto-Smith AG, Olinsky A, Phelan PD, Ditchfield MR, et al. Chest physiotherapy in infants with cystic fibrosis: To tip or not? A five-year study. *Pediatr Pulmonol* 2003;208-13.
- Button BM, Heine RG, Catto-Smith AG, Phelan PD, Olinsky A. Postural drainage and gastro-oesophageal reflux in infants with cystic fibrosis. *Archives of Disease in Childhood* 1997 Feb;76(2):148-50.
- Chatham K, Ionescu AA, Nixon LS, Shale DJ. A short-term comparison of two methods of sputum expectoration in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2004;23(3):435-9.
- Elkins M, Schans CPvd, Jones A. Positive expiratory pressure physiotherapy for airway clearance in people with Cystic Fibrosis. *The Cochrane Library* 2004;(1).
- Gondor M, Nixon PA, Mutich R, Rebovich P, Orenstein DM. Comparison of Flutter device and chest physical therapy in the treatment of cystic fibrosis pulmonary exacerbation. *Pediatr Pulmonol* 1999;28:255-60.
- Gumery L, Dodd M, Parker A, Prasad A, Pryor JA, Kennedy N. Clinical guidelines for the physiotherapy management of Cystic Fibrosis; Recommendations of a working group. Bromley, Kent, UK: Association of chartered physiotherapists in Cystic Fibrosis (ACPCF); Cystic Fibrosis Trust; 2002.
- Lannefors L, Button BM, McIlwaine M. Physiotherapy in infants and young children with cystic fibrosis: current practice and future developments. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2004;97:8-25.
- Main E, Prasad A, Schans CPvd. Conventional chest physiotherapy compared to other airway clearance techniques for cystic fibrosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005;(1):1-28.
- Schans CPvd, Prasad A, Main E. Chest physiotherapy compared to no chest physiotherapy for cystic fibrosis. *The Cochrane Library* 2003;(1):1-23.
- Scherer TA, Barandun J, Martinez E, Wanner A, Rubin EM. Effect of high-frequency oral airway and chest wall oscillation and conventional chest physical therapy on expectoration in patients with stable cystic fibrosis. *Chest* 1998;113(4):1019-27.

- Winden CMQv, Visser A, Hop W, Sterk PJ, Beckers S, Jongste JCD. Effects of flutter and PEP mask physiotherapy on symptoms and lung function in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 1998;12(1):143-7.

### **3.16 Wanneer kiest men voor mucolytische therapie en welke vorm van mucolytische therapie is het meest efficiënt?**

#### **Inleiding**

De term mucoviscidosis wijst naar het taaie slijm, een van de basis problemen bij CF. Reeds vanaf het begin werden daarom allerlei geneesmiddelen gebruikt om het slijm te “verdunnen”, meestal rechtstreeks in de longen via verneveling. Over de oudere middelen (acetylcysteïne en mercapto-ethaansulfonzuur) werd slechts 1 systematische review gevonden (Duyvestijn 1999) welke aangeeft dat slechts 3/23 studies RCT zijn, alle zonder effect op de longfunctie. Onze bovenstaande search leverde daarom alleen studies met rhDNase (dornase alpha) en hypertoon zout op.

#### **Samenvatting van de literatuur**

Voor de leesbaarheid wordt eerst de evidence gemeld van rhDNase, daarna van hypertoon zout en ook vergelijkende studies hiertussen. In de laatste 10 jaar zijn veel studies verricht met rhDNase, naar allerlei effect parameters. Hier wordt alleen melding gemaakt van de grotere RCT (incl. cross-over) studies en systematische reviews (incl. Cochrane).

Alle 16 gevonden studies over rhDNase zijn van hoge kwaliteit (4 A, 8 B) en tonen een positief effect, zij het op verschillende aspecten van symptomen (Fuchs 1994). Zo verbetert de luchtwegobstructie (FEV<sub>1</sub> 3-6%, FVC 5-10% en FEF<sub>25-75%</sub> 8-13%) tot na 2 jaar gebruik significant, langere studies zijn vooralsnog niet voorhanden (allen, o.a. laatste Cochrane: Jones 2003). Ook anatomische airtrapping middels HRCT of gamma-camera (Laube 1996, Robinson 2003/2005) verbeterde enigszins. Het aantal pulmonale exacerbaties was na 2 jaar net niet significant minder (P=0.06, Quan 2001). Het aantal IV-dagen antibiotica (AB) en opname dagen was minder maar niet significant (McCoy 1996). Het aantal orale AB-kuren en mortaliteit waren niet gemeten. Als enige meer voorkomende bijwerking werd stemverandering (alleen bij 1 maand) en rash gevonden. De invloed op de pulmonale inflammatie lijkt positief qua percentage neutrofielen, elastase en IL-8 (Paul 2004), overigens blijkt het FeNO in een subpopulatie studie verhoogd (Grasemann 2004) mogelijk a.g.v. minder binding aan stoffen in het slijm. Symptoom scores, hoestklaring en QOL vragen gaven een wisselend beeld te zien. De rheologische eigenschappen van het slijm verbeterde zowel in vivo als in vitro (Shah 1996/1997). Wat betreft de timing van rhDNase blijkt dat voor de fysiotherapie oefeningen beter is dan erna, alleen voor een subgroep met chronische *Pseudomonas* infectie in het sputum (Fitzgerald 2005).

De 4 gevonden studies over hypertoon zout (3-7%, HS) zijn 2 goede RCT (Eng 1996, Elkins 2006), 2 Cochrane reviews (Wark 2000/2003) alle in vergelijking met isotoon zout (IS) verneveling. Alle tonen een duidelijk significant effect van HS ten opzichte van IS qua FEV<sub>1</sub>, FVC en FEF<sub>25-75%</sub>, mucociliaire klaring en zelfs op het aantal pulmonale exacerbaties (p=0.02) en VAS voor gevoel van vrije borstkas (p<0.01). De bijwerkingen bleken zelfs, zij het niet significant, minder bij HS t.o.v. IS. Terwijl er niet meer inflammatie of bacteriële

infecties werden gezien (Elkins 2006). Wel werd vaak in de studies vooraf salbutamol toegediend (ook bij IS).

In de vergelijkende studies tussen HS en rhDNase is rhDNase superieur over HS, maar het meten van significantie blijkt moeilijk (Wark 2005). De studies van Suri (2001 – 2004), alle dezelfde dataset, tonen dat FEV<sub>1</sub> 16% (rhDNase bij dagelijkse dosering), 14% (rhDNase om de dag dosering) resp. 3% (HS) verbetert.

Helaas zijn er geen studies verricht waarbij de combinatie van rhDNase en HS is bestudeerd.

### Conclusies

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>Niveau 1</b> | rhDNase heeft tot 2 jaar na gebruik een positieve werking op de luchtwegobstructie, airtrapping en pulmonale exacerbaties.<br><br>A2 <i>Fuchs; Quan 2001; Robinson 2005</i>   |
| <b>Niveau 1</b> | Behandeling met hypertoon zout heeft een positief effect op de longfunctie en een afname geeft van het aantal exacerbaties. Dit effect is onafhankelijk van het al dan niet gelijktijdig gebruik van rhDNase.<br><br>A1 <i>Wark 2005</i><br>A2 <i>Elkins 2006</i> |
| <b>Niveau 1</b> | Het is niet aannemelijk dat fysiologisch zout, acetylcysteïne en mercapto-ethaansulfonzuur werkzaam zijn ter mucolyse van slijm bij CF.<br><br>A1 <i>Duijvestijn 1999</i>   |

### Overige overwegingen

Het is onduidelijk wat de langetermijneffecten op de gemeten parameters zijn. Ook eventuele neveneffecten zoals het eerder verkrijgen van chronische bacteriële infecties in het sputum, m.n. met *Pseudomonas aeruginosa*, zijn onvoldoende onderzocht. RhDNase mag niet verneveld worden met behulp van een ultrasonore vernevelaar. Mogelijk dat bij bepaalde subpopulaties van CF-patiënten de werkzaamheid van zowel rhDNase als hypertoon zout anders is. Verder is nog onbekend wat de optimale dosering van hypertoon zout is en de frequentie van vernevelen. Hypertoon zout is geen geregistreerd geneesmiddel, daarom zijn er problemen met vergoeding.

### Aanbevelingen

De indicatiestelling van mucolytische therapie wordt voor iedere patiënt individueel bepaald.

Sputumevacuatie kan worden bevorderd met zowel rhDNase als hypertoon zout (3-7%). Patiënten kunnen ook beide middelen gebruiken.

De werkgroep raadt het gebruik van NaCl 0,9%, acetylcysteïne (zowel systemisch als per inhalatie) en mercapto-ethaansulfonzuur af.

## Referenties

- Bollert FG, Paton JY, Marshall TG, Calvert J, Greening AP, Innes JA. Recombinant DNase in cystic fibrosis: a protocol for targeted introduction through n-of-1 trials. *Scottish Cystic Fibrosis Group. Eur.Respir.J.* 1999; 13[1]: 107-113.
- Christopher F, Chase D, Stein K, Milne R. rhDNase therapy for the treatment of cystic fibrosis patients with mild to moderate lung disease. *J.Clin.Pharm.Ther.* 1999; 24[6]: 415-426.
- Duijvestijn YC, Brand PL. Systematic review of N-acetylcysteine in cystic fibrosis. *Acta Paediatr.* 1999; 88[1]: 38-41.
- Elkins M, Robinson M, Rose B, Harbour C, Moriarty C, Marks G, Belousova E, Xuan W, Bye P, for the National Hypertonic Saline in CF (NHSCF) Study Group. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with Cystic Fibrosis. *New Eng J Med.* 2006; 354(3): 229-240.
- Eng PA, Morton J, Douglass JA, Riedler J, Wilson J, Robertson CF. Short-term efficacy of ultrasonically nebulized hypertonic saline in cystic fibrosis. *Pediatr.Pulmonol.* 1996; 21[2]: 77-83.
- Fitzgerald DA, Hilton J, Jepson B, Smith L. A crossover, randomized, controlled trial of dornase alfa before versus after physiotherapy in cystic fibrosis. *Pediatrics* 2005; 116[4]: e549-e554.
- Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med.* 1994;331(10):637-42.
- Geller DE, Eigen H, Fiel SB, Clark A, Lamarre AP, Johnson CA, et al. Effect of smaller droplet size of dornase alfa on lung function in mild cystic fibrosis. Dornase Alfa Nebulizer Group. *Pediatr.Pulmonol.* 1998; 25[2]: 83-87.
- Grasemann H, Lax H, Treseler JW, Colin AA. Dornase alpha and exhaled NO in cystic fibrosis. *Pediatr.Pulmonol.* 2004; 38[5]: 379-385.
- Grieve R, Thompson S, Normand C, Suri R, Bush A, Wallis C. A cost-effectiveness analysis of rhDNase in children with cystic fibrosis. *Int.J.Technol.Assess.Health Care* 2003; 19[1]: 71-79.
- Jones AP, Wallis CE, CE Kearney. Recombinant human deoxyribonuclease for cystic fibrosis. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2003; [3]: CD001127.
- Kearney CE, Wallis CE. Deoxyribonuclease for cystic fibrosis. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2000; [2]: CD001127.
- Laube BL, Auci RM, Shields DE, Christiansen DH, Lucas MK, Fuchs HJ, et al. Effect of rhDNase on airflow obstruction and mucociliary clearance in cystic fibrosis. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 1996; 153[2], 752-760.
- McCoy K, Hamilton S, Johnson C. Effects of 12-week administration of dornase alfa in patients with advanced cystic fibrosis lung disease. Pulmozyme Study Group. *Chest* 1996; 110[4]: 889-895.
- Paul K, Rietschel E, Ballmann M, Griese M, Worlitzsch D, Shute J, et al. Effect of treatment with dornase alpha on airway inflammation in patients with cystic fibrosis. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 2004; 169[6]: 719-725.
- Quan JM, Tiddens HA, Sy JP, McKenzie SG, Montgomery MD, Robinson PJ, et al. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. *J.Pediatr.* 2001; 139[6]: 813-820.
- Robinson PJ. Dornase alfa in early cystic fibrosis lung disease. *Pediatr.Pulmonol.* 2002; 34[3]: 237-241.
- Robinson TE, Goris ML, Zhu HJ, Chen X, Bhise P, Sheikh F, et al. Dornase alfa reduces air trapping in children with mild cystic fibrosis lung disease: a quantitative analysis. *Chest* 2005; 128[4]: 2327-2335.

- Robinson TE, Leung AN, Northway WH, Blankenberg FG, Chan FP, Bloch DA, et al. Composite spirometric-computed tomography outcome measure in early cystic fibrosis lung disease. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 2003; 168[5]: 588-593.
- Shah PL, Scott SF, Geddes DM, Conway S, Watson A, Nazir T, et al. An evaluation of two aerosol delivery systems for rhDNase. *Eur.Respir.J.* 1997; 10[6] : 1261-1266.
- Shah PL, Scott SF, Knight RA, Marriott C, Ranasinha C, Hodson ME. In vivo effects of recombinant human DNase I on sputum in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1996; 51[2]: 119-125.
- Suri R, Grieve R, Normand C, Metcalfe C, Thompson S, Wallis C, et al. Effects of hypertonic saline, alternate day and daily rhDNase on healthcare use, costs and outcomes in children with cystic fibrosis. *Thorax* 2002; 57[10]: 841-846.
- Suri R, Marshall LJ, Wallis C, Metcalfe C, Bush A, Shute JK. Effects of recombinant human DNase and hypertonic saline on airway inflammation in children with cystic fibrosis. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 2002; 166[3]: 352-355.
- Suri R, Metcalfe C, Lees B, Grieve R, Flather M, Normand C, et al. Comparison of hypertonic saline and alternate-day or daily recombinant human deoxyribonuclease in children with cystic fibrosis: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358[9290]: 1316-1321.
- Suri R, Metcalfe C, Wallis C, Bush A. Predicting response to rhDNase and hypertonic saline in children with cystic fibrosis. *Pediatr.Pulmonol.* 2004; 37[4]: 305-310.
- Wark PA, McDonald V, Jones AP. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2005; [3]: CD001506.
- Wark PA, McDonald V. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2000; [2]: CD001506.
- Wark PA, McDonald V. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2003; [1], CD001506.
- Wilmott RW, Amin RS, Colin AA, DeVault A, Dozor AJ, Eigen H, et al. Aerosolized recombinant human DNase in hospitalized cystic fibrosis patients with acute pulmonary exacerbations. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 1996; 153[6 Pt 1]: 1914-1917.

### **3.17 Wat zijn indicaties voor non-invasieve beademing bij patiënten met cystic fibrosis?**

#### **Samenvatting literatuur**

In de literatuur worden drie indicaties voor non-invasieve beademing gevonden:

- 1) non-invasieve beademing bij (acute) respiratoire insufficiëntie;
- 2) non-invasieve beademing bij chronische respiratoire insufficiëntie;
- 3) ondersteuning voor sputummobilisatie.

Non-invasieve beademing (NPPV) is een veel gebruikte en geaccepteerde vorm van beademing bij vooral COPD patiënten met een (sub)acute respiratoire insufficiëntie (Hess 2004).

De eerste indicatie voor non-invasieve beademing is (sub)acute respiratoire insufficiëntie bij CF-patiënten. De groep patiënten is gevarieerd in hun ernst betreffend hun ziekte. In de gebruikte studies worden geen duidelijke definities van acute respiratoire insufficiëntie gegeven. Men kan overwegen om dezelfde definitie te hanteren als bij de COPD patiënt. Tijdens de NPPV bij acute respiratoire insufficiëntie bij patiënten die vooraf normocapnisch zijn, wordt er vaak gestreefd naar normocapnie. Dit in tegenstelling tot de tweede indicatie, namelijk chronisch respiratoire insufficiëntie, waarbij normocapnie geen doel van de



behandeling is. Bij deze groep patiënten is vooral de doelstelling om de ademarheid te verlichten. Ook deze groep is gevarieerd maar doorgaans heeft deze groep een slechtere performance als bij de groep patiënten onderzocht met acute respiratoire insufficiëntie. Ook voor deze groep zijn er geen duidelijke definities gebruikt in de onderzocht literatuur.

In een clinical trial van Gozal (1997) werd bij zes stabiele CF-patiënten met totale respiratoire insufficiëntie, gemiddelde leeftijd 22 jaar, sterk gestoorde longfunctie, nachtelijke zuurstofsuppletie vergeleken met NPPV gedurende 1 nacht. De instellingen voor de NPPV waren: IPAP: 16,3 mbar, EPAP: 5.3 mbar en een back-up frequentie van 12/min. De conclusies van het onderzoek waren dat met NPPV een normocapnie werd bereikt terwijl met zuurstof alleen een stijging van de pCO<sub>2</sub> tot > 7 kPa gezien werd.

Ook Granton (2002) concludeert in een clinical trial bij 13 stabiele “end staged” CF-patiënten met nachtelijke NPPV (BiPAP) gedurende 2 maanden, een verbetering van de nachtelijke hypoventilatie waarbij normocapnie werd bereikt. Er kon echter overdag geen verbeterde inspanningstolerantie, longfunctie, bloedgaswaarde of verbeterde spierkracht aangetoond worden.

In een prospectieve studie van Madden (2002) werden 113 “end staged” CF-patiënten met een acute en chronische respiratoire insufficiëntie ten gevolge van een exacerbatie in drie groepen ingedeeld:

A: geaccepteerd voor longtransplantatie (LTX) en wachtend op LTX, B kans op LTX, C: komt niet in aanmerking voor LTX. Zijn conclusies zijn dat in het bijzonder de CF-patiënten wachtend op LTX een indicatie hebben voor NPPV. Binnen groep A overleed 60%. Ook binnen de groep B waren enkele CF-patiënten die baat hadden bij NPPV. In deze groep overleed uiteindelijk 56% van de patiënten. De groep die het minste baat had was uit groep C. In deze groep overleed 87% van de patiënten.

Een derde indicatie is sputummobilisatie. In een cross-overstudie van Faroux (1999) werd bij 16 kinderen met CF en een gemiddelde leeftijd van 13 jaar, chest-fysiotherapie met NPPV en zonder NPPV met elkaar vergeleken. Ondanks de verbeterde vitale capaciteit, toename in tidal volume, toename in inspiratoire en expiratoire spierkracht en betere saturatie met NPPV tijdens de chest-fysiotherapie, was de sputumproductie niet significant beter in de NPPV sessies.

Ook Holland (2003) komt in zijn cross-overstudie bij 26 CF-patiënten met een gemiddelde leeftijd van 27 jaar tot dezelfde conclusies. Er is geen toename van sputumproductie tijdens de NPPV-sessies ondanks een verbetering van de longvolumina, expiratoire spierkracht en de zuurstofsaturatie.

### Conclusies

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>Niveau 3</b> | <p>Er zijn aanwijzingen dat patiënten met CF die een chronische respiratoire insufficiëntie ontwikkelen en in aanmerking komen voor longtransplantatie, baat hebben bij non-invasieve beademing (NPPV), met name omdat NPPV een hulpmiddel kan zijn voor het overbruggen van de wachttijd.</p> <p>C      <i>Gozal 1997; Madden 2002</i></p> |
|-----------------|---|

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>Niveau 3</b> | Er zijn aanwijzingen dat non-invasieve beademing een betere uitkomst heeft dan invasieve beademing.<br><br>C <i>Madden 2002</i> |
|-----------------|---|

### Overige overwegingen

Daar invasieve beademing bij patiënten met CF gepaard gaat met een hoge mortaliteit, verdient NPPV de voorkeur. Bij NPPV behoudt de patiënt communicatie met familie en behandelaars, alsmede een adequate mobiliteit en expectoratie (Safdar 2005). Daarnaast kan NPPV ook intermitterend gebruikt worden en eventueel in de thuissituatie worden voortgezet. Dit laatste kan alleen in samenwerking met het centrum voor thuisbeademing.

Daarnaast is NPPV veilig en goedkoper dan invasieve beademing, mede omdat het op een respiratory care afdeling gegeven kan worden en niet alleen maar op een intensive care unit (Sinuff 2003).

In tegenstelling tot COPD patiënten moet men bij CF-patiënten geen normocapnie nastreven. Het belangrijkste doel is het verminderen van de ademarbeid.

### Aanbevelingen

Bij patiënten met chronische respiratoire insufficiëntie, die wachten op longtransplantatie, wordt in een vroeg stadium non-invasieve beademing (NPPV) overwogen .

Bij acute respiratoire insufficiëntie verdient non-invasieve beademing (NPPV) in sterke mate de voorkeur boven invasieve beademing.

Ieder centrum voor cystic fibrosis beschikt over aantoonbare expertise op het gebied van non-invasieve beademing (NPPV).

### Referenties

- Fauroux B, Boule M, Lofaso F, Zerah F, Clement A, Harf A et al. Chest physiotherapy in cystic fibrosis: improved tolerance with nasal pressure support ventilation. *Pediatrics* 1999; 103(3), E32
- Gozal D. Nocturnal ventilatory support in patients with cystic fibrosis: comparison with supplemental oxygen. *Eur Respir J.* 1997; 10(9); 1999-2003
- Granton JT, Sharpio C, Kesten S. Non-invasive nocturnal ventilatory support in advanced lung disease from cystic fibrosis. *Respiratory Care*; 2002; 47(6); 675-681
- Hess D R. The Evidence for Non-invasive Positive-Pressure Ventilation in the Care of Patients in Acute Respiratory Failure: A Systematic Review of the Literature. *Respir Care* 2004; 49(7): 810–829.
- Holland A E, Denehy L, Ntoumenopoulos G, Naughton M T, Wilson J W, Non-invasive ventilation assists chest physiotherapy in adults with acute exacerbations of cystic fibrosis. *Thorax* 2003; 58; 880-884
- Madden B.P, Kariyawasam H, Siddiqi A J, Machin A, Pryor J A, Hodson M E, Non-invasive ventilation in cystic fibrosis patients with acute or chronic respiratory failure *Eur Respir J* 2002;19: 310-313

- Safdar N, Crnich C J, Maki D G. The Pathogenesis of Ventilator-Associated Pneumonia: It's Relevance to Developing Effective Strategies for Prevention. *Respir Care* 2005 Jun; 50(6): 725-739 Rev.
- Sinuff T, Cook D J, Randall J, Allen C J. Evaluation of a Practice Guideline for Non-invasive Positive-Pressure Ventilation for Acute Respiratory Failure. *CHEST* 2003; 123:2062–2073.

### 3.18 Wat zijn indicaties voor invasieve beademing bij patiënten met cystic fibrosis?

#### Inleiding

Indicaties voor beademing die niet direct samenhangen met de ziekte, zoals peri-operatief ten gevolge van een niet aan cystic fibrosis gerelateerde complicatie, zullen hier niet besproken worden. Op zich zijn de indicaties niet anders dan bij niet CF-patiënten. Echter gezien de achtergrond van cystic fibrosis kan men geneigd zijn om CF-patiënten eerder onder volledige narcose te opereren (en dus invasief te beademen) in plaats lokale of regionale verdoving toe te passen.

Aan CF gerelateerde indicaties zijn:

- 1) acute respiratoire insufficiëntie
  - a. ten gevolge van ernstige exacerbatie
  - b. pneumonie
  - c. hemoptoë
  - d. pneumothorax
  - e. combinatie van factoren
- 2) chronische respiratoire insufficiëntie in afwachting van een longtransplantatie

#### Samenvatting van de literatuur

Betreffende acute respiratoire insufficiëntie bij CF-patiënten schrijft Berlinski (2002) in een retrospectief cohort studie de uitkomsten op mortaliteit van 33 CF-patiënten variërend van 3 tot 35 jaar. In deze studie werd een mortaliteit aangetoond van 22% bij kinderen met een leeftijd <5 jaar tegenover een mortaliteit van 75% bij patiënten >5 jaar. Het risico om tijdens een episode van acute respiratoire insufficiëntie invasief beademd te moeten worden nam toe bij ondervoeding en bij hemoptoë in de voorgeschiedenis.

Ook Sliker (2006) liet in een retrospectieve cohortstudie zien dat kinderen met CF en een acute respiratoire insufficiëntie een betere uitkomst hebben (overleving 100%) dan volwassen CF-patiënten met acute respiratoire insufficiëntie die een overleving van 27% hebben. Ook op de lange termijn na de beademingsperiode hebben kinderen met CF een even goede prognose als kinderen met CF die niet beademd werden.

Ellaffi (2005) beschreef in retrospectieve studie de eenjaarsoverleving na een ernstige exacerbatie bij volwassen CF-patiënten. Van de 69 patiënten in de periode tussen januari 1997 en 2001 werden 46 patiënten opgenomen op de afdeling longziekten. Van deze 46 patiënten werden 15 non invasief beademd. De ziekere patiënten (23) werden op de intensive care opgenomen. Hiervan werden 14 non invasief beademd en 4 patiënten invasief. De eenjaarsoverleving was op de afdeling longziekte 91% (42 van de 46) en van de patiënten op de intensive care 52% (12 van de 23). Twee patiënten van de intensive care en vijf patiënten van de afdeling longziekten kregen na hun ontslag alsnog een longtransplantatie. Factoren die een negatieve invloed op de eenjaarsoverleving hadden

waren: kolonisatie met *Burkholderia cepacia* complex, snelle achteruitgang van de FEV<sub>1</sub> voorafgaande aan de opname, ernst van de exacerbatie (hypoxemie, hypercapnie, logische organ dysfunctie, invasieve beademing en intensive care opname).

In een retrospectieve studie van Sood (2001) is de overleving van 76 volwassen CF-patiënten beschreven die opgenomen werden op de intensive care afdeling. Sommige patiënten (28 = 37%) werden in de periode van 1990 en 1998 meerdere keren opgenomen. In totaal ging het om 136 opnamen: exacerbatie 65 opnamen, massale hemoptoë 33 opnamen, infectie 30 opnamen, pneumothorax 3 opnamen en 5 opnamen waren om uiteenlopende redenen. 30 patiënten hadden totaal 32 episoden met intubatie en invasieve beademing. 12 patiënten overleden tijdens de eerste opname, 8 patiënten ondergingen longtransplantatie tijdens de eerste opname. In totaal ondergingen 17 van de 42 patiënten die (non-invasieve en invasieve beademing nodig hadden) longtransplantatie. Van de 17 patiënten waren 14 na een jaar in leven. In totaal overleden 19 patiënten op de intensive care. Van de patiënten die geen transplantatie ondergingen overleden 3 patiënten binnen 6 maanden na ontslag van de intensive care en waren 3 patiënten na een jaar nog in leven. Sood (2001) kon geen duidelijke verschillen vinden tussen de survivors en de nonsurvivors als het gaat om longfunctie, kolonisatie etc.

Thomas (2003) concludeerde in een overzichtsartikel dat over het algemeen kinderen een goede prognose hebben. Voor volwassen patiënten heeft een intensive care opname alleen nut bij een reversibele component waarbij het moeilijk is om vooraf te bepalen welke patiënt baat heeft van een intensive care opname.

De tweede indicatie voor invasieve beademing kan een opname met respiratoire insufficiëntie zijn bij patiënten in afwachting van longtransplantatie.

In een retrospectieve studie van Bartz (2003) werden 8 cystic fibrose patiënten die vooraf aan de transplantatie invasief waren beademd vergeleken met 24 patiënten die vooraf niet waren beademd. De beademingsduur van de 8 patiënt vooraf aan de transplantatie bedroeg gemiddeld 62 dagen met een spreiding van 3 tot 153 dagen. Het enige verschil dat Bartz (2003) tussen beide groepen patiënten kon aantonen was tijd van extubatie na de transplantatie. Voor de 8 patiënten bedroeg dit 11 dagen versus 4 dagen gemiddeld voor de 24 niet vooraf beademde patiënten. De totale ligduur in het ziekenhuis, de eenjaarsoverleving en de longfunctie verschilden niet significant.

## Conclusies

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>Niveau 3</b> | De één jaarsoverleving van volwassen CF-patiënten opgenomen op een intensive care in verband met chronische respiratoire insufficiëntie is klein. Alleen bij CF-patiënten met een reversibele component (hemoptoë, pneumothorax etc.) en CF-patiënten die tijdens of kort na de ICU opname een longtransplantatie kunnen ondergaan, verbeteren de overlevingskansen.<br><br>B <i>Ellaffi 2005; Sood 2001; Sliker 2006</i> |
| <b>Niveau 3</b> | Bij CF-patiënten met acute respiratoire insufficiëntie hebben kinderen een duidelijk betere overleving dan volwassen CF-patiënten.<br><br>C <i>Berlinski 2002; Thomas 2003; Sliker 2006</i>   |

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Niveau 3</b> | Ondervoeding, kolonisatie met <i>B. cepacia</i> complex, snelle achteruitgang van de FEV <sub>1</sub> in het afgelopen jaar, en de ernst van de totale respiratoire insufficiëntie hebben een negatieve invloed op de eenjaarsoverleving.<br><br>B <i>Berlinski 2002; Ellaffi 2005</i> |
|-----------------|--|

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>Niveau 3</b> | Patiënten die vanaf een invasieve beademing worden getransplanteerd hebben een vergelijkbare een-jaarsoverleving t.o.v. niet-beademde patiënten.<br><br>C <i>Bartz 2003</i> |
|-----------------|---|

### Overige overwegingen

Indien toch wordt overgegaan op invasieve beademing, dan is het van belang om vooraf de patiënt en familieleden te informeren over de slechte prognose van deze behandeling op de korte termijn. Na het inzetten van de behandeling is veelal communicatie met de patiënt onmogelijk geworden.

### Aanbevelingen

Bij CF-patiënten met een slechte uitgangscoditie is terughoudendheid geboden wat betreft het aanbieden van invasieve beademing.

Non-invasieve beademing (NPPV) heeft te allen tijde de voorkeur boven invasieve beademing.

### Referenties

- Bartz RR, Love RB, Levenson GE, Will LR, Welter DL, Meyer KC. Pre-transplant mechanical ventilation and outcome in patients with cystic fibrosis.
- Berlinski A, Fan LL, Kozinetz CA, Oermann CM. Invasieve mechanical ventilation for acute respiratory failure in children with cystic fibrosis: outcome analysis and case control study. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34 (4); 297-303
- Ellaffi M, Vinsonneau C, Coste J, Hubert D, Burgel PR, Dhainaut JF, Dusser D. One year outcome after severe pulmonary exacerbation in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 15; 171 (2); 158-164
- *J Heart Lung Transplant* 2003; 22 (4); 433-438
- Slieker MG, Gestel van JPJ, Heijerman HGM, Tramper-Stranders GA, Teding van Berkhout F, Ent van der CK, Jansen NJG. Outcome of assisted ventilation for acute respiratory failure in cystic fibrosis. *Int Care Med*. 2006; 32 (5) 754-758.
- Sood N, Paradowski LJ, Yankaskas JR. Outcome of Intensive Care Unit Care Adults with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163; 335-338
- Thomas SR. The pulmonary physician in the critical care. Illustrative case 1 cystic fibrosis. *Thorax* 2003; 58; 357-360

### 3.19 Welke maatregelen zijn geïndiceerd voor adequate infectiepreventie in het ziekenhuis?

#### Inleiding

Alle achtergronden, overwegingen en methoden voor detectie en preventie van kruisinfecties worden in extenso beschreven door Saiman (2003). Maatregelen ter preventie van kruisinfecties zijn er op gericht de kans op transmissie te verkleinen/beperken. Kruisinfecties zijn niet geheel te voorkomen. Erkende vormen van preventie van kruisinfectie (zie [www.WIP.nl](http://www.WIP.nl)) waarbij het type isolatie op deur (c.q. bed) aangegeven wordt, te combineren met hand/hoest hygiëne voor medewerkers en bezoek (vóór en na contact handen wassen (zeep) en desinfecteren (antisepticum)), zijn:-  
contactisolatie: patiënt bij voorkeur op éénpersoonskamer (tenminste 1,5 m vrij) handschoenen en bril bij kans op spatten.

- druppelisolatie: voor ziekten die zich via druppels verspreiden over ± 1,5 m, o.a. bij *Burkholderia cepacia* complex
- strikte isolatie: isolatiekamer (speciale eisen), of zoals voor *Meticilline Resistente Staphylococcus aureus* (MRSA).

Daarnaast worden er reeds lange tijd speciale maatregelen bij CF-patiënten toegepast:

- cohortsegregatie: CF-patiënten met chronische infectie met dezelfde bacterie worden zowel poli- als klinisch strikt apart gehouden en behandeld.
- segregatie op basis van resistentiepatroon dan wel stamtypering.
- Volledige segregatie van alle CF-patiënten, zoals al meer dan 10 jaar plaats vindt bij CF-patiënten met chronische infectie met *B. cepacia* complex.

#### Samenvatting van de literatuur

Intensieve antibiotische therapie, in het bijzonder als monotherapie (Cheng 1996), wordt verantwoordelijk gehouden voor een toegenomen antimicrobiële resistentie (Doring 2000). Verschillende mechanismen voor de ontwikkeling van resistentie onder therapie zijn beschreven bij *Pseudomonas aeruginosa* (Doring 2000, Saiman 1996). Echter ook bij patiënten die nooit antibiotica gebruikt hebben zijn resistente stammen geïsoleerd (Cheng 1996). Terwijl kruisinfectie met andere organismen, bijvoorbeeld *B. cepacia* complex, duidelijk beschreven is (Govan 1993), werd tot voor kort persoon op persoon kruisinfectie van *P. aeruginosa* als zeldzaam beschouwd. Dit werd vooral gezien bij intensieve en intieme contacten, zoals tijdens CF-kampen, revalidatiecentra en tussen siblings en partners (Tummler 1991, Wolz 1989). Recente studies, uit m.n. de UK (Cheng 1996, McCallum 2001, Jones 2001, Williams 1997), beschrijven multiresistente *P. aeruginosa*-stammen die, hoewel fenotypisch heterogeen qua antimicrobiële resistentie, genotypisch van dezelfde kloon afkomstig bleken te zijn. Dit is suggestief voor kruisinfectie of acquisitie vanuit een gemeenschappelijke bron. CF-patiënten hebben legio kansen om "eigen" *P. aeruginosa*-stammen van natuurlijke bronnen te verkrijgen en dit is moeilijk om te voorkomen. Acquisitie van multiresistente stammen is geassocieerd met hospitalisatie (Cheng 1996, McCallum 2001, Jones 2001, Pedersen 1986), met transmissie waarschijnlijk door direct contact, hoesten, en slechte hygiëne. In het CF-centrum uit Manchester, toonden prospectieve surveillance kweken dat 22/154 (14%) patiënten een gemeenschappelijke epidemische stam in het sputum hadden, die verschilde van de epidemische stammen uit Liverpool en Sheffield (Jones 2001). Een Interessante bevinding is dat géén van de met *B. cepacia* *B. cepacia*-

complex geïnfecteerde patiënten (die gescheiden van andere CF-patiënten waren) deze epidemische *P. aeruginosa* stammen verkregen, suggererend dat deze maatregel de persoon op persoon verspreiding had voorkomen. De verspreiding van kruisinfecties van *P. aeruginosa* werd ook gesuggereerd doordat tijdens exacerbaties, deze epidemische stammen niet geïdentificeerd konden worden in het ziekenhuis (Cheng 1996, McCallum 2001, Jones 2001, Pedersen 1986, Geddes 2001). Zeer recent, echter, werd de mogelijkheid van verspreiding via de lucht van de “Manchester” stam aangetoond (Jones 2003). In een prospectieve studie van 4 jaar bleek cohortsegregatie in Manchester niet afdoende te beschermen tegen transmissie van transmissible stammen. 25% van de met *P. aeruginosa* chronisch geïnfecteerde CF-patiënten bleken deze transmissible stammen te hebben en 5% kreeg een superinfectie hiermee (Jones 2005). Ook in Australië is dit inmiddels aangetoond en blijkt de “Melbourne” stam zich nu, ondanks cohortsegregatie, over de rest van het continent te verspreiden (Aris 1997). De klinische significantie van het kweken van een multiresistente *P. aeruginosa* is nog steeds onduidelijk, met weinig bewijs om te suggereren dat geïnfecteerde individuen het slechter doen (Döring 2003), zelfs na transplantatie (Griffiths 2005). Sommige klinieken introduceerden, na een verspreiding van een multiresistente stam, cohortsegregatie, gebaseerd op sputummicrobiologie (Pedersen 1986). Echter, omdat de antibioticumgevoeligheid van de “Liverpool” stam variabel is (Cheng 1996) en epidemische stammen wel of niet resistentie vertonen, is het vertrouwen op antibioticumresistentie alleen niet voldoende om episodes van kruisinfectie aan te tonen (CF Trust 2001). Segregatie gebaseerd op genotype is betrouwbaarder en wordt verder gesteund door onderzoek dat epidemische stammen patiënten met reeds andere stammen met *P. aeruginosa* superinfecteren (McCallum 2002). Een zorgbare ontwikkeling is gerapporteerd door Mc Callum (2002) die een epidemische stam beschrijft die de longen van beide ouders van een CF-patiënt koloniseerden met ziekteverschijnselen. CF-patiënten met *P. aeruginosa* stammen met hoge transmissie hebben een grotere therapiebehoefte dan patiënten met gewone stammen, zoals een toename in opnamedagen in ziekenhuizen (Armstrong 2000, Jones 2002), respiratoire exacerbaties en intraveneuze antibiotica dagen (Armstrong 2000). De beste studie aangaande het klinisch beloop na chronische infectie met een epidemische stam (Liverpool) is uitgevoerd door Al-Aloul e.a. (2004). In vergelijking met individuele *P. aeruginosa* stammen bleken patiënten met de *Liverpool P. aeruginosa* stam jaarlijks gemiddeld 4,4% meer longfunctieverlies te hebben ( $p < 0,02$ ) in 4 jaar tijd resulterend in FEV<sub>1</sub> 65% vs 83% ( $p < 0,03$ ). Tevens lagere BMI 19,4 vs 22,7 ( $p < 0,02$ ), daarentegen geen significante verschillen qua ziekenhuisopnames, polibezoek en antibioticagebruik (oraal en IV).

Deze stammen zijn virulenter, potentieel multiresistent en veel moeilijker te behandelen en eradiceren (Edenborough 2004). Als *P. aeruginosa* vrije patiënten derhalve meteen met een multiresistente *P. aeruginosa* besmet worden, reduceert dit bij hen de kans op een van de beste verbeteringen in de behandeling van CF, namelijk eradicatie van deze *P. aeruginosa* stammen. Derhalve lijkt segregatie op basis van resistentie van *P. aeruginosa* rationeler, maar niet bewezen (Gibson 2003). Bovendien zijn deze stammen niet op basis van standaard sputumkweken te herkennen. Recent zijn er twee systematische reviews gepubliceerd waarin is gepoogd bewijs te vinden voor bepaalde vormen van isolatie bij CF-patiënten (Vonberg 2005, Festini 2006). In beide reviews komen de auteurs tot de conclusie dat er geen goede RCT's zijn uitgevoerd, alleen (retrospectief) cohortonderzoek. Hierdoor is er onvoldoende bewijs voor strikte segregatiemaatregelen, maar beiden geven aan dat de uitkomsten van de

observationale studies deze maatregelen wel ondersteunen, zowel voor *B. cepacia*. *cepacia*-complex als voor *P. aeruginosa*.

Tenslotte is hand- en hoesthygiëne reeds lang een bekend en ondergewaardeerd middel ter preventie van kruisinfecties (Seal 2005). Indien iedereen zich hieraan zou houden zouden andere maatregelen wellicht minder stringent kunnen zijn. Helaas laat de compliance altijd te wensen over. Een ander probleem is dat CF-patiënten uit angst voor het oplopen van een infectie met *P. aeruginosa* wegblijven uit gespecialiseerde CF centra. Ondanks een verhoogde kans op een chronische *P. aeruginosa* infectie blijkt de prognose t.a.v. een beter klinisch beloop de zorg in gespecialiseerde CF centra sterk te ondersteunen (Mahadeva 1998).

### Conclusies

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Niveau 1</b> | Volledige scheiding van CF-patiënten minimaliseert de overdracht van <i>B. cepacia</i> complex en <i>P. aeruginosa</i> van de ene op de andere CF patiënt.<br><br>A1 <i>Festini 2006; Vonberg 2005</i>                   |
| <b>Niveau 3</b> | Cohortsegregatie op basis van <i>standaard</i> sputumkweken voorkomt <i>niet</i> de spreiding van epidemische stammen.<br><br>C <i>Jones 2005; Griffiths 2005</i>  |
| <b>Niveau 3</b> | Optimaal hygienische maatregelen (waaronder hand en hoest hygiëne), zonder toepassing van segregatie zijn niet afdoende om kruisinfecties te voorkomen.<br><br>C <i>Seal 2005, Jones 2005</i>                            |
| <b>Niveau 3</b> | Genetische typering van <i>P. aeruginosa</i> stammen is technisch mogelijk. Sommige genotypes geven een slechter beloop dan andere, vooral bij eerste infectie.<br><br>B <i>Al-Aloul 2004</i><br>C <i>Armstrong 2000</i> |

### Overige overwegingen

Segregatie brengt logistieke complicaties en psychosociale implicaties voor CF-patiënten, hun siblings, vrienden en partners met zich mee.. Eigenlijk zijn alleen epidemische stammen belangrijk in het kader van infectiepreventie (gemakkelijke transmissie). In Nederland vindt echter geen routinematige typering van de stammen van alle patiënten met infectie plaats. Hoewel genotypering zeker kruisinfectie tussen patiënten en (of binnen) klinieken hebben bevestigd, zal eerst moeten worden aangetoond dat dit de beste methode van surveillance is. Tevens is niet bekend hoe vaak dit uitgevoerd dient te worden, en hoe deze forse extra kosten betaald moeten worden. Verder, hoeveel draagt kruisinfectie bij aan meer morbiditeit en mortaliteit? Of surveillance op genotype daarom op klinische gronden geïndiceerd is blijft discutabel. De meest toegepaste maatregel is het organiseren van aparte cohorten van *P. aeruginosa* -vrije en -positieve patiënten. Dit zal echter niet afdoende zijn, omdat diagnostiek



van *P. aeruginosa* vaak maanden achterloopt en er grote verschillen bestaan tussen *P. aeruginosa*-stammen. Geddes vroeg zich terecht af of de term “epidemisch” adequaat is om een *P. aeruginosa*-stam te beschrijven, omdat het niet bekend is in hoeverre kruisinfectie bepaald wordt door karakteristieken van de stam of door vermindering in controle van de chronische infectie. Dit geeft aan dat ook segregatie op basis van een dergelijke epidemische stam discutabel is. Zo zijn er nog meer maatregelen te bedenken die ieder op zich werken, maar op zichzelf niet afdoende zijn. Bedenk dat (para-) medici een vector kunnen zijn van overdracht van ongewenste micro-organismen.

## Aanbevelingen

Maatregelen ter preventie zijn gericht op risicoreductie. Absolute preventie van kruisbesmetting lijkt onhaalbaar. Hierbij gelden drie uitgangspunten:

1. Ter voorkoming van kruisbesmetting wordt direct én indirect contact via gebruiksvoorwerpen (bijv. computers) tussen CF-patiënten, tot een minimum beperkt
2. Elke CF-patiënt, bezoek en medisch personeel hanteren strikte hand- en hoesthygiëne (met antisepticum en tissues).
3. Een CF-patiënt wordt onder contactisolatie verpleegd. Combinatie met een niet-CF-patiënt is eventueel wel mogelijk, mits deze geen (chronische) longproblematiek met verhoogde vatbaarheid heeft.

Bovenstaande uitgangspunten worden in alle situaties aangehouden.

Het implementeren van deze aanbevelingen is in alle centra van belang. De praktische uitwerking kan verschillend zijn in verschillende instellingen (bijv. door verschil van inrichting van de poli). Het is van belang hier op lokaal niveau aandacht aan te besteden, ook in de voorlichting aan patiënten.

Evaluatie van de effectiviteit van segregatie maatregelen is van belang. Daarom is het aan te bevelen de *P. aeruginosa*-stammen jaarlijks bij het groot onderzoek in te vriezen zodat genotypering in de toekomst mogelijk is.

Segregatie mag nooit een reden zijn om niet naar een CF centrum of ziekenhuis te gaan of behandeling uit te stellen. Het voordeel van centrumzorg weegt sterk op tegen een verhoogd risico op contact.

Voor definities van contact-, druppel- en strikte isolatie: zie [www.WIP.nl](http://www.WIP.nl)

## Referenties

- Al-Aloul M, rawley J, Winstanley C, Hart CA, Ledson MJ, Walshaw MJ. Increased morbidity associated with chronic infection by an epidemic *Pseudomonas aeruginosa* strain in CF patients. *Thorax* 2004; 59:334-36.
- Aris RM, Gilligan PH, Neuringer IP, Gott KK, Rea J, Yankaskas JR. The effects of panresistant bacteria in cystic fibrosis patients on lung transplant outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1699-1704.
- Armstrong DS, Nixon G, Carlin J, Carzino R, Grimwood K. Long-term outbreak of a transmissible virulent strain of *Pseudomonas aeruginosa* in a paediatric cystic fibrosis clinic. *Paediatr Pulmonol* 2000;20: 285.
- Cheng K, Smyth RL, Govan JRV, Doherty C, Winstanley C, Denning N., Spread of  $\beta$ -lactam-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in a cystic fibrosis clinic. *Lancet* 1996; 348: 639-42.
- Cystic Fibrosis Trust Control of Infection Group. *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis: suggestions for prevention and infection control, Cystic Fibrosis Trust 2001, Kent, UK).

- Döring G, Conway SP, Heijerman HGM, Hodson SE, Hoiby N, myth A. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. Eur Respir J 2000;16 :1–19.
- Edenborough FP, Stone HR, Kelly SJ, Zadik P, Doherty CJ, Govan JRW. Genotyping of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis suggests need for segregation. J Cyst Fibros. 2004; 3 (1) : 37-44.
- Festini F, Buzetti R, Bassi C, Braggion C, alvatore D, Tacetti G, Mastella G. Isolation measures for prevention of infection with respiratory pathogens in CF: a systematically review. J of Hospital Infection 2006; 64:1-6.
- Geddes DM. Of isolates and isolation: *Pseudomonas aeruginosa* in adults with cystic fibrosis. Lancet 2001;358: 522.
- Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in CF. Am J Resp Crit Care Med 2003; 168:918-51.
- Govan JRW, Brown PH, Maddison J, Doherty CJ, Nelson JW, Dodd M. Evidence of transmission of *Pseudomonas cepacia* by social contact in cystic fibrosis. The Lancet 1993; 342:15–19.
- Griffiths AL, Jansen K, Carlin JB. Effects of segregation of an epidemic *Pseudomonas aeruginosa* strain in a CF clinic. Am J Resp Crit Care Med 2005; 171:1020-25.
- Jones AM, Dodd ME, Doherty CJ, Govan JRW, Webb AK. Increased treatment requirements of cystic fibrosis patients who harbour a transmissible strain of *Pseudomonas aeruginosa*. Thorax 2002; 57: 924–25.
- Jones AM, Dodd ME, Govan JRW, Doherty CJ, mith CM, Isalska BJ, Prospective surveillance for *Pseudomonas aeruginosa* Cross-Infection at a CF center. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 257-60.
- Jones AM, Govan JRW, Doherty CJ, Dodd ME, Isalska BJ, Stanbridge TN, Webb AK. Spread of a multiresistant strain of *Pseudomonas aeruginosa* in an adult cystic fibrosis clinic. Lancet 2001; 358: 557–58.
- Jones AM, Govan JRW, Doherty CJ, Dodd ME, Isalska BJ, Stanbridge TN, Webb AK. Identification of airborne dissemination of epidemic multiresistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* at a CF centre during a cross-infection outbreak. Thorax 2003; 58: 525-27.
- Mahadeva R, Webb K, Westerbeek RC, Carroll NR, Dodd ME, Bilton D. Clinical outcome in relation to care in centres specialising in cystic fibrosis: cross sectional study. BMJ. 1998;16:1771-5.
- McCallum SJ, Corkill J, Gallagher M, Ledson MJ, Hart CA, Walshaw MJ. Superinfection with a transmissible strain of *Pseudomonas aeruginosa* in adults with cystic fibrosis chronically colonised by *P. aeruginosa*. Lancet 2001; 358:558–60.
- McCallum SJ, Gallagher MJ, Corkill JE, Hart CA, Ledson MJ, Walshaw MJ. Spread of an epidemic *Pseudomonas aeruginosa* strain from a patient with cystic fibrosis (CF) to non-CF relatives. Thorax 2002; 57: 559–60.
- Pedersen SS, Koch C, Hoiby N, Rosendal K. An epidemic spread of multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* in a cystic fibrosis centre. J Antimicrob Chemother 1986; 17: 505–516.
- Saiman L, Mehar F, Niu WW, Neu HC, Shaw KJ, Miller G and Prince A. Antibiotic susceptibility of multiply resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients with cystic fibrosis including candidates for transplantation. Clin Infect Dis 1996; 23 :532–37.
- Saiman L, Siegel J, Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference on infection Control Participants. Infection control recommendations for patients with cystic fibrosis: microbiology, important pathogens, and infection control practices to prevent patient-to-patient transmission. Am J Infect Control 2003 May;31(3 Suppl):S1-62.

- Seal LA, Rizer RL, Maas-Irslinger R. A unique water optional health care personnel handwash provides antimicrobial persistence and residual effects while decreasing the need for additional products. *Am J Infect Control*. 2005; 33: 207-16.
- Tummeler B, Ooperman U, Grothues D, Weissbrodt H, Steinkamp J von der Hardt H. Nosocomial acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* by cystic fibrosis patients. *J Klin Microbiol* 1991; 29:1265–67.
- Vonberg RP, Gastmeier P. Isolation of infectious CF patients: results of a systematically review. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26: 401-9.
- Williams T, Evaluation of antimicrobial sensitivity patterns as markers of *Pseudomonas aeruginosa* cross-infection at a cystic fibrosis clinic. *Br J Biomed Sci* 1997; 54:181–85.
- Wolz C, Kioz J, Ogle J Vasil M. *Pseudomonas aeruginosa* cross colonisation and persistence in patients with cystic fibrosis. Use of a DNA probe. *Epidemiol Infect* 1989; 102:205–14.

### 3.20 Hoe wordt de pulmonale conditie vastgesteld en gecontroleerd bij CF-patiënten?

#### Inleiding

Om de pulmonale conditie bij patiënten met CF vast te stellen is longfunctie de belangrijkste meting. Deze meting wordt vaak geassocieerd met de kans op mortaliteit. Een belangrijke voorspeller voor de toename van de longfunctie met de leeftijd is het gewicht (bij kinderen gecorrigeerd voor leeftijd) (Konstan 2003). Belangrijke co-factoren die de achteruitgang van de longfunctie bepalen zijn chronische luchtweginfecties, afname van voedingstoestand en CF gerelateerde diabetes mellitus (CFRD).

#### Samenvatting van de literatuur

De belangrijkste voorspeller van mortaliteit in CF is de FEV<sub>1</sub>. Of beter gezegd: het relatieve risico om te overlijden is 2 als de achteruitgang van de FEV<sub>1</sub> (<80% voorspeld) 10% per jaar bedraagt. Dit is gerelateerd aan de leeftijd en aan het geslacht, voor vrouwen is het RR 2.2 (Kerem 1992). Wanneer de FEV<sub>1</sub> nog een normale waarde heeft kan er al wel longschade zijn opgetreden. De MEF<sub>25</sub> of MEF<sub>50</sub> (maximale expiratoire flow op 25 danwel 50% van FVC) kan dan al wel significant verlaagd zijn. Wanneer MEF<sub>50</sub> of MEF<sub>25</sub> is verlaagd dan zou dit moeten worden opgevat als een vroeg teken van longschade (Tiddens 2002). Een andere longfunctieparameter die voorspellend kan zijn voor mortaliteit is RV/TLC ratio (residuaal volume/totale longcapaciteit). Wanneer deze ratio >50% is, is de tweejaarsmortaliteit 47% (Graseman 1995). Niet alleen de longfunctie, ook de mate van lichamelijke conditie is geassocieerd met mortaliteit. CF-patiënten met een betere lichamelijke conditie hebben 3x zoveel kans om te overleven dan hun leeftijdsgenoten met CF bij dezelfde longfunctie. De maximale zuurstofopname (VO<sub>2</sub> max) is een waardevolle parameter als voorspeller van de prognose (Nixon 1992). Een maximale fietstest waarbij de VO<sub>2</sub> max wordt gemeten is complex. Het blijkt dat lichamelijke activiteit deels onafhankelijk geassocieerd is met de VO<sub>2</sub> max, en deels in afhankelijkheid met FEV<sub>1</sub>, geslacht, spierkracht en lengte (Hebestreit 2006). De jaarlijkse afname in FEV<sub>1</sub> is geassocieerd met:

- voedingstoestand uitgedrukt in lengte en gewicht (Jarad 2005);
- mate van chronische infectie met bacteriën, waarbij *Pseudomonas aeruginosa* en *Burkholderia cepacia* complex de meeste longschade geven (Aebi 1995);
- CF gerelateerde diabetes mellitus (Jarad 2005).

Wanneer deze associatieve parameters ook frequent vervolgd worden en waar nodig hiervoor adequate behandeling wordt ingezet, dan zal dit beleid de prognose positief beïnvloeden (Johnson 2003). Dit lijkt de grootste positieve invloed op de prognose te geven voor de kleinere kinderen met CF (< 6 jaar) (Que 2006). Een goede voedingsstatus bij kinderen onder de 3 jaar is duidelijk geassocieerd met een betere longfunctie op latere leeftijd (Konstan 2003, Pedreira 2005).

Middels een HR-CT-scan is longschade in beeld te brengen, zoals de mate van air trapping en de bronchiectasieën perifeer gelegen in de long. De studies die tot op heden gedaan zijn gaan over kortere periodes waarbij er tegenstrijdige correlaties worden gevonden tussen afwijkingen op de HR-CT scan en de longfunctie, wat verklaard kan worden uit het feit dat afwijkingen in het longparenchym op de HR-CT-scan eerder aantoonbaar zijn dan dat dit een afwijkende longfunctie geeft. Ook blijkt dat toename van schade aan het longparenchym gedurende 1-2 jaar follow-up beter meetbaar is met de HR-CT scan dan met longfunctie (FEV<sub>1</sub>, RV, TLC) (Judge 2006, De Jong 2006, Brody 2004, Dakin 2002). Er zijn geen studies die over langere tijd CF-patiënten vervolgen met een HR-CT scan in relatie tot pulmonale conditie (gemeten met longfunctie en inspanningscapaciteit) en prognose of mortaliteit.

### Conclusies

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>Niveau 3</b> | <p>Er zijn aanwijzingen dat de pulmonale conditie het best gemeten kan worden met de FEV<sub>1</sub>, MEF<sub>50-25</sub> en RV/TLC. Een andere parameter die een weergave is van de pulmonale conditie is de dagelijkse lichamelijke activiteit wat sterk geassocieerd is met de VO<sub>2</sub> max.</p> <p>C      <i>Kerem 1992; Graseman 1995; Tiddens 2002; Hebestreit 2006</i></p> |
| <b>Niveau 3</b> | <p>Op dit moment zijn er nog geen aanwijzingen dat het jaarlijks vervaardigen van een HR-CT scan bijdraagt aan een betere voorspelling van de pulmonale conditie. Wel zijn vaak al afwijkingen op CT waarneembaar, terwijl de longfunctie nog normaal is.</p> <p>C      <i>Judge 2006; de Jong 2006; Brody 2004; Dakin 2002</i></p>   |
| <b>Niveau 3</b> | <p>Luchtweginfectie met <i>Pseudomonas aeruginosa</i> is geassocieerd met versnelde achteruitgang van de FEV<sub>1</sub>.</p> <p>C      <i>Johnson 2003</i></p>   |

## Aanbeveling

Voor het vaststellen en controleren van de pulmonale conditie van CF-patiënten is het van belang dat:

- bij routine polikliniek controle de flow volume curve wordt gemeten zodat de jaarlijkse afname van de FEV<sub>1</sub> en MEF<sub>50-25</sub> vervolgd kan worden.
- er jaarlijks een body box-meting wordt verricht om toename in airtrapping (RV%/TLC) als uiting van longschade te kunnen vast stellen.
- bij elke routine polikliniek controle de voedingstoestand wordt vastgesteld en een sputum kweek wordt afgenomen.

## Referenties

- Brody AS, Klein JS, Molina PL, Quan J, Bean JA, Wilmott RW. High resolution computed tomography in young patients with cystic fibrosis: distribution of abnormalities and correlation with pulmonary function tests. *J Pediatr.* 2004;145:32-38.
- Dakin JC, Pereira JK, Henry RL, Wang H, Morton, R. Relationship between sputum inflammatory markers, lung function, and lung pathology on high-resolution computed tomography in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2002;33:475-482.
- De Jong PA, Lindblad A, Rubin L, Hop WCJ, de Jongste JC, Brink M, Tiddens HAWM. Progression of lung disease on computed tomography and pulmonary function tests in children and adults in cystic fibrosis. *Thorax* 2006;61:80-85.
- Grasemann H, Wiesemann HG, Rajten F. The importance of lung function as a predictor of 2-year mortality in mucoviscidosis. *Pneumologie.* 1995;49(8):466-469.
- Hebestreit H, Kieser S, Rudiger S, Schenk T, Junge S, Hebestreit A, Ballmann M, Posselt H-G, Kriemler S. Physical activity is independently related to aerobic capacity in cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2006;28:734-739.
- Jarad NA, Higgs S, Jeffcote T, Giles K. Factors associated with reduced FEV1 in adult patients with cystic fibrosis in a relatively affluent area. *Chronic Respiratory Disease* 2005;2:133-137.
- Johnson C, Butler SM, Konstan MW, Morgan W, Wohl MEB. Factors influencing outcomes in cystic fibrosis. *Chest.* 2003;123:20-27.
- Judge EP, Dodd JD, Masterson JB, Gallagher CG. Pulmonary abnormalities on high-resolution CT demonstrate more rapid decline than FEV1 in adults with cystic fibrosis. *Chest.* 2006;130:1424-1432.
- Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *New Eng J Med.* 1992;326:1187-1191.
- Konstan MW, Butler SM, Wohl, ME, Stoddard M, Matousek R, Wagener JS, Johnson CA, Morgan WJ. Growth and nutritional indexes in early life predict pulmonary function in cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2003;142:624-630.
- Nixon PA, Orenstein DM, Kelsey SF, Doershuk CF. The prognostic value of exercise testing in patients with cystic fibrosis. *New Engl J Med.* 1992;327:1785-1788.
- Pedreira CC, Robert RGD, Dalton V, Oliver MR, Carlin JB, Robinson P, Cameron FJ. Association of body composition and lung function in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulm.* 2005;39:276-280.
- Que C, Cullinan P, Geddes D. Improving rate of decline of FEV1 in young adults with cystic fibrosis. *Thorax.* 2006;61:155-157.
- Tiddens HA. Detecting early structural lung damage in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2002; 34:228-231.



## HOOFDSTUK 4. TRACTUS DIGESTIVUS

### 4.1 Hoe wordt de voedingstoestand vastgesteld en gecontroleerd bij CF-patiënten?

#### Inleiding

Onder een goede voedingstoestand verstaat men de situatie waarin de toevoer van voedingsstoffen voldoende is voor een gewenste toename (groei) c.q. adequaat onderhoud van lichaamsmassa, als ook voor een normaal functioneren van cellen en organen (lichaamsfunctie). De positieve relatie tussen de voedingstoestand en de prognose van CF wordt in 4.2 besproken. Deze paragraaf (4.1) heeft alleen betrekking op de beoordeling van de lichaamsmassa.

Voor de beschrijving van de voedingstoestand van patiënten met CF is antropometrie met meting van lengte en gewicht de gebruikelijke techniek. Voor kinderen worden hieruit de leeftijdsgerelateerde standaarddeviatiescores (SDS) afgeleid, voor volwassenen de body mass index (BMI).

Meer gedetailleerde bepalingen van lichaamssamenstelling, met onderverdeling van de lichaamsmassa in verschillende componenten zoals de vetvrije massa en de vetmassa en het volgen van veranderingen daarin in de tijd geven nadere informatie over de voedingstoestand van het individu en het verloop hiervan.

Lichaamssamenstelling kan op verschillende manieren gemeten worden: door middel van densitometrie (onderwaterweging), air displacement pletysmography (ADP), meting van huidplooidiktes, eventueel in combinatie met middenarmomtrek (MAO), dubbel gelabeld water (D<sub>2</sub>O), dual-energy-Xray-absorptiometrie (DEXA), total body electrical conductivity (TOBEC), bio-electrische impedantie (BIA), bio-electrische impedantie spectroscopie (BIS) en totaal lichaamskalium (TBK). Al deze manieren hebben hun eigen voor- en nadelen, zowel wat betreft betrouwbaarheid als patiëntvriendelijkheid. De relevantie en betrouwbaarheid van de verschillende methodes wordt hieronder besproken.

#### Samenvatting van de literatuur

Onderwaterweging wordt als de gouden standaard gezien, maar is niet geschikt bij kinderen en volwassenen met CF. De frequente dyspnoe en het aan de longziekte gerelateerde probleem van een toegenomen residuaal volume (Newby 1990) maken de metingen onbetrouwbaar. Bij densitometrie wordt het residuaal volume lucht bij CF waarschijnlijk onderschat, waardoor de vetmassa (VM) wordt overschat. Vijftig ml residuaal volume komt overeen met een overschatting van 250 gram vetmassa.

In 3 vergelijkende studies bij volwassenen werd een goede correlatie gevonden tussen BIA metingen en D<sub>2</sub>O als referentie (Newby 1990; Azcue 1993; Borowitz 1994). Echter, de predictie-intervallen die het verschil tussen de twee methoden weergeven waren ruim en de verschillende auteurs concluderen dat er meer onderzoek nodig is naar de validiteit van de methoden en de toepasbaarheid op individuele CF-patiënten in verschillende ziektestadia. In eenzelfde onderzoek bij kinderen (Puijan 2004) geeft de BIA een te grote bias, waardoor deze methode voor klinische doeleinden onacceptabel wordt gevonden. Ook BIS blijkt in een onderzoek bij kinderen (Cox 2002) niet sensitief genoeg. Leg to leg BIA wordt alleen door Hollander (2005) bij 35 volwassenen met CF beschreven en blijkt vergelijkbare resultaten met de BIA te laten zien. Deze techniek is voor CF nog niet gevalideerd.

In een cross-sectionele studie bij 19 kinderen naar TBK met D<sub>2</sub>O als referentie blijkt deze geschikt om vloeistofcompartimenten te meten (Borovnicar 2000).

Huidploometing met D<sub>2</sub>O als referentie bij 25 kinderen geeft significante correlatie voor vetvrije massa, maar niet voor VM en de absolute waarden verschillen (Stettler 2000). De Meer (1999) concludeert dat huidploometingen met een interval van 6 maanden met D<sub>2</sub>O als referentie geschikt is om VVM te meten, onafhankelijk van ziekte ernst.

Diverse onderzoeken, voornamelijk bij kinderen (Lands 1993; Newby 1990; Spicher 1993; Holt 1994; Quirk 1997; Groeneweg 2002; Hollander 2005), waarin HP en BIA en steeds verschillende andere methoden (DEXA, TOBEC, TBK, MAO) worden vergeleken geven over het algemeen een goede correlatie tussen de methoden, maar deze metingen zijn niet precies genoeg om individuele klinisch relevante veranderingen in lichaamssamenstelling te detecteren bij de CF populatie. Allen concluderen dat meer onderzoek nodig is naar de klinische relevantie. MAO is volgens Stettler (2000) ongeschikt.

ADP is een nieuwe, niet-invasieve niet-invasieve techniek. Deze is nog niet gevalideerd voor CF. In onderzoek van Murphy (2004) kon 44% van de onderzochte kinderen de meting niet uitvoeren, voornamelijk doordat zij het protocol niet konden volgen of doordat ze de meting weigerden. Deze methode blijkt vergelijkbaar met onderwaterweging in een gezonde populatie.

CF gaat samen met een abnormaal transepitheliaal chloortransport, en dit zou bepaalde methoden kunnen beïnvloeden. Aangetoond is echter dat CF geen nadelige invloed heeft op de DEXA meting (8 kinderen, Lands 1993) en de BIA meting (Spicher 1993 en Azcue 1993 bij kinderen en volwassenen). Newby (1990) meldt dat het hogere zoutgehalte van de huid bij CF in vergelijking met gezonden geen invloed heeft op deze metingen.

Hollander (2005) concludeert in een cross-sectionele studie dat het gebruik van BMI voldoende informatie geeft om de voedingstoestand bij volwassenen te bepalen en monitoren, met de kanttekening dat dit onvoldoende informatie geeft over de lichaamssamenstelling.

#### *Kanttekeningen bij de methodieken*

Voor het meten van huidplooien is een geoefend persoon nodig, de uitkomst van de meting is vaak mede afhankelijk van degene die de meting verricht. Longitudinale metingen worden daarom in principe door steeds dezelfde persoon gedaan. Twee mm verschil in de totale som van de huidplooien kan een verschil van 600-700 gram vetvrije massa (VVM) betekenen (Lands 1993). Bij de berekening van de VVM wordt het lichaamsgewicht meegenomen. De huidploometing is bovendien gevoelig voor verstoringen in de vochtbalans door effect op de huidploodikte.

BIA wordt over het algemeen gemeten bij een frequentie van 50 kHz. Er wordt aangenomen dat deze frequentie voornamelijk extracellulair water meet. Er zijn verschillende apparaten met door de fabrikant ingebrachte formules voor het berekenen van de VVM. Deze zijn specifiek voor leeftijd, geslacht, etniciteit en ziekte. In de formules wordt het lichaamsgewicht meegenomen. Er zijn verschillende formules ontwikkeld voor kinderen. Dit maakt het gebruik ingewikkeld. Door enkele auteurs zijn er aanbevelingen gedaan om deze formules aan te passen. Er is behoefte aan een universele formule.

BIS meet de lichaamsimpedantie bij 48 frequenties, variërend van 5-500 kHz. Hierdoor is zowel intra- als extracellulair water te meten.



DEXA wordt vaak als referentie gebruikt en is in principe geschikt voor routineonderzoek. De precisie is 1% voor botdichtheid, 3% voor VVM en 1-3% voor VM (Murphy 2004).

De D<sub>2</sub>O verdunnings techniek heeft een geschatte accuratesse van 1.5% en de broom-verdunningsmethode heeft een accuratesse van 5% (Cox 2004).

Meting van totaal lichaamskalium (TBK) is duur, technisch zeer gecompliceerd en daarmee niet geschikt voor routineonderzoek. Deze methode wordt niet gezien als de gouden standaard, zeker niet bij ziektes die gepaard gaan met extracellulaire vloeistofverschuiving. De aanname dat TBK in VVM constant is blijkt echter niet altijd zo te zijn. Het geeft voornamelijk een indicatie van de celmassa (BCM) en niet van de LBM (Shepherd1989).

### Conclusies

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Niveau 3</b> | Er zijn aanwijzingen dat gebruik van body mass index (BMI) voldoende informatie geeft om de voedingstoestand bij volwassenen te bepalen en monitoren, met de kanttekening dat dit onvoldoende informatie geeft over de lichaamssamenstelling.<br><br>B <i>Hollander 2005</i> |
|-----------------|--|

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Niveau 4</b> | Voor het bepalen van de lichaamssamenstelling op individueel niveau zijn op dit moment geen aanvullende, goed gevalideerde methodieken voor kinderen of volwassenen met CF voorhanden. |
|-----------------|--|

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>Niveau 3</b> | Er zijn aanwijzingen dat huidplooiemetingen correleren met D <sub>2</sub> O en dat deze geschikt zijn om de vetvrije massa bij kinderen te bepalen, onafhankelijk van ziekte ernst.<br><br>B <i>De Meer 1999; Stettler 2000</i> |
|-----------------|---|

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>Niveau 2</b> | Bio-electrische impedantie (BIA) is mogelijk een geschikte methode voor het meten van de lichaamssamenstelling bij volwassenen met CF, echter niet bij kinderen.<br><br>B <i>Newby 1990; Azcue 1993; Borowitz 1994</i><br>C <i>Puiman 2004</i><br>D <i>Cox 2002</i> |
|-----------------|---|

### Overige overwegingen

De geschiktheid van iedere methode om de voedingstoestand te bepalen hangt af van de mogelijkheid klinisch relevante verschillen op individueel niveau te meten.

Er zijn veel onderzoeken naar de relatie tussen de verschillende methodieken om de voedingstoestand te bepalen. Deze zijn echter moeilijk te interpreteren omdat metingen veelal ook worden beïnvloed door de mate van ondervoeding. Verder is variatie in ziekte-ernst en in de verschillende methodieken voornamelijk gevalideerd bij gezonde, normaal gevoede personen en niet bij (ondervoede) CF-patiënten. Vooral bij jonge kinderen bestaat

een brede normale spreiding van parameters zoals lengte, gewicht en huidplooiën, waardoor kans bestaat op een verkeerde interpretatie van de voedingstoestand.

Bij het bestuderen van de correlatie tussen methodieken moet men erop bedacht zijn dat ze vaak niet geheel onderling onafhankelijk zijn; zo wordt vaak het lichaamsgewicht in beide methodes meegenomen waardoor automatisch een hoge correlatie wordt gevonden.

Verder moet men rekening houden met veranderingen in lichaamssamenstelling in de gezonde populatie als dit als referentie wordt gebruikt. Het vetpercentage van de gezonde populatie wordt steeds groter, hetgeen gevolg heeft voor het "normale" gebied van groeicurves.

Huidplooiemetingen vereisen een gestandaardiseerde methode die door een getraind persoon wordt uitgevoerd.

Mogelijk zijn ADP en BIA metingen geschikt in de toekomst, maar longitudinale studies zijn nodig om de reproduceerbaarheid te evalueren en de accuraatheid om veranderingen in de lichaamssamenstelling te detecteren.

### Aanbevelingen

Voor het beoordelen van de voedingstoestand van kinderen met CF is evaluatie van gewicht en lengte met omzetting daarvan in SDS-scores bruikbaar. Er zijn Nederlandse curves van Gerver en de Bruijn voorhanden (1996). Hierbij lette men op de latere piek groeisnelheid (beschreven bij meisjes).

Voor het beoordelen van de voedingstoestand van volwassenen met CF zijn gewicht en lengte en de daarvan afgeleide BMI bruikbaar.

### Referenties

- Azcue M, Fried M, Pencharz PB. Use of bioelectrical impedance analysis to measure total body water in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol.Nutr.* 1993;16(4):440-5.
- Borovnicar DJ, Stroud DB, Bines JE, Haslam RH, Strauss BJ. Comparison of total body chlorine, potassium, and water measurements in children with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(1):36-43
- Borowitz D, Conboy K. Are bioelectric impedance measurements valid in patients with cystic fibrosis? *J Pediatr Gastroenterol.Nutr.* 1994;18(4):453-6.
- Cox PLM, Hendrix JJE, Forget PP, van Kreel B, Soeters PB. Bio-electrical impedance spectroscopy and skinfold measurements for monitoring body composition in children with cystic fibrosis. Proefschrift The validation of Bio-electrical Impedance Spectroscopy (BIS) for measuring body composition in patients. 2002. ISBN 90-5681-147-9
- De Meer K, Gulmans VA, Westerterp KR, Houwen RH, Berger R. Skinfold measurements in children with cystic fibrosis: monitoring fat-free mass and exercise effects. *Eur. J Pediatr* 1999;158(10):800-6
- Groeneweg M, Tan S, Boot AM, de Jongste JC, Bouquet J, Sinaasappel M. Assessment of nutritional status in children with cystic fibrosis: conventional anthropometry and bioelectrical impedance analysis. A cross-sectional study in Dutch patients. *J Cyst Fibros.* 2002;1:276-80
- Hollander FM, de Roos NM, de Vries JH, Teding van Berkhout F. Assessment of nutritional status in adult patients with cystic fibrosis: whole-body bioimpedance versus body mass index, skinfolds, and leg-to-leg bioimpedance. *J Am Diet. Assoc* 2005;105(4):549-55

- Holt TL, Cui C, Thomas BJ, Ward LC, Quirk PC, Crawford D, et al. Clinical applicability of bioelectric impedance to measure body composition in health and disease. *Nutrition* 1994;10(3):221-4.
- Johannesson M, Gottlieb C, Hjelte L. Delayed puberty in girls with cystic fibrosis despite good clinical status. *Pediatrics* 1997;99(1):29-34.
- Lands LC, Gordon C, Bar-Or O et al. Comparison of three techniques for body composition analysis in cystic fibrosis. *J Appl. Physiol* 1993;75(1):162-6.
- McNaughton SA, Shepherd RW, Greer RG, Cleghorn GJ, Thomas BJ. Nutritional status of children with cystic fibrosis measured by total body potassium as a marker of body cell mass: lack of sensitivity of anthropometric measures. *J Pediatr* 2000;136(2):188-94.
- Murphy AJ, Buntain HM, Wong JC, Greer RM, Wainwright CE, Davies PS. The use of air displacement plethysmography in children and adolescents with cystic fibrosis. *Eur. J Clin Nutr* 2004;58(7):985-9.
- Newby MJ, Keim NL, Brown DJ. Body composition of adult cystic fibrosis patients and control subjects as determined by densitometry, bioelectrical impedance, total-body electrical conductivity, skinfold measurements, and deuterium oxide dilution. *Am J Clin Nutr.* 1990;52:209-213.
- Puiman PJ, Francis P, Buntain H, Wainwright C, Masters B, Davies PS. Total body water in children with cystic fibrosis using bioelectrical impedance. *J Cyst Fibros* 2004;3(4):243-7
- Quirk PC, Ward LC, Thomas BJ, Holt TL, Shepherd RW, Cornish BH. Evaluation of bioelectrical impedance for prospective nutritional assessment in cystic fibrosis. *Nutrition* 1997;13(5):412-6
- Shepherd RW, Holt TL, Greer R, Cleghorn GJ, Thomas BJ. Total body potassium in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol.Nutr.* 1989;9:200-5.
- Spicher V, Roulet M, Schaffner C, Schutz, Y. Bio-electrical impedance analysis for estimation of fat-free mass and muscle mass in cystic fibrosis patients. *Eur. J Pediatr* 1993;152:222-5
- Stettler N, Kawchak DA, Boyle LL, Propert KJ, Scanlin TF, Stallings VA, et al. Prospective evaluation of growth, nutritional status, and body composition in children with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 2000;72(2):407-13
- Thomson MA, Quirk P, Swanson CE, Thomas BJ, Holt TL, Francis PJ, et al. Nutritional growth retardation is associated with defective lung growth in cystic fibrosis: a preventable determinant of progressive pulmonary dysfunction. *Nutrition* 1995;11(4):350-4

## 4.2 Is de voedingstoestand van voorspellende waarde voor de prognose van CF?

### Inleiding

De prognose van CF is de laatste decennia drastisch verbeterd. De gemiddelde leeftijd van de patiënten is nu > 30 jaar. De verklaring hiervoor is multi-factorieel bepaald waardoor de bijdrage van de afzonderlijke maatregelen en interventies moeilijk is vast te stellen.

### Samenvatting van de literatuur

De laatste 5 jaar zijn studies verricht aan de hand van database gegevens uit de Verenigde Staten, Engeland en Duitsland. De voedingstoestand wordt weergegeven als gewicht en lengte meestal als percentage van de gezonde populatie of als Z-score (Beker 2001).

Als maat voor de longfunctie wordt het % FEV<sub>1</sub>pred gebruikt.

De sleutel publicatie is de vergelijking uit 1982 tussen 2 populaties identieke CF-patiënten (Toronto – Boston) met een verschil in vetinname en dosering pancreasenzymsubstitutie

(Corey 1988). De populatie met de hoge doseringen (T) toonden een significante verbetering van hun overleving en verkeerden in een betere voedingstoestand.

De overleving in een studie uit de Brompton groep (Sharma 2001) verbeterde significant met de verbetering van de voedingstoestand en de Duitse registry toonden tevens een prognostische invloed van de voedingstoestand op de ontwikkeling van de longfunctie (Steinkamp 2002).

Een tweetal studies zijn gebaseerd op de Cystic Fibrosis Foundation (CFF) registry uit de USA, welke beide een significant verband aangaven tussen de voedingstoestand en ontwikkeling van de longfunctie. In één studie werd het sterfterisico onderzocht in relatie tot de lengte groei (Marshall 2005). Dit moet gezien worden tegen de achtergrond dat er aanwijzingen zijn voor een relatie tussen de groei en de calorische intake. Uit dit onderzoek van een grote populatie bleek bij jongens en meisjes over een periode van 5 jaar een significant verband tussen overlijden en een lengte < 5 percentiel. Hierbij is verzuimd om naar andere oorzaken dan CF te kijken, welke invloed hebben op de lengtegroei zoals constitutionele factoren en lengte bij de geboorte.

De tweede studie betrof een 4 jarige retrospectieve follow-up van pancreasinsufficiënte CF-patiënten (Zemel 2000). Er was sprake van een daling van de longfunctie in de loop van 4 jaar, maar met een duidelijk verschil tussen patiënten met een normale en verlaagde FEV<sub>1</sub> pred. De eerste groep daalde veel meer dan de tweede. Dit illustreert dat er in de populatie subgroepen zijn te onderscheiden met een specifieke karakteristiek zoals jongens/meisjes, PI/PS, initiële FEV<sub>1</sub> pred en pseudomonas infecties waarmee rekening moet worden gehouden. Overigens was ook in deze studie een duidelijk positief verband tussen een slechte Z-score voor het gewicht en het percentage lengte/gewicht en de afname van de longfunctie.

In een prospectieve single-centerstudie over 2 jaar werd bij bijna 300 6-8 jarige CF-patiënten het effect van toename van lichamelijke groei vergeleken met de verandering van de longfunctie (Peterson 2003). Als er sprake is van een regelmatige gewichtstoename neemt de FEV<sub>1</sub> in absolute volumina significant meer toe dan wanneer patiënt ook periodiek afvalt.

De CFF in de USA publiceert op haar website ([www.cff.org](http://www.cff.org)) een jaarlijks overzicht van de patiëntenpopulatie die in de centra onder behandeling is. Uit deze dataset blijkt een duidelijk verband tussen de voedingstoestand en de longfunctie met een verdere verbetering in de jaar-cohorten van de laatste decennia. De BMI vertoont een positieve correlatie met de FEV<sub>1</sub>. Bij een BMI stijging van 15 tot 21 bij vrouwen en bij mannen tot 24 stijgt de FEV<sub>1</sub> van 35 tot 70%. Daarboven verbetert de FEV<sub>1</sub> niet verder als de BMI toeneemt.

Hieruit kan worden geconcludeerd dat het verband vooral uitgesproken is bij ernstige ondervoeding.

## Conclusies

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>Niveau 2</b> | Het is aannemelijk dat er een significante positieve correlatie bestaat tussen de voedingstoestand (lengte en gewicht toename) en de longfunctie en overleving. |
|                 | B <i>Steinkamp 2002; Beker 2001; Corey 1988; Sharma 2001</i>  |

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>Niveau 2</b> | Het is aannemelijk dat voedingsinterventie een significant positief effect heeft op de voedingstoestand en de overleving. |
|                 | B <i>Zemel 2000; Peterson 2003; Corey 1988; Sharma 2001</i>   |

### Aanbevelingen

De voedingstoestand van CF-patiënten is van voorspellende waarde voor de prognose. Daarom staat bij de behandeling het behoud van de optimale voedingstoestand op de voorgrond.

Bij iedere polikliniekcontrole worden lengte en gewicht gemeten. De meting wordt tenminste 4 maal per jaar uitgevoerd op gestandaardiseerde apparatuur.

### Referenties

- Beker LT, Russek-Cohen E, Fink RJ. Stature as a prognostic factor in cystic fibrosis survival. *J Am Diet Assoc.* 2001 Apr;101(4):438-42.
- Corey M, Mc Laughlin FJ, Williams M, Levinson H. A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol.* 1988;41(6):583-91.
- Marshall BC, Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry Annual Data Report 2004. [www.cff.org](http://www.cff.org) 2005
- Peterson ML, Jacobs DR, Milla CE. Longitudinal changes in growth parameters are correlated with changes in pulmonary function in children with cystic fibrosis. *Pediatrics.* 2003 Sep;112(3 Pt 1):588-92
- Sharma R, Florea VG, Bolger AP, Doehner W, Florea ND, Coats AJS, Hodson ME, Anker SD, Henein MY, Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Thorax.* 2001 Oct;56(10):746-50.
- Steinkamp G, Wiedermann B, Relationship between nutritional status and lung function in cystic fibrosis: cross sectional and longitudinal analyses from the German CF quality assurance (CFQA) project. *Thorax.* 2002 Jul;57(7):596-601
- Zemel BS, Jawad AF, FitzSimmons SF, Stallings VA. Longitudinal relationship among growth, nutritional status, and pulmonary function in children with cystic fibrosis: analysis of the Cystic Fibrosis Foundation National CF Patient Registry. *J Pediatr.* 2000 Sep;137(3):374-80.

## 4.3 Wat is de invloed van exocriene pancreasinsufficiëntie op de voedingstoestand van CF-patiënten?

### Inleiding

De voedingstoestand van CF-patiënten wordt beïnvloed en bedreigd door:

- een verhoogde behoefte aan nutriënten door (chronische) infecties
- een verminderde inname van nutriënten door verlies van eetlust, mede samenhangend met die infecties
- malabsorptie van vetten en andere voedingscomponenten.

De etiologie van malabsorptie is divers en bestaat uit:

- maldigestie door exocriene pancreasinsufficiëntie
- intraluminale factoren (de galzuurconcentratie en de zuurgraad in het duodenum en jejunum)
- mucosale-afwijkingen.

Malabsorptie is bij CF kwantitatief vaak een belangrijke component in het ontstaan van malnutritie en uiteindelijk tot achteruitgang in de voedingstoestand; exocriene pancreasinsufficiëntie is hierin wederom een belangrijke kwantitatieve factor. De exocriene pancreasinsufficiëntie is het voor de hand liggende aangrijpingspunt voor therapeutische interventies ter bestrijding van maldigestie en de daardoor veroorzaakte malabsorptie.

Het aangeven van de relatie tussen de voedingstoestand en het bestaan van malabsorptie ten gevolge van exocriene pancreasinsufficiëntie vereist dat beide goed gedefinieerd zijn en betrouwbaar gemeten kunnen worden.

De voedingstoestand is een complex begrip waarvoor zeer verschillende definities in omloop zijn; men kan denken aan de mate van voorziening in de behoefte aan macronutriënten cq micronutriënten, aan de beschrijving van de lichaamsmassa, aan de onderverdeling daarvan in verschillende componenten (i.e. lichaamsamenstelling) etc.

Malabsorptie kan selectief zijn, voor bepaalde voedselcomponenten cq producten van de voedseldigestie, dan wel meer globaal, voor vele cq alle voedselcomponenten.

Een eenduidige maat voor de lichaamsmassa is het lichaamsgewicht, al dan niet gecorreleerd aan de lichaamslengte (= body mass index). Ook de lengtegroei kan met redelijke precisie gemeten worden. De bepaling van de lichaamssamenstelling is met vele onzekerheden omgeven.

Als maat voor malabsorptie bij exocriene pancreasinsufficiëntie wordt vrijwel altijd de vetmalabsorptie genomen. Dit zal ook zo zijn in de navolgende tekst. Een probleem hierbij is dat er geen betrouwbare, d.w.z. goed reproduceerbare wijze van kwantificering van vetmalabsorptie bestaat.

### Samenvatting van de literatuur

Er worden twee artikelen gevonden die de relatie tussen ondervoeding en exocriene pancreasinsufficiëntie beschrijven.

Dray (2005) concludeerde dat malnutritie, gedefinieerd als een BMI < 18,5 kg/m<sup>2</sup>, significant (p<0,01) gerelateerd is aan exocriene pancreasinsufficiëntie, als ook aan een aantal andere parameters (leeftijd diagnose CF < 18 jaar, FEV<sub>1</sub> <30%, jaarlijkse afname FeV<sub>1</sub>, gastro-oesofagaleoesofagale reflux).

Modolell (2001) vond dat exocriene pancreasinsufficiëntie vaker voorkomt in een groep patiënten (groep A) bij wie de diagnose CF vóór de leeftijd van 14 jaar is gesteld (bij 33/39 pat., 84,6%) dan bij een groep (groep B) die na het 14 jaar als CF-patiënt werd herkend (8/50 pat., 16%). Van alle 89 patiënten waren er 12 (waarvan 10 in groep A) ondervoed, gedefinieerd als een BMI < 17 kg/m<sup>2</sup>.

### Conclusie

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>Niveau 2</b> | Exocriene pancreasinsufficiëntie is positief gecorreleerd met malnutritie.<br>B <i>Dray 2005; Modolell 2001</i> |
|-----------------|---|

### Overige overwegingen

Corey (1988) gaf met een vergelijking tussen 2 populaties identieke CF-patiënten (in Toronto en Boston) het belang aan van het voorkomen dan wel behandelen van malnutritie. Deze groepen kenmerkten zich door een verschil in vetinname. Men toonde aan dat met een niet-vetbeperkt dieet (zoals destijds al gebruikelijk in Toronto) een significante verbetering van de

overleving en een betere groei bereikt kon worden. Behandeling van exocriene pancreasinsufficiëntie met enzymen is effectief.

Stern (2000) liet in een open-label placebo gecontroleerde studie bij 97 patiënten zien dat enteric coated delayed release pancreaslipase capsules een effectieve therapie zijn voor steatorroe bij exocriene pancreasinsufficiëntie bij CF.

Konstan (2004) vond dat behandeling met enzymen, in vergelijking tot placebo, de vet- en eiwitabsorptie verbeterden.

Dominguez-Munoz (2005) liet zien dat de recovery van  $^{13}\text{CO}_2$  in een ademtest verbetert t.o.v. placebo wanneer pancreasenzymen worden gegeven bij de maaltijd.

### Aanbeveling

Daar patiënten met CF en exocriene pancreasinsufficiëntie een groter risico lopen op het ontstaan van ondervoeding wordt de exocriene pancreasfunctie bij iedere patiënt met CF gecontroleerd.

### Referenties

- Corey M, Mc Laughlin FJ, Williams M, Levinson H. A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol.* 1988;41(6):583-91.
- Dominguez-Munoz JE, Iglesias-Garcia J, Iglesias-Rey M, Figueiras A and Vilarino-Insua M. Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized three-way crossover study. *Alimen. Pharmacol. Ther.* 2005;21:993-1000.
- Dray X, Kanaan R, Bienvenu T, Desmazes-Dufeu N, Dusser D, Marteau P, Hubert D. Malnutrition in adults with cystic fibrosis. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2005;59:152-154.
- Konstan MW, Stern RC, Trout JR, Sherman JM, Eigen H, Wagener JS, Duggan C, Wohl ME and Colin P. Ultrase MT12 and Ultrase MT20 in the treatment of exocrine pancreatic insufficiency in cystic fibrosis: safety and efficacy. *Alim. Pharmacol. Ther.* 2004;20:1365-1371.
- Modolell I, Alvarez A, Guarner L, De Gracia J, Malagelada Juan-R. Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Involvement in Adult Patients with Cystic Fibrosis. *Pancreas* 2001;22(4):395-399.
- Stern RC, Eisenberg JD, Wagener JS, Ahrens R, Rock M, doPico G, Orenstein DM. A Comparison of the Efficacy and Tolerance of Pancrealipase and Placebo in the Treatment of Steatorrhea in Cystic Fibrosis Patients With Clinical Exocrine Pancreatic Insufficiency. *Am. J. Gastro* 2000;95:1932-1938.

## 4.4 Hoe kan het effect van enzymsuppletie therapie worden gemeten?

### Inleiding

Verschillende testen zijn ontwikkeld om exocriene pancreasinsufficiëntie (PI) te bestuderen. Er dient een onderscheid gemaakt te worden in testen die geschikt zijn om de diagnose PI te stellen, en testen die men kan gebruiken om de mate van vetverlies door PI te kwantificeren. Als de diagnose CF bij een patiënt wordt gesteld, dient allereerst te worden onderzocht of er al dan niet exocriene pancreasinsufficiëntie bestaat. Bij CF-gerelateerde exocriene pancreasinsufficiëntie treedt malabsorptie op van verschillende macronutriënten. Hiervan is de vetmalabsorptie het meest herkenbaar en meest relevant. In de praktijk wordt daarom de malabsorptie van macronutriënten afgemeten aan de mate van vetmalabsorptie. Bij de

behandeling van PI wordt de verandering in de vetopname als maat voor het succes van de therapie genomen.

Voor het stellen van de diagnose PI bij een patiënt met CF heeft men globaal de keuze uit twee methodes; een directe en een indirecte methode.

Bij de *directe methode* wordt duodenaal aspiraats (na adequate stimulatie, b.v. een testmaaltijd) onderzocht op het gehalte aan bicarbonaat, amylase, trypsine, en lipase. Deze test wordt echt minder vaak toegepast omdat het een grote belasting vormt voor patiënten en omdat het een probleem is de normale waarden met zekerheid te definiëren.

Bij een *indirecte test* wordt gekeken naar concentraties van pancreasenzymen (elastase, trypsine of chymotrypsine) of het gehalte aan vet in de ontlasting. Het bepalen van fecaal elastase<sup>1</sup> lijkt de meest eenvoudige en betrouwbare directe methode voor het vaststellen van PI.

De 72 uur fecale vetbalans is een frequent gebruikte indirecte test. Nadeel van de vetbalans voor het vaststellen van de diagnose PI is dat bij deze methode geen onderscheid wordt gemaakt tussen vetmalabsorptie o.b.v. pancreas, hepatobiliaire dan wel mucosale oorzaken. Voor het kwantificeren van vetmalabsorptie bij eenmaal bekende exocriene pancreasinsufficiëntie is er keuze uit drie technieken;

De meest directe benadering voor het meten van vetmalabsorptie is het bepalen van vet in de ontlasting, bij voorkeur in relatie tot de vetinname. Dit is de vetbalans (FB); de uitkomst is dan het percentage van de hoeveelheid vet, oorspronkelijk aanwezig in het voedsel, dat verloren wordt met de ontlasting. De FB wordt ook wel uitgedrukt als coëfficiënt van vetabsorptie, ook een percentage ( $CFA = 1/FB$ , dezelfde informatie dus, alleen optisch fraaier). Om verzamelfouten te verminderen wordt gebruikelijk de vetbalans uitgevoerd over een periode van 3 dagen (72 uur).

Er zijn ademtesten ontwikkeld waarbij met stabiele isotopen gelabeld vetoplosbaar substraat wordt gegeven, en waarbij de gelabelde kooldioxideproductie, die ontstaat bij oxidatie van geabsorbeerd gelabeld substraat, wordt gemeten. De uitslag is dan het percentage van het als label gebruikte isotoop dat in de uitademingslucht wordt teruggevonden; dit wordt als maat genomen voor het percentage vet in het voedsel dat geabsorbeerd is.

Verder is de bepaling van de steatocriet ontwikkeld. Dit is een eenvoudige meting (centrifugeren van een in een capillaire buis opgenomen verdunde faecessuspensie) waarbij de verhouding wordt bepaald tussen de lengte van de kolommen vet en vaste stof in de feces. De steatocriet is een maat voor de hoeveelheid vet in de ontlasting. De steatocriet is echter niet gerelateerd aan de ingenomen hoeveelheid vet in het dieet. De steatocriet geeft dus geen kwantitatieve beoordeling van de vetabsorptie.

In de klinische praktijk wordt, ondanks bekende beperkingen, de vetbalans genomen als de "gouden standaard".

### **Samenvatting van de literatuur**

Er is geen onderzoeksresultaten gevonden die aangeven dat begeleiding van de behandeling van PI met enzymsuppletie effectiever is – d.w.z. minder klachten, efficiëntere vetopname, minder malnutritie, betere groei – wanneer deze therapie begeleid wordt met metingen van de vetbalans.

Toch is het in de klinische praktijk gebruikelijk met enige regelmaat metingen van de FB cq CFA te verrichten. Dit lijkt met name relevant indien er sprake is van slechte groei of onverklaard gewichtsverlies hetgeen niet verklaard kan worden uit een toegenomen



energiebehoefte dan wel niet gecorrigeerd kan worden met dieetmaatregelen of met aanpassing in de enzymsuppletie-therapie. Verder wordt het in de pediatrie als een voordeel van het uitvoeren van een FB gezien dat de patiënt op deze wijze leert te begrijpen en te beoordelen hoe de relatie is tussen vetinname (i.e. het vetgehalte van het gebruikte dieet), het enzymgebruik, eventuele lichamelijke klachten en de mate van vetverlies.

De steatocriet is een eenvoudige uit te voeren bepaling om het vetgehalte van de feces te schatten; alleen de zure steatocriet heeft een – zij het slechte - correlatie met de coëfficiënt van vetabsorptie. Van de zure steatocriet is echter beschreven dat er klinisch bruikbare informatie mee kan worden verkregen.

De mixed triglyceride breath test is een noninvasieve test voor de pancreatische lipaseactiviteit in het duodenum (Vantrappen 1989). Deze test is gebruikt als een eenvoudige uit te voeren methode om de behoefte aan pancreasenzymtherapie bij CF-patiënten aan te tonen. Ook is de test gebruikt om de optimale dosering van pancreasenzymtherapie vast te stellen (Amarri 2000). Er zijn echter theoretische problemen met de interpretatie van de resultaten van deze test (Slater 2006). Wellicht zal in de toekomst een betere ademtest ter beschikking komen.

### Conclusies

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Niveau 4</b> | De 72 uren vetbalans wordt, ondanks alle beperkingen, beschouwd als de best beschikbare test voor het kwantificeren van vetmalabsorptie. |
|-----------------|--|

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>Niveau 4</b> | De zure steatocriet geeft een indruk van de hoeveelheid vet in de ontlasting maar is niet geschikt voor de kwantitatieve beoordeling van vetmalabsorptie. |
|-----------------|---|

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Niveau 4</b> | Er is geen bewezen superioriteit noch van laboratoriumtechnieken, noch van klinische beoordeling, bij het controleren van de effectiviteit van pancreasenzym-suppletie-therapie. |
|-----------------|--|

### Overige overwegingen

De meting van de vetbalans is uiterst gecompliceerd. De beperkingen zijn daarmee de complexiteit van de te verrichten procedures en de onzekerheid of de onderliggende aannames ook werkelijkheid zijn; nodig zijn een exacte inname (niet meer, ook niet minder) gedurende drie dagen van een exact gedefinieerd en exact afgewogen dieet, exacte verzameling van alle feces gedurende drie dagen (aannemend dat deze fecesproductie correspondeert met het gedefinieerde dieet), volledige homogenisatie van het verkregen fecale materiaal en exacte meting van het vet in een representatief monster uit de fecale suspensie. Aan al deze hoge eisen kan lang niet altijd worden voldaan.

De herhaalbaarheid van de methode is van zeer veel, ook lokaal variërende, factoren afhankelijk; deze zijn dus niet goed bekend. Toch is een goede herhaalbaarheid een essentiële voorwaarde, wil men de methode kunnen gebruiken om daarmee klinische beslissingen te onderbouwen. Daar waar deze methode voor het vergelijken van groepen redelijk voldoet, is de betrouwbaarheid voor het bestuderen van de vetopname bij een individuele patiënt uiterst onzeker. Mutatis mutandis geldt dit ook voor de andere twee methodes, de ademtest en de steatocriet.

## Aanbevelingen

Pancreasenzym-suppletie-therapie wordt gecontroleerd op basis van anamnese en klinische criteria (d.w.z. inadequate groei of gewicht). Het is ter individuele beoordeling of gebruik wordt gemaakt van laboratoriumbepalingen.

## Referenties

- Amarri S, Harding M, Coward WA, Evans TJ, Weaver LT. <sup>13</sup>Carbon mixed triglyceride breath test and pancreatic enzyme supplementation in cystic fibrosis. Arch.Dis.Child. 1997;76:349-351.
- Leus J, van Biervliet S, Robberecht E. Detection and follow up of exocrine pancreatic insufficiency in cystic fibrosis: a review. Eur.J.Pediatr 2000;159:563-568.
- Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman H. Consensus Report: Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. J.Cystic Fibrosis 2002;1:51-75.
- Slater C, Preston T, Weaver LT. Advantages of deuterium-labelled mixed triacylglycerol in studies of intraluminal fat digestion. Rapid Commun Mass Spectrom. 2006;20(2):75-80.
- Van den Neucker AM, Forget P-P, van Kreel, B. Lipid, nitrogen water and energy content of a single stool sample in healthy children and children with cystic fibrosis. Eur.J.Pediatr. 2003;162:764-766.
- Vantrappen GR, Rutgeerts P, Ghos YF, Hiele MI. Mixed triglyceride breath test: a noninvasive test of pancreatic lipase in the duodenum Gastroenterology 1989;96:1126-1134.
- Wagner MH, Bowser EK, Sherman JM, Francisco MP, Theriaque D, Novak DA. Comparison of Steatocrit and Fat Absorption in Persons with Cystic Fibrosis. J.Ped.Gastro.Nutr. 2002;35:202-205.

## 4.5 Hoe wordt de dosering pancreasenzymen vastgesteld bij de behandeling van exocriene pancreasinsufficiëntie?

### Inleiding

Een algemeen geldende regel voor het doseren van pancreasenzymen valt vrijwel niet te geven. Het aantal variabelen dat de benodigde dosering bepaalt, is daarvoor te groot. Deze variabelen zijn:

- 1) De snelheid van maagontleding voor voedsel en enzymen. De aard van de maaltijd (met name het vetgehalte) bepaalt mede de snelheid van maagontleding voor voedsel; voor de enzymen is dat de grootte van de enzympellets. Voor een optimaal resultaat bij een gegeven dosering enzymen is gelijktijdige ontleding van voedsel en medicatie een vereiste; dat dit in de praktijk ook zo gebeurt is niet gegarandeerd, en bovendien slecht voorspelbaar.
- 2) Het vetgehalte van een individuele maaltijd is slechts bij benadering bekend
- 3) Bij een hoge zuurgraad in het duodenum komen meer enzymen vrij, dan wel gecoatete enzymen distaal in de dunne darm, beide met als gevolg een minder nuttig effect.
- 4) Ook de aard en de dikte van de coating van enzym-bevattende pellets bepaalt de snelheid van enzym-vrijgave.
- 5) De opgave van de enzymactiviteit van een gegeven enzympreparaat is minder exact dan men zou vermoeden. Ze kan per batch verschillen en is met name afhankelijk van de shelf-life (tijd verlopen sinds de productie) van het betrokken preparaat, in de praktijk een onbekende factor (Thomson, 1993).

Met het geven van pancreasenzymen wordt veelal niet een volledige normalisatie van de vetmalabsorptie verkregen; dit kan een stimulans zijn hogere doseringen enzymen voor te schrijven.

Overdosering van pancreasenzymen is niet zonder risico; bij gebruik van van hoog-gedoseerde enzympreparaten is strictuurvorming in het colon (fibrosing colonopathy) beschreven.

### Samenvatting van de literatuur

Er is geen literatuur gevonden die houvast biedt bij het vaststellen van de optimale dosering pancreasenzymen. De Europese consensus (Sinaasappel 2002) geeft wel globale richtlijnen. Bij zuigelingen wordt een dosering lipase van globaal 1000 IU lipase per gram vet geadviseerd. Standaard zuigelingenvoeding bevat ongeveer 3,5 gram vet per 100ml. Echter bij geconcentreerde voedingen kan dit oplopen tot 4,5 gram vet per 100 ml. De dosis wordt aangepast op geleide van klinische symptomen, aspect van de ontlasting, groei en eventueel bepaling van vetabsorptie.

Er kan gebruik worden gemaakt van gecoate microkorrels (Creon, Pancrease of Panzytrat) of pancreatine poeder. De enzymsuppletie wordt direct voorafgaande aan de voeding toegediend. De microkorrels gemengd met een beetje borstvoeding, flesvoeding of gemalen fruit, voor afgaande aan borst- of flesvoeding toegediend. De pancreatinepoeder kan worden gemengd met een beetje fles- of borstvoeding en via bijvoorbeeld een speen worden toegediend.

Bij oudere kinderen en bij volwassenen te beginnen met 1 tot 2 capsules à 5000-10000 E lipase per maaltijd, en een halve capsule bij een snack tussendoor. Vervolgens dient de dosering individueel te worden aangepast. De capsules dienen als geheel te worden doorgeslikt; de medicatie kan het best aan het begin van de maaltijd worden gegeven.

Dominguez-Munoz (2005) toonde aan dat pancreasenzymen het meest effectief zijn wanneer genomen tijdens de maaltijd, of eventueel direct na de maaltijd.

Schibli (2002) beschrijft dat de huidige richtlijnen (samenvatting van verschillende Nationale Consensus Committees) 1800 E lipase/kg/dag vet of 1000-3000 E lipase/kg/dag (met een maximum van 10.000 E.lipase/kg./dag) voorschrijven.

### Conclusies

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Niveau 3</b> | Pancreasenzymen zijn het meest effectief wanneer ze worden ingenomen tijdens de maaltijd, of eventueel direct na de maaltijd.<br><br>B <i>Dominguez-Munoz 2005</i> |
|-----------------|--|

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Niveau 4</b> | De keuze van de dosering pancreasenzymen bij suppletie therapie bij exocriene pancreasinsufficiëntie kan slechts op globaal omschreven adviezen gebaseerd worden; nauwkeuriger adviezen dan deze zijn niet voorhanden. |
|-----------------|--|

### Overige overwegingen

Mehta (2001) beschrijft dat overdosering (meer dan 10000 E lipase/kg/dag) vaak voorkomt, en wel vaker (2/3 van de pat.) bij hoog-geconcentreerde (25000 E/caps.) enzymen dan bij laag-geconcentreerde (10000 E/caps.) medicatie (1/3 van de pat.).

## Aanbeveling

De dosering van pancreasenzymen vereist individuele aanpassing, waarbij de vetinname de belangrijkste bepalende factor is.

## Referenties

- Dominguez-Munoz JE, Iglesias-Garcia J, Iglesias-Rey M, Figueiras A and Vilarino-Insua M. Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized three-way crossover study. *Alimen. Pharmacol. Ther.* 2005;21:993-1000.
- Mehta A. Further comments on fibrosing colonopathy study. *Lancet.* 2001;358(9292):1546-7; author reply 1548
- Schibli S, Durie PR, Tullis ED. Proper usage of pancreatic enzymes [cystic fibrosis]. *Current Opinion in Pulmonary Medicine.* 2002;8:542-546.
- Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman H, Robberecht E, Döring G. Consensus Report: Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J.Cystic Fibrosis.* 2002;1:51-75.
- Thomson M, Clague A, Cleghorn GJ, Shepherd RW. Comparative in vitro and in vivo studies of enteric-coated pancrelipase preparations for pancreatic insufficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1993;17:407-13.

## 4.6 Welke factoren spelen een rol in de energiebehoefte?

### Inleiding

Het is gebruikelijk om voor de energiebehoefte bij patiënten met CF uit te gaan een 20-50% hogere behoefte dan bij gezonden. Er zijn echter geen studies die dit voor de hele CF populatie ondersteunen. Het therapeutische doel is het bereiken van een normale groei en normaal gewicht bij kinderen en een goede BMI bij volwassenen en samenhangend hiermee moet de energie-inname hiervoor toereikend zijn. Het analyseren van en zo mogelijk beïnvloeden van factoren die een negatief effect hebben op de energiebehoefte moet een efficiënt energiegebruik bewerkstelligen.

De totale dagelijkse energiebehoefte (TEE: total energy expenditure) wordt bepaald door verschillende componenten. Ten eerste het rustmetabolisme (REE, resting energy expenditure). Deze is afhankelijk van de lichaamsscelmassa, genetische invloeden en de schildklierfunctie. Hiernaast speelt de DIT (diet induced thermogenesis, oftewel specifiek dynamische werking van de voeding) een rol. Deze is afhankelijk van de respons op eten, de hoeveelheid ingenomen energie, de samenstelling van de voeding, substraattransport en verwerking. En als derde het energieverbruik bij lichamelijke inspanning (PAEE, physical activity energy expenditure). Dit is de hoeveelheid lichamelijke inspanning voor zowel geplande activiteit (bijvoorbeeld sport), alsook voor een groot deel door spontane lichaamsbewegingen. Onder normale omstandigheden bestaat de TEE voor 60% uit REE, 10% DIT en 30% uit PAEE.

Factoren die een rol kunnen spelen bij verhoogd energieverbruik bij CF zijn: het genetisch defect zelf (de ziekte-ernst van de mutatie of het pancreasfenotype); exacerbaties of intercurrente infecties en effect van intraveneuze antibioticatherapie (IVAT); hoger energieverbruik bij lichamelijke inspanning (PAEE) dan normaal en het geslacht. Energie kan verloren gaan in de vorm van vetverlies met de ontlasting en van glucoseverlies met de urine

(diabetes mellitus; zie 5.2: "Wat is de optimale behandeling van CF gerelateerde diabetes mellitus"). Aan de andere kant kan verminderde lichamelijke inspanning (PAL, physical activity level) de totale energiebehoefte verlagen.

### **Samenvatting van de literatuur**

Hieronder wordt de invloed van bovenstaande factoren weergegeven.

#### *TEE (total energy expenditure) c.q. totale dagelijkse energiebehoefte*

Reeds op jonge leeftijd is de TEE is verhoogd, ondanks goede klinische status en milde symptomen. Bronstein (1995) vond bij 19 jonge zuigelingen, gediagnosticeerd door neonatale screening een verhoogde TEE per kg lichaamsgewicht, maar niet per kg VVM (vetvrije massa). Davies (2002) vond bij 12 jonge kinderen geen verhoogd TEE op de leeftijd van 2 maanden, maar wel een 20-30% significant verhoogd TEE op de leeftijd van 6 en 12 maanden bij kinderen gediagnosticeerd door neonatale screening. Thomezko (1994) vond bij 25 kinderen van 6-9 jaar met milde symptomen en goede klinische status een 15-18% hogere TEE in de hele groep en 23% hogere TEE bij de homozygoot  $\Delta F508$  groep, mogelijk t.g.v. hogere lichamelijke activiteit.

#### *REE (resting energy expenditure) c.q. rustmetabolisme*

De REE is op alle leeftijden is verhoogd, onafhankelijk van de longfunctie. Deze verhoging hangt vooral samen met genotype ( $\Delta F508$  homozygoot en in mindere mate de andere ernstige mutaties) en het "hebben" van *Pseudomonas aeruginosa*.

Thomson (1995) vond bij 9 jonge zuigelingen een 23% verhoogd REE/kg lichaamsgewicht en 15% verhoogd REE per kg lichaamscelmasse. Allen (2003) vond bij 135 goed gevoede kinderen een significant verhoogd REE (bij vrouwen 11% en bij mannen 4%) in vergelijking met gezonde controles. Zemel (1996) volgde 3 jaar lang 22 kinderen met milde longziekte ( $FEV_1$  60%) en vond een verhoogd REE, die niet was geassocieerd met verminderde longfunctie. De REE steeg significant bij meisjes, de LF verminderde bij jongens. De LF bleek niet geassocieerd met de REE. Thomezko (1994) vond bij 25 kinderen van met milde symptomen en goede klinische status een 6-9% hoger REE, onafhankelijk van genotype. Vinton, 1999, vond bij 8 kinderen met pseudomonas een significant hoger REE (50%) per kg en per kg VVM in vergelijking met 10 kinderen zonder *P. aeruginosa*. Shepherd (2001) vond bij 30 kinderen van een 20% hoger REE in relatie tot BCM (body cell mass) dan bij gezonde controles, onafhankelijk van leeftijd of ernst longziekte. Bell (1999) vond bij 12 volwassenen ( $FEV_1$  50%) een 5% hoger en meer variabel REE bij herhaalde metingen t.o.v. gezonden.

#### *PAEE (physical activity energy expenditure) c.q. energieverbruik bij lichamelijke inspanning*

Voor lichamelijke activiteit (met name wandelen) is meer energie nodig. De lichamelijke activiteit daalt bij exacerbaties. Mc Closky (2004) vond bij 11 (jong) volwassen patiënten, met matig ernstige CF een significant hogere PAL (1.3) in stabiele situatie dan bij het begin van een exacerbatie (1.1). Er was geen significant verschil tussen PAL aan het begin van een exacerbatie en aan het eind (1.2). Richards (2001) vond bij 15 volwassenen, met een  $FEV_1$  van 63% in vergelijking met gezonde controles dat de energiekosten, gerelateerd aan REE voor wandelen significant hoger is dan voor fietsen.

#### *Genetisch defect / ziekte-ernst van de mutatie / pancreas-fenotype*

Ernstige mutaties en homozygotie voor  $\Delta F508$  hebben een hogere REE dan andere genotyperingen. Thomson (1996) vond bij 18 presymptomatische kinderen jonger dan 2 jaar, gediagnosticeerd d.m.v. neonatale screening dat de REE per kg 30% hoger is bij homozygoot  $\Delta F508$ . Bij andere genotypen is geen significant verschil gevonden, maar de “ernstige” mutaties hadden REE in de hogere range.

Pancreasinsufficiënte kinderen hadden 20% hogere REE dan pancreassufficiënte kinderen. Pancreassufficiënte kinderen hadden een REE in de normale range. Positieve kweken d.m.v. BAL (broncho alveolaire lavage) waren niet gecorreleerd aan genotype of REE. Allen (2003) vond bij 135 goed gevoede kinderen een 12% hoger REE dan bij pancreassufficiënte kinderen. Verschil tussen de ernstige en milde mutaties was 6%. Richards (2001) vond bij 15 volwassenen met een  $FEV_1$  van 63% dat de ernst van de longziekte of het genotype niet gerelateerd is aan de REE. Thomezko (1994) vond bij 25 kinderen met milde symptomen en goede klinische status dat verhoogd TEE onafhankelijk is van  $FEV_1$ , seizoen of het gebruik van bronchusverwijderaars.

#### *Exacerbaties / intercurrente infecties / IVAT (intraveneuze antibiotica therapie)*

Tijdens exacerbaties blijft de TEE gelijk, ondanks tijdelijk verhoogde REE, waarbij de PAL daalt. Bégin (2003) vond bij 16 kinderen dat na IVAT een verlaging van REE en verhoging van lichamelijke activiteit optrad bij een gelijk blijvend TEE. Reilly (1999) vond bij 14 kinderen geen verhoogd REE tijdens exacerbatie. De helft van de patiënten had echter een  $FEV_1 > 80\%$ . Er werd een trend in verlaagde TEE gevonden. Mc Closky (2004) vond bij 11 patiënten van 15-40 jaar met matig ernstige longziekte ( $FEV_1 51\%$ ) dat TEE gelijk bleef of daalde tijdens een exacerbatie met behandeling in het ziekenhuis, ondanks een significante verhoging van REE aan het begin van de exacerbatie, terwijl de energie-inname gelijk blijft.

#### *Verhoogd energieverbruik bij PAEE (ECPA=energy cost for physical activity)*

Bégin (2005) vond bij 16 kinderen dat de ECPA per kg VVM significant daalde tijdens 14 dagen IVAT bij matig niveau van inspanning (60-90W) in kliniekomstandigheden. Dit werd niet in de thuissituatie gezien door een andere wijze van inspanning (lopen i.p.v. fietsen). Eerder is aangetoond dat bij fietsen meer  $O_2$  wordt verbruikt dan bij lopen. Verlaging van ECPA wordt waarschijnlijk veroorzaakt door vermindering van energieverbruik van ademhaling. Bij lager activiteitsniveau bleef ECPA voor en na IVAT stabiel.

#### *Geslacht*

Allen (2003) vond bij 135 goed gevoede kinderen dat de REE bij meisjes meer verhoogd was dan bij jongens (11% t.o.v. 4%).

#### *Energieverlies*

Murphy (1991) vond bij 20 patiënten van 5-25 jaar, een gemiddeld energieverlies van 10.6% en bij controles 3.5%. Het vetverlies bleek slecht gerelateerd te zijn aan de totale energie in de ontlasting; bij de CF groep werd een hoger eiwitverlies gevonden.

### *Kanttekeningen bij methodieken voor het bepalen van het energieverbruik*

Voor het bepalen van energieverbruik zijn verschillende methoden voorhanden: indirecte calorimetrie, isotopenverdunding met DLW (dubbel gelabeld water), hartslagmeting en activiteiten monitoren (bijv. accelerometer).

Indirecte calorimetrie is het schatten van het energieverbruik uit gemeten O<sub>2</sub>-consumptie en CO<sub>2</sub>-productie. De meting kan kortdurend plaats vinden (bijv. Douglas bag techniek en ventilated hood techniek) of langdurig (doorgaans 24 uur) in een respiratiekamer. Indirecte calorimetrie meet REE, DIT en PAEE (eventueel bij specifieke activiteiten). In een respiratiekamer is de TEE met hoge accuratesse te meten, maar dit geeft geen goede weergave van de gewone dagelijkse activiteit en is moeilijk uit te voeren bij kinderen.

Dubbelgelabeld water (DLW) (<sup>2</sup>H<sub>2</sub>O en H<sub>2</sub><sup>18</sup>O) methode is gevalideerd ten opzicht van indirecte calorimetrie. Deze methode wordt beschouwd als de gouden standaard voor het meten van de TEE in de dagelijkse situatie.

Het meten van bewuste en onbewuste activiteit is moeilijk. Het energieverbruik door activiteit is afhankelijk van type, frequentie, duur en intensiteit van beweging. Er zijn verschillen gedurende de dag, week en het jaar.

Volgens Muller (2003) is de hartslagmonitor gevalideerd ten opzichte van DLW en de indirecte calorimetrie. Tekortkoming is de inaccuratesse bij een laag niveau van lichamelijke activiteit. Het kan 15% foutieve inschatting van REE maken. Het is wel de meest gebruikte methodiek. Individuele kalibratie is nodig. De hartslag wordt ook beïnvloed door emoties, positie, verschillende spiergroepen, etc. Volgens Mc Closky (2004) is de 24 uren hartslagmeting valide en reproduceerbaar bevonden voor patiënten met CF ten opzicht van de DLW methode. De 24-uurs-hartslagmeting onderschat systematisch bij zowel CF-patiënten als bij controlegroep. Dit is door anderen ook bij de normale populatie gevonden. De hartslagmethodiek wordt echter toch als een valide instrument gezien om TEE te bepalen, zowel tijdens exacerbatie als in stabiele conditie (Mc Closky 2004).

De meest gebruikt methode om activiteiten te monitoren is de activiteitenmonitor. Het meest gebruikt is de triaxial accelerometrie. Deze geeft de beste voorspelling van O<sub>2</sub> consumptie. Volgens Muller (2003) is de TriTrac-R3D niet systematisch accuraat en moet men daar bij de interpretatie van de resultaten rekening mee houden.

### *Berekening van de energiebehoefte*

Als meetmethodieken niet voorhanden zijn kan de energiebehoefte ook met formules worden geschat. In Nederland worden de Schofieldformules (met gewicht en al dan niet met lengte als variabele) gebruikt voor kinderen en volwassenen met CF en de Harris- en Benedict-formule voor volwassenen. Muller (2003) geeft aan dat op individueel niveau formules een forse onder- of overschatting geven. Meer complexe formules verbeteren de uitkomst niet. Het puberteitsstadium lijkt geen rol te spelen in de formules (Muller 2003).

Ook Reilly (1999) vond bij 15 kinderen dat formules op individueel niveau een forse onder- en overschatting kunnen geven. Thomson (1995) vond bij 9 zuigelingen dat de energiebehoefte, berekend met verschillende formules voor het berekenen van de REE opmerkelijk varieerden t.o.v. gemeten REE. Geen van de formules blijkt betrouwbaar in het accuraat schatten van REE.

## Conclusies

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Niveau 4</b> | De totale dagelijkse energiebehoefte van de individuele CF-patiënt is niet precies te meten. De gouden standaard ontbreekt.                |
| <b>Niveau 4</b> | Er zijn veel factoren die de totale dagelijkse energiebehoefte beïnvloeden. Het bewijs voor de bijdrage van elk van deze factoren is laag. |

## Aanbeveling

Inschattingen van energiebehoeften worden gerelateerd aan klinische observatie van voldoende groei en voedingstoestand. Voor een ruwe schatting van de basale energiebehoefte (REE) kan voor kinderen en volwassenen de Schofieldformule en voor volwassenen de formule van Harris en Benedict worden gebruikt.

## Referenties

- Allen JR, McCauley JC, Selby AM, et al. Differences in resting energy expenditure between male and female children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2003; 142(1):15-9.
- Béghin L, Gottrand F, Michaud L, et al. Energetic cost of physical activity in cystic fibrosis children during *Pseudomonas aeruginosa* pulmonary exacerbation. *Clin Nutr*. 2005; 24(1): 88-96.
- Béghin L, Gottrand F, Michaud L, et al. Impact of intravenous antibiotic therapy on total daily energy expenditure and physical activity in cystic fibrosis children with *Pseudomonas aeruginosa* pulmonary exacerbation. *Pediatr Res*. 2003; 54(5):756-61.
- Bell SC, Elborn JS, Nixon LE, et al. Repeatability and methodology of resting energy expenditure in patients with cystic fibrosis. *Respir.Physiol* 1999; 115(3):301-7.
- Bronstein MN, Davies PS, Hambidge KM, Accurso FJ. Normal energy expenditure in the infant with presymptomatic cystic fibrosis. *J Pediatr* 1995;126(1):28-33.
- Davies PS, Erskine JM, Hambidge KM, Accurso FJ. Longitudinal investigation of energy expenditure in infants with cystic fibrosis. *Eur.J Clin Nutr*. 2002; 56(10):940-6.
- McCloskey M, Redmond AOB, McCabe C, et al. Energy balance in cystic fibrosis when stable and during a respiratory exacerbation. *Clin Nutr* 2004; 23:1405-12.
- Muller MJ, Bosy-Westphal A. Assessment of energy expenditure in children and adolescents. *Curr Opin Clin Nutr.Metab Care* 2003; 6(5):519-30.
- Murphy JL, Wootton SA, Bond SA, Jackson AA. Energy content of stools in normal healthy controls and patients with cystic fibrosis. *Archives of disease in childhood*. 1991;66(4):495-500.
- Reilly JJ, Evans TJ, Wilkinson J, Paton JY. Adequacy of clinical formulae for estimation of energy requirements in children with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1999; 81(2): 120-4.
- Reilly JJ, Ralston JM, Paton JY, et al. Energy balance during acute respiratory exacerbations in children with cystic fibrosis. *EurRespirJ* 1999 ; 13(4) :804-9.
- Richards ML, Davies PS, Bell SC. Energy cost of physical activity in cystic fibrosis. *Eur.J Clin Nutr*. 2001 ; 55(8) :690-7.
- Shepherd RW, Greer RM, McNaughton SA, et al. Energy expenditure and the body cell mass in cystic fibrosis. *Nutrition* 2001;17(1):22-25.
- Thomson MA, Bucolo S, Quirk P, Shepherd RW. Measured versus predicted resting energy expenditure in infants: a need for reappraisal. *J Pediatr* 1995; 126(1):21-7.
- Thomson MA, Wilmott RW, Wainwright C, et al. Resting energy expenditure, pulmonary inflammation, and genotype in the early course of cystic fibrosis. *J Pediatr* 1996; 129(3):367-73.
- Tomezsko JL, Stallings VA, Kawchak DA, et al. Energy expenditure and genotype of children with cystic fibrosis. *Pediatr Res*. 1994; 35(4Pt1):451-60.



- Vinton NE, Padman R, Davis M, Harcke HT. Effects of Pseudomonas colonization on body composition and resting energy expenditure in children with cystic fibrosis. *J Parenter. Enteral Nutr.* 1999; 3(4):233-6.
- Zemel BS, Kawchak DA, Cnaan A, et al. Prospective evaluation of resting energy expenditure, nutritional status, pulmonary function and genotype in children with cystic fibrosis. *Pediatr Res.* 1996; 40(4):578-86.

#### **4.7 Wat is het effect van voedingsinterventie op de voedingstoestand?**

##### **Inleiding**

Een adequate voedselinneming draagt bij aan het verkrijgen of behouden van een goede voedingstoestand. Bij patiënten met CF is de gebruikelijke voedselinneming vaak ontoereikend door een relatief te lage inneming als gevolg van onvoldoende eetlust, door malabsorptie en door een verhoogde behoefte ten gevolge van recidiverende cq chronische infecties. Het is dan te overwegen de gebruikelijke voedselinneming aan te vullen met energieverrijkte (dieet)voeding. De effectiviteit van deze voedingsinterventies bij patiënten met CF meet men met als parameters groei en de BMI.

##### **Samenvatting van de literatuur**

Uit de literatuursearch kwam geen duidelijk beeld naar voren van het effect van voedingsinterventie op groei en BMI bij patiënten met CF; evenmin is duidelijk welke voedingsinterventie het meest effectief is.

##### **Energieverrijkte voeding**

White (2004) heeft in een cross-sectionele studie 80 patiënten met CF in de leeftijd van 15-50 jaar onderzocht of zij een voedselinneming conform aanbeveling (120-150 energie % en 200% eiwit) hadden. Bij alleen het habituele voedselgebruik was er een te lage energie-en eiwitinneming. Drinkvoeding en sondevoeding verhoogden de hoeveelheid energie en eiwit tot boven de aanbevelingen. Er werd geen verband aangetoond tussen BMI en hoge energie-inneming.

De CALICO studie beschrijft een RCT in 7 in CF gespecialiseerde kindercentra en de met hen samenwerkende CF-kinderklinieken in Engeland (Poustie 2006). Het effect van aanvullende dieetvoeding gedurende 1 jaar wordt beschreven in een groep kinderen (n=102) met CF, in de leeftijd tussen 2 en 15 jaar, waarbij gekeken werd naar het effect op de voedselinneming, BMI en longfunctie. Er werden twee groepen gemaakt, een controlegroep met alleen dieetbegeleiding en een interventiegroep met dieetbegeleiding en aanvullende dieetvoeding. De interventiegroep had 18% meer energie-inneming dan berekend in de controlegroep. Er waren geen significante verschillen op de outcome-parameters zoals BMI en longfunctie. Tekortkoming aan deze studie is dat na 1 jaar slechts van de helft van de patiënten resultaten beschreven worden, mede omdat van de andere helft de diëtaire gegevens ontbraken. Geconcludeerd wordt dat alleen dieetbegeleiding voldoende effectief is bij kinderen met CF met milde ondervoeding, en dat dieetvoeding bij voorkeur alleen gebruikt moet worden in periodes van acuut gewichtsverlies. Het effect op groei is niet onderzocht.

## Conclusies

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>Niveau 3</b> | Er zijn aanwijzingen dat zonder energierijke voedingsmiddelen of drink- cq sondevoeding de aanbevolen energie -en/of eiwitbehoefte (120 en% en resp. 200 en%) bij volwassen patiënten met CF niet haalbaar is.<br><br>C <i>White 2004</i> |
|-----------------|---|

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>Niveau 3</b> | Er zijn aanwijzingen dat bij kinderen met CF en milde ondervoeding energieverrijkte voeding zonder aanvullend gebruik van drinkvoeding, toereikend kan zijn.<br><br>B <i>Poustie 2006</i> |
|-----------------|---|

### *Drinkvoeding*

In 2003 bleek bij een systematische review naar de werkzaamheid van energie- en eiwitrijke dieetvoeding bij kinderen met chronische ziekte, waaronder ook kinderen met CF, (Poustie 2003) dat er te weinig gegevens beschikbaar zijn om de effectiviteit van dieetvoeding in vorm van drinkvoeding te kunnen beoordelen. Er waren voor de review slechts twee geschikte RCT's beschikbaar (Kalnins, 1996 en Hanning, 1993). De auteurs adviseren op grond hiervan dat deze producten alleen op indicatie van arts en/of diëtist worden gebruikt. Uit de review blijkt dat de energie-inneming 20 -25% toeneemt bij gebruik van dieetvoeding, waarbij voornamelijk een toename van de vetinneming is te zien. Er is geen verandering in de voedingsstatus waarneembaar tussen de controlegroep en de interventiegroep, waarschijnlijk door de korte periode van interventie (3 tot 6 maanden) en betreffen slechts een kleine groep (Kalnins n=13, Hanning n=16) patiënten met CF in leeftijd van 7 tot 15 jaar met milde tot ernstige longfunctiestoornis.

Skypala (1998) vond dat aanvullende drinkvoeding geen nadelig effect heeft op de gebruikelijke voedselinneming maar dat dit leidde tot een toename van 20% op de totale inneming van energie. Hierbij was er een significante gewichtstoename van 2 kg na 12 weken te zien bij een kleine groep (n=26) patiënten met CF in de leeftijd van 9 tot 34 jaar. Het effect op langere termijn is echter niet onderzocht en een controlegroep ontbrak in deze studie (patiënten waren hun eigen controles). Outcome parameters zijn niet altijd goed vastgesteld.

## Conclusie

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Niveau 2</b> | Het is aannemelijk dat het gebruik van aanvullende drinkvoeding bijdraagt aan een verbetering van de energie-inneming Er zijn aanwijzingen dat drinkvoeding geen nadelig effect heeft op de gebruikelijke orale voedselinneming<br><br>B <i>Poustie 2003; Skypala 1998</i> |
|-----------------|--|

### *Sondevoeding*

Conway (1999) heeft een systematische review gepubliceerd over sondevoeding bij cystic fibrosis. Hierin wordt aangegeven dat er geen RCT 's zijn die de werkzaamheid en mogelijke bijwerkingen van sondevoeding adequaat onderzocht hebben. Op individueel niveau zijn er studies die bij CF-patiënten toename van gewicht en lengte beschrijven, met toename van

vetmassa en vetvrije massa, met vertraagde afname van longfunctie, vermindering van het aantal infecties en toename van lichamelijke activiteit. Enkele bijwerkingen van nachtelijke sondevoeding worden beschreven zoals braken (als gevolg van hoesten), vol gevoel in de ochtend, verlies van eetlust, abdominale pijn, verlies van ontlasting, irritatie van de neus of keel (bij neusmaagsonde) en irritatie van de huid rondom de gastrostomie.

Rosenfeld (1999) heeft het langetermijneffect van sondevoeding via een gastrostomie bij 21 patiënten met CF in de leeftijd van 1 tot 21 jaar onderzocht, uitgevoerd in de periode tussen 1980 en 1993. Antropometrische bepalingen werden voor gastrostomie en gedurende 4 jaar na plaatsing verricht. Patiënten kregen minimaal een kwart tot de helft van de benodigde hoeveelheid energie via de gastrostomie toegediend. Gewicht voor leeftijd verbeterde eerder dan lengte voor leeftijd; in 4 jaar tijd was het mogelijk inhaalgroei te realiseren. Een beperking van deze studie is dat de onderzochte groep klein was, dat de patiënten hun eigen controles waren en dat de veranderingen mede veroorzaakt kunnen zijn door veranderingen in gegeven voedingsadviezen of medicatie gedurende die 13 jaar waarin de studie plaatsvond.

Gunnell (2005) heeft een schriftelijke vragenlijst voorgelegd aan patiënten met en zonder gastrostomie en aan hun ouders en hulpverleners om de houding ten aanzien van een gastrostomie te onderzoeken. Patiënten waren allen ouder dan 10 jaar. De patiënten die een gastrostomie hadden, waren voornamelijk vrouwen, gemiddelde leeftijd van 12,5 jaar met een BMI < 17.3. Na gastrostomie rapporteerde 91% gewichtstoename, 73% groei en 59% gaf aan meer energie te hebben en 77% voelden zich gezonder. Ouders kijken negatiever tegen een gastrostomie aan dan de kinderen zelf en kiezen eerder voor een neusmaagsonde. Tekortkomend aan deze studie is dat er geen negatieve ervaringen benoemd worden mede doordat alleen de resultaten beschreven worden van de compliante respondenten en de resultaten van de non-responders niet bekend zijn.

Oliver (2004) heeft een ongecontroleerde retrospectieve studie gedaan naar de effecten op langere termijn naar kinderen met een gastrostomie. Gedurende 9 jaar werden bij 37 patiënten een gastrostomie geplaatst bij pancreasinsufficiënte patiënten bij wie na intensieve dieetbegeleiding en gebruik van minimaal 3 maanden orale drinkvoeding geen verbetering van de voedingstatus te zien was. Via de gastrostomie werd de helft van de totale benodigde energie gegeven, de rest via de orale inneming. Polymere sondevoeding werd gegeven en op basis van de hoeveelheid vet hierin werden enzymen gesuppleerd. Kinderen die last hadden van braken, abdominale pijn en vetdiarree kregen semi-elementaire sondevoeding. Bij onvoldoende gewichtstoename werd de energie via de sondevoeding opgehoogd. De voedingstatus werd geëvalueerd 2 jaar voor, 1 jaar voor, 1 jaar na en 2 jaar na gastrostomieplaatsing. Van de 37 patiënten overleden er 11 gedurende de follow-up. Er was geen associatie tussen therapietrouw en 2 jaaroverleving. Ondervoeding uitgedrukt als een SD < -2 voor gewicht naar leeftijd en een FEV<sub>1</sub> < 50% bij plaatsing van een gastrostomie waren significant vaker geassocieerd met slechte klinische outcome. Bij individuele patiënten was er gewichtstoename te zien, in de groep als geheel nam gewicht naar leeftijd echter af.

Williams (1999) bestudeerde de werkzaamheid en de acceptatie van aanvullende nachtelijke sondevoeding via een gastrostomie bij 53 patiënten (43 > 17 jaar) met CF en een slechte voedingstoestand (BMI < 17 kg/m<sup>2</sup>) en een FEV<sub>1</sub> < 22% die niet aankwamen met intensieve dieetbegeleiding. Deze patiënten kregen een gastrostomie waarbij 's nachts sondevoeding werd gegeven. Patiënten met pancreasinsufficiëntie (PI) kregen elementaire sondevoeding; patiënten die pancreasinsufficiënt (PS) waren kregen energie-eiwitrijke sondevoeding, in beide

groepen tot een maximum van 1000 ml en 2,6 kcal/ml. Maximaal werd 40 – 60% van de behoefte aan energie via de gastrostomie gegeven. Uitkomstparameters waren de voedingsstatus en de verandering in longfunctie. De groep werd verdeeld in een groep < 17 jaar en > 17 jaar. Vijftig (94%) patiënten verdroegen de gastrostomie goed. Gedurende 1 jaar werd de inneming van de sondevoeding gemeten: gemiddeld 1500 kcal per nacht. Er was een significante toename van BMI en gewicht in beide groepen binnen 6 maanden en handhaving hiervan na 12 maanden. De FEV<sub>1</sub> bleef gelijk voor en na gastrostomie en 6 en 12 maanden daarna. Het aantal ziekenhuisopnamen in verband met acute exacerbaties nam niet af. Met deze wijze van voeden kan de voedingsstatus voor patiënten met CF met een slechte longfunctie verbeteren en de conditie voor mogelijke longtransplantatie verbeteren. Beperkende factor van deze studie is dat het een ongecontroleerde studie is en het langetermijneffect niet bekend is (evaluatie tot 1 jaar).

Erskine (1997) onderzocht welk soort sondevoeding het meest effectief is. Bij 16 patiënten (leeftijd 4 -20 jaar) werd in twee periodes van 6 dagen of semi-elementaire sondevoeding zonder enzymsuppletie, dan wel niet-elementaire sondevoeding met aan-vullende enzymsuppletie gegeven. De sondevoeding bevatte 44% van de totale energie-inname per dag; in iedere periode werd een vetbalans gedaan. De hoeveelheid sondevoeding en de orale voedselinneming bleven gelijk gedurende de totale studie. Bij pancreasinsufficiënte patiënten werd de niet-elementaire sondevoeding met enzymsuppletie net zo goed geabsorbeerd als semi-elementaire sondevoeding, 80.2% en 82.3% respectievelijk. Vanuit kostenbesparend oogpunt wordt aan de niet elementaire sondevoeding de voorkeur gegeven.

## Conclusies

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>Niveau 1</b> | <p>Zowel bij kinderen als volwassenen met een slechte longfunctie kan langdurige toediening van sondevoeding via een gastrostomie resulteren in verbetering van de voedingstoestand en het algehele welbevinden.</p> <p>A1      <i>Conway 1999</i><br/>         B        <i>Williams 1999</i><br/>         C        <i>Rosenfeld 1999; Gunnell 2005</i></p> |
| <b>Niveau 3</b> | <p>Er zijn aanwijzingen dat bij kinderen met CF en een laag gewicht voor leeftijd ( SD &lt; -2), en een matige longfunctie (FEV1 &lt; 50%), de overlevingskans kleiner is dan bij kinderen met een beter gewicht en longfunctie.</p> <p>C        <i>Oliver 2004</i></p>   |
| <b>Niveau 3</b> | <p>Er zijn aanwijzingen dat niet-elementaire sondevoeding via een neusmaagsonde gegeven in combinatie met enzymsuppletie dezelfde vetabsorptie geeft als elementaire sondevoeding zonder enzymsuppletie bij patiënten met CF tot 20 jaar.</p> <p>B        <i>Erskine 1997</i></p>   |

## Overige overwegingen

Bij adequate groei en goede voedingstoestand richt de voedingsadvisering zich op een voedselinneming volgens de aanbeveling conform gezonde leeftijdsgenoten.

Experts zijn van mening dat het gebruik van aanvullende dieetvoeding alleen geïndiceerd is indien de gebruikelijke voeding van een individuele patiënt met CF niet voldoet aan individuele behoefte en de voedingstoestand gevaar loopt.

Indien de voedingstoestand moet worden verbeterd, is een energieverrijking met normale voedingsmiddelen een eerste voedingsinterventie voordat drinkvoeding cq sondevoeding wordt gestart. Indien aanvullende dieetvoeding wordt gestart wordt in eerste instantie drinkvoeding overwogen, en pas in tweede instantie sondevoeding.

Een effectieve methode om langdurige gewichtstoename en -behoud te realiseren is het gebruik van (nachtelijke) sondevoeding. Indien bij een patiënt met CF de voedingsinterventie met behulp van langdurige sondevoeding geïndiceerd is, wordt de methode van toediening (neusmaagsonde of gastrostomie) in overleg met de patiënt en/of ouders bepaald.

## Aanbevelingen

Tijdige voedingsinterventie wordt aanbevolen ter verbetering van de voedingstoestand bij patiënten met CF.

Voedinginterventie wordt zo veel mogelijk geïndividualiseerd, omdat er onduidelijkheid is over de meest effectieve methode.

Het is van belang dat aanvullende dieetvoeding in vorm van drinkvoeding of sondevoeding alleen op indicatie door de diëtist c.q. arts wordt voorgeschreven, en dat evaluatie van het bereikte effect op de voedingstoestand plaatsvindt.

## Referenties

- Conway SP, Morton A, Wolfe S. Enteral tube feeding for cystic fibrosis. Cochrane.Database.Syst.Rev.1999 [3], CD0011981999 This version first published online: 26-7-1999. Date of most recent substantive amendment: 27-4-1999.
- Erskine JM, Lingard CD, Sontag MK, Accurso FJ. Enteral nutrition for patients with cystic fibrosis: comparison of a semi-elemental and nonelemental formula. J.Pediatr. 1998; 132[2]:265-69.
- Gunnell S, Christensen NK, McDonald C et al. Attitudes toward percutaneous endoscopic gastrostomy placement in cystic fibrosis patients. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2005; 40:334-38. March.
- Oliver MR, Heine RG, Ng CH, Volders E, Olinsky A. Factors affecting clinical outcome in gastrostomy-fed children with cystic fibrosis. Pediatr.Pulmonol. 2004; 37[4]: 324-329.IS:8755-6863.
- Poustie VJ, Russell JE, Watling RM et al. Oral protein energy supplements for children with cystic fibrosis: CALICO multicentre randomised controlled trial. BMJ 2006; 18 (332): 632-35.
- Poustie VJ, Smyth RL, Watling RM. Oral protein calorie supplementation for children with chronic disease. Cochrane.Database.Syst.Rev. [3], CD001914. ISE:1469-493X 2000/2003. Poustie VJ, Watling RM, Smyth RL. Oral protein-energy supplements for children with chronic disease: systematic review Proceedings of the Nutrition Society 2003; 62: 801-6.

- Rosenfeld M, Casey S, Pepe M, Ramsey BW. Nutritional effects of long-term gastrostomy feedings in children with cystic fibrosis. *JAmDiet.Assoc.* 1999; 2]: 191-194. IS:0002-8223.
- Skypala IJ, Ashworth FA, Hodson ME, et al. Oral nutritional supplements promote significant weight gain in cystic fibrosis patients. *J Hum Nutr Diet* 1998;;11:95-104.
- Smyth R, Walters S. Oral calorie supplements for cystic fibrosis. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* [2], CD000406. ISE:1469-493X 2000.
- White H, Morton AM, Peckham DG, Conway SP. Dietary intakes in adult patients with cystic fibrosis-do they achieve guidelines? *Journal of Cystic Fibrosis* 2004; 3:() 1-7.
- Williams SG, Ashworth F, McAlweenie A, Poole S, Hodson ME, Westaby D. Percutaneous endoscopic gastrostomy feeding in patients with cystic fibrosis. *Gut* 1999; 44[1]:87-90.

#### 4.8 Wat is de rol van maagzuurremmende medicatie in de behandeling van aan cystic fibrosis gerelateerde intestinale vetmalabsorptie?

##### Inleiding

Bij kinderen en volwassen individuen met cystic fibrosis en daarmee gecorreleerde exocriene pancreasinsufficiëntie is de gebruikelijke behandeling het geven van pancreas-enzym-suppletie, in de vorm van capsules die pellets bevatten met enteric coated (tegen maagzuur beschermd) enzymen. Deze therapie is niet altijd voldoende effectief, een normale vetabsorptie wordt zelden bereikt. De verklaring hiervoor wordt gezocht o.a. in overmatige productie dan wel onvoldoende neutralisatie van maagzuur. Overwogen is of toevoegen van maagzuurremmende therapie de vetmalabsorptie zal verbeteren.

##### Samenvatting van de literatuur

Er is één systematic review verschenen over het gebruik van maagzuurremmende therapie als toevoeging aan pancreas-enzym-suppletie (Ng 2003).

Op basis van de beoordeling van 15 beschikbare - overigens veelal kleine en zeer diverse - trials werd geconcludeerd dat er het bewijs dat gebruik van maagzuur-remmende behandeling leidt tot verbetering van de maag-darm klachten van de patiënten of tot verbetering van de vetabsorptie maar in in beperkte mate voorhanden is. Er is onvoldoende bewijs gevonden om te besluiten dat er verbetering plaatsvond in de voedingstoestand, longfunctie, kwaliteit van leven of overleving.

Na deze review zijn geen nieuwe gegevens uit randomized controlled trials ter beschikking gekomen.

##### Conclusies

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>Niveau 2</b> | <p>Toevoeging van maagzuur-remmende therapie aan pancreasenzym-suppletie bij patiënten met CF en exocriene pancreasinsufficiëntie kan leiden tot vermindering van buikklachten of tot verbetering van de vetabsorptie.</p> <p>A1     <i>Ng 2003</i></p> |
|-----------------|---|

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Niveau 4</b> | De bestaande trials bevatten onvoldoende informatie om de vraag te beantwoorden of er een effect is van maagzuur-remmende therapie op de voedingstoestand, longfunctie, kwaliteit van leven of overleving. |
|-----------------|--|

### Overige overwegingen

De beschreven systematic review had de beschikking over 15 single centre RCT's, met in totaal 244 participanten, en een van 5 dagen tot 6 maanden wisselende observatieduur. De gegevens waren onvoldoende om een meta-analyse te kunnen uitvoeren. Voor een definitieve beantwoording van de vraagstelling zijn grotere en langduriger multicentre trials nodig.

### Aanbevelingen

Het verdient vooralsnog geen aanbeveling routinematig maagzuur-remmende behandeling toe te voegen aan pancreasenzym-suppletie therapie ter verbetering van de effectiviteit daarvan.

In individuele gevallen is maagzuurremming te overwegen, onder controle van het bereikte klinisch resultaat.

### Referenties

- Ng SM, Jones, AP. Drug therapies for reducing gastric acidity in people with cystic fibrosis (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2003;(2):CD003424.

## 4.9 Waaruit dient de diagnostiek en behandeling te bestaan bij een pasgeborene met meconiumileus?

### Inleiding

Cystic fibrosis presenteert zich bij de geboorte in 6-20% als meconiumileus, al dan niet gecompliceerd door een volvulus, atresie of perforatie (Mauricio 2005). Groen spugen, een bolle buik en het niet binnen 24 uur produceren van meconium zijn aanleiding voor de kinderarts om deze categorie patiënten onmiddellijk te verwijzen naar een van de zes universitaire medische centra waar kinderchirurgie wordt bedreven en alwaar optimale kinderchirurgische en kindergastro-enterologische expertise op dit terrein aanwezig is.

### Samenvatting van de literatuur

#### *Diagnostiek*

Een X- buikoverzicht geeft reeds aanwijzing in de richting van CF, daar het een typisch aspect oplevert met uitgezette darmlussen zonder lucht/vloeistofspiegels ten gevolge van het ingedikte meconium. Daarenboven wordt vaak een zgn “soap-bubble of groundglass” verschijnsel gezien in het rechter onderkwadrant van de buik ten gevolge van lucht-meconium vermenging (het zogenaamde *Neuhauser sign*) (Neuhauser 1946).

Differentieel diagnostisch moet altijd gedacht worden aan een ileumatresie, meconiumplugsyndroom, ziekte van Hirschsprung, “small left colon syndrome” en colonatresie, maar in deze gevallen worden doorgaans wel lucht/vloeistofspiegels

waargenomen. Indien er prenataal reeds een perforatie van de dunne darm is opgetreden, worden vaak calcificaties gezien.

Een distale obstructie van het ileum kenmerkt zich door een ongebruikt colon met smalle diameter (microcolon), zichtbaar te maken door middel van een coloninloopfoto met waterig isotoon contrast (Omnipaque).

Het bewijs van CF als de onderliggende oorzaak van de meconiumileus kan in deze groep neonaten doorgaans niet geleverd worden met de standaard zweetest omdat de kinderen te klein zijn (technisch niet mogelijk), geen normale voedselintake hebben en onvoldoende zweet produceren. De eerst aangewezen methode om de  $\Delta F508$  mutatie aan te tonen is DNA-diagnostiek zoals beschreven in paragraaf 2.2. Meestal is binnen 24-48 uur een testuitslag bekend, zelfs met een uitgebreid panel van vele andere mutaties.

### *Behandeling*

Ongecompliceerde meconiumileus komt in iets meer dan de helft (55-58%) van de gevallen voor, terwijl iets minder dan de helft (42-48%) gecompliceerd wordt door een volvulus, atresie of perforatie (Mauricio 2005, Mushtaq 1998, Murshed 1997). De laatste groep wordt operatief behandeld met lavage van de darm, resectie van de atresie en/of avitale darm ten gevolge van volvulus of geperforeerde dunne darm, al dan niet gevolgd door aanleggen van stomata. Het beeld bij operatie is pathognomonisch voor de CF patiënt: uitgezet proximaal jejunum, taps toelopend ileum en een microcolon, waarbij zeer ingedikt taai meconium in het lumen van de darm wordt aangetroffen. Het meconium is nauwelijks te verwijderen, terwijl in het laatste nauwelijks ontwikkelde deel van het ileum een rij pellets aanwezig is van ingedroogde uitgeloopte meconium in de vorm van "geld-rollen". De laatste jaren geniet een direct herstel van de continuïteit van de darm de voorkeur, maar dit is niet altijd mogelijk of verstandig. Bij een groot caliberverschil of niet gezekerde distale passage kan het aanleggen van een stoma naadlekkage en ernstige peritonitis voorkomen, maar biedt ook de gelegenheid om de darm alsnog zowel proximaal als distaal te spoelen met bijvoorbeeld N-acetyl-cysteïne. Ook kan gedurende twee à drie weken de proximale stoma-uitvloed distaal worden teruggegeven om het ileum en microcolon zich te laten ontwikkelen, zodat bij het opheffen van de stomata een veilige *end to end* anastomose gemaakt kan worden met kleiner caliber verschil tussen beide darmdelen en een goede distale passage.

In het geval van ongecompliceerde meconiumileus zal eerst gepoogd worden om met een coloninloop met wateroplosbare non-ionische monomeren (Omnipaque®, Ultravist®, Xenetix®) tot in het ileum te geraken, de ingedikte meconium te mobiliseren en de passage te herstellen. Dit gelukt helaas maar in 20% van de ongecompliceerde gevallen, terwijl de rest alsnog operatief behandeld moet worden om via een enterostomie en lavage van de darm normale passage te bewerkstelligen (Mauricio 2005, Mushtaq 1998, Murshed 1997).

### **Conclusie**

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>Niveau 4</b> | Meconiumileus bij CF is een zeldzaam voorkomende aandoening die een multidisciplinaire benadering in een gespecialiseerd centrum vereist. |
|-----------------|---|

### **Overige overwegingen**

#### *Behandeling*

De door Noblett ingevoerde coloninloopbehandeling met behulp van het hypertone amidotrizoate (Gastrografine®) wordt als obsoleet beschouwd (Noblett 1969). De ernstige



complicaties ten gevolge van dehydratie door vochtshift naar het darmlumen met als mogelijk gevolg necrotiserende enterocolitis, perforatie, shock en overlijden hebben deze behandeling in discrediet gebracht. Algemeen wordt nu door kinderradiologen een coloninloop met wateroplosbare non-ionische monomeren beschouwd als “state of the art” behandeling, ondanks de iets geringere succesrate (Mauricio 2005, Kao 1995).

### Aanbeveling

De diagnostiek van meconiumileus bestaat uit lichamelijk onderzoek en aanvullende radiologische diagnostiek. Als niet-operatieve behandeling wordt coloninloopopnames verricht met wateroplosbare non-ionische monomeren (Omnipaque®, Ultravist®, Oxilon®, Xenetix®). Diagnostiek en behandeling vinden plaats in een kinderchirurgisch centrum.

### Referenties

- Kao SCS, Franken EA jr. Non-operative treatment of simple meconium ileus a survey of the Society for Pediatric Radiology. *Pediatr Rad* 1995;25:97.
- Mauricio A Escobar, Jay L Grosfeld, Justin J Burdick, Robert L Powell, Colleen L Jay, Alyssa D Wait, Karen W West, Deborah F Billmire, L R Sherer III, Scott A Egum, Thomas M Rouse, Alan P Ladd and F J Rescorla. Surgical considerations in cystic fibrosis: A 32-year evaluation of outcomes. *Surgery* 2005;138:560-72.
- Murshed R, Spitz L, Kiely E, Drake D. Meconium ileus: a ten-year review of thirty-six patients. *Eur J Pediatr Surg* 1997 Oct;7(5):275-7.
- Mushtaq I, Wright VM, Drake DP, Mearns MB, Wood CB. Meconium ileus secondary to cystic fibrosis. The East London experience. *Pediatr Surg Int* 1998 Jul;13(5-6):365-9.
- Neuhauser EBD. Roentgen changes associated with pancreatic insufficiency in early life. *Radiology* 1946;46:319-28.
- Noblett HR. Treatment of uncomplicated meconium ileus by Gastrografin enema: a preliminary report. *J Pediatr Surg* 1969;4:190-75.

## 4.10 Waaruit dient de diagnostiek en behandeling te bestaan bij een patiënt met CF en een distaal-intestinaal-obstructiesyndroom?

### Inleiding

Het distaal-intestinaal-obstructiesyndroom (DIOS), voorheen meconiumileus Equivalent genaamd, betreft een vorm van fecale impactie in het distale ileum en rechter colon bij CF-patiënten. Ongeveer 15% van de CF-patiënten ondervindt een of meerdere episodes van ernstige darmobstructie tijdens hun leven (Chaudry 2006). Het ziektebeeld manifesteert zich meestal met min of meer heftige buikpijn (kolieken), een opgezette buik, braken en een palpabele massa gelokaliseerd in het rechter onderkwadrant. Op een X-buikoverzicht worden uitgezette dunne darm gezien met lucht/vloeistof-spiegels ten teken van een ileus. Dit beeld moet onderscheiden worden van de frequent voorkomende obstipatie, waarbij de faecesimpactie vooral in het linker en distale colon is gelokaliseerd.

In de literatuur wordt een prevalentie van 8-18% voor DIOS gerapporteerd.

De meerderheid van de patiënten ondervindt de eerste DIOS-episode na hun 18e jaar en ongeveer de helft ervaart meer dan een episode. Alle patiënten met DIOS waren pancreasinsufficiënt en hebben een ernstig genotype (Khoshoo 1994, Dray 2004).

## Samenvatting van de literatuur

### *DIOS criteria (ESPGHAN)*

1. complete intestinale obstructie, met gallig braken en/of vloeistofspiegels
  2. fecale impactie in het ileo-coecum
  3. buikpijn (predominant in het rechter onderkwadrant) en/of opgezette buik
- complete DIOS: #1,#2 en #3
  - incomplete DIOS: #1 ontbreekt
  - constipation: #3 met fecale impactie voornamelijk in het distale colon

### *Diagnostiek*

Hoewel een X-buikoverzicht een dunne darm ileus kan aantonen, kan het met name bij CF-patiënten nodig zijn om verder te differentiëren tussen een ileus op basis van adhesies, invaginatie, paralytische ileus of een M.Crohn etc. Een contrast enhanced CT scan van het abdomen maakt het mogelijk een onderscheid te maken tussen deze ziektebeelden en de radioloog is in staat om te zien of aan de juiste criteria van de diagnose DIOS voldaan wordt zodat de diagnose met grote zekerheid gesteld kan worden (Nassenstein 2005).

### *Behandeling*

Daar DIOS heden ten dage in een eerder stadium gediagnostiseerd wordt, kan men uitkomen met laxeren door middel van een fosfaatclysma in combinatie met orale laxantia. Meestal wordt voor orale laxatie gebruik gemaakt van een polyethyleenglycol oplossing (PEG) bevattende laxans. Een goed alternatief is lactulose, legendal of magnesiumsulfaat. Parafine, hoewel effectief, wordt wegens de kans op aspiratie minder gebruikt, nu goede alternatieven beschikbaar zijn.

In geval van hardnekkige obstructie kan orthograde darmspoeling met PEG via een duodenumsonde nodig zijn.

Gastrogafine clymata wordt als obsoleet beschouwd, gezien de ernstige complicaties door vloeistofverschuiving naar de darm, zeker bij grote hoeveelheden die nodig zijn bij grotere kinderen en jong volwassenen. Zelden is nog een chirurgische interventie nodig voor DIOS.

### *Preventie*

Eenmaal een episode van DIOS doorgemaakt hebbende zijn deze CF-patiënten *at risk* voor een recidief (Dray 2004). Het is nodig om een aantal onderhoudsmaatregelen te nemen zoals voldoende vochtinname, met name in de zomer, en optimalisatie van enzymsuppletie. Patiënten met DIOS hebben bijna tweemaal zoveel vetuitscheiding als CF-patiënten zonder DIOS (Koletzko 1989). Orale laxantia zoals lactulose, magnesiumsulfaat, PEG etc. kunnen een regelmatig ontlastingspatroon bewerkstelligen.

Cisapride, een middel dat de darmmotiliteit beïnvloedt, had een gunstig op de chronische buikklachten, maar is niet meer toegestaan (Koletzko 1990).

Het is bekend dat na een longtransplantatie de kans op DIOS sterk verhoogd is. Reden waarom in de meeste transplantatiecentra een continue enterale flow met een gebalanceerde electrolytoplossing wordt toegediend voor de periode dat patiënten geen orale intake kunnen hebben.

Mogelijk dat in de nabije toekomst betere middelen beschikbaar komen ter voorkoming van DIOS bij de CF patiënt, middelen die hun werking hebben op de NaCl absorptie in de dunne

darm door middel van inhibitie van apicale membraan  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  uitwisselaars (Nancy 2006).

Bekendheid met het ziektebeeld en de kennis dat een bepaalde subgroep CF-patiënten *at risk* zijn voor DIOS maakt het noodzakelijk om patiënten, hun ouders/begeleiders en directe behandelaren goed te informeren en instrueren, zodat optimale preventieve maatregelen kunnen worden getroffen cq. in het geval van dreigende DIOS adequaat en tijdig wordt ingegrepen door de medische behandelaar.

### Conclusies

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>Niveau 4</b> | De diagnose distaal-intestinaal-obstructiesyndroom (DIOS) wordt bij het ontbreken van een gouden standaard gesteld aan de hand van internationaal opgestelde en aanvaarde criteria. |
|-----------------|---|

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>Niveau 4</b> | Bij de preventie van DIOS zijn adequate vocht- en electrolytinname als mede goede instelling op pancreasenzymen van belang. |
|-----------------|---|

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>Niveau 4</b> | Behandeling van DIOS is gericht op het opheffen van darmobstructie, middels laxantia en in sommige gevallen met lavage. |
|-----------------|---|

### Aanbevelingen

De diagnose distaal-intestinaal-obstructiesyndroom (DIOS) wordt gesteld aan de hand van de ESPGHAN criteria:

- complete intestinale obstructie, met gallig braken en/of vloeistofspiegels
- fecale impactie in het ileo-coecum
- buikpijn (voornamelijk in het rechter onderkwadrant) en/of opgezet buik

De werkgroep is van mening dat in de behandeling van DIOS geen plaats meer is voor amidotrizoate (Gastrografine®) clysmata.

Preventieve maatregelen bij *at risk* CF-patiëntengroep bestaat uit voldoende vochtinname, goede instelling op pancreasenzym-suppletie en continue toediening van orale laxantia.

### Referenties

- Chaudry G, Navarro OM, Levine DS, Oudjhane K. Abdominal manifestations of cystic fibrosis in children. *Pediatr Radiol* 2006;36:233-240
- Dray X, Bienvenu T, Desmazes-Dufue N, Dusser D, Marteau P, Hubert D. Distal Intestinal Obstruction Syndrome in Adults with Cystic Fibrosis. *Clin Gastroenterol Hep* 2004;2:498-503.
- Khoshoo VB, Udall J. Meconium ileus equivalent in children and adults. *Am J Gastroenterol* 1994;89:153-157.
- Koletzko S, Corey M, Ellis L, Spino M, Stringer DA, Durie PR. Effects of cisapride in patients with cystic fibrosis and distal intestinal obstruction syndrome. *J Pediatr* 1990;117:815-822.
- Koletzko S, Stringer DA, Cleghorn GJ, Durie PR. Lavage treatment of distal intestinal obstruction syndrome in children with cystic fibrosis. *Pediatrics* 1989;83:727-733.
- Nassenstein K, Schweiger B, Kamler M, Stattaus J, Lauenstein T, Barkhausen J. Distal intestinal obstruction syndrome in the early postoperative period after lung transplantation in a

patiënt with cystic fibrosis: morphological findings on computed tomography. Gut 2005;54:1662-1663; doi:10.1136/gut.2005.075994

- Walker NM, Simpson JE, Levitt RC, Boyle KT, Clarke LL. Talniflumate Increases Survival in a Cystic Fibrosis Mouse Model of Distal Intestinal Obstructive Syndrome. J Pharmacol Exp Ther 2006 Apr;317(1):275-83.

#### 4.11 Hoe moet CF gerelateerde leverziekte gediagnosticeerd worden?

##### Inleiding

Cystic fibrosis gerelateerde leverziekte of Cystic fibrosis related liver disease (CFLD) is een frequente voorkomende complicatie bij CF-patiënten. CFLD presenteert zich klinisch vaak al op jonge leeftijd, meestal voor de puberteit. Afhankelijk van de definitie komt CFLD bij ongeveer 5-25% van de CF-patiënten voor (Colombo 2006).

Het wordt gekenmerkt door symptomen en complicaties van progressieve fibrose in de lever. De histologie van de lever toont een progressieve biliare fibrose. Het beeld kan zich ontwikkelen tot cirrose en leverfalen.

Bij ongeveer 5% van de CF-patiënten ontstaan complicaties van leverfibrose zoals hypersplenisme of gastrointestinale varicesbloedingen (Colombo 2006).

Voor slechts een klein percentage van de patiënten met CFLD is uiteindelijk levertransplantatie als behandeling geïndiceerd.

Fibrose is een pathologische verandering in de micro- en macroscopische structuur als gevolg van chronische beschadiging van de lever. Het histologisch beeld laat een toename van collageen of bindweefselvezels zien in het leverweefsel. Bij progressieve fibrose vormen de collageenvezels uit verschillende gebieden in de lever bindweefselverbindingen. Deze structurele verandering van de lever kan uiteindelijk irreversibel zijn waarbij dan wordt gesproken van cirrose.

Naast fibrotische leverziekte (CFLD) ontwikkelen ook veel CF-patiënten steatosis. De pathogenese hiervan in het kader van CF is niet goed bekend.

Voor het stellen van de diagnose CFLD zijn er verschillende criteria. Enkele objectiveerbare symptomen bevestigen de aanwezigheid van ernstige leverfibrose of cirrose.

Klinische criteria zijn:

- 1) met leverbiopt bewezen leverfibrose of cirrose
- 2) splenomegalie bij lichamelijk onderzoek of echografie
- 3) aanwezigheid van bloedingen uit gastrointestinale varices als gevolg van portale hypertensie
- 4) echografisch afwijkingen van de lever passend bij cirrose
- 5) bij echodopplerechodoppleronderzoek afwezige of omgekeerde bloedflow in de vena porta

Daarnaast kunnen erythema palmare en teleangiectasieën (spider naevi) wijzen in de richting van de aanwezigheid van cirrose.

Cirrose wordt beschouwd als een eindstadium van de ziekte. Op het moment dat een van bovengenoemde symptomen wordt vastgesteld is er dus al sprake van een ernstig progressief en meestal irreversibel beeld.

Het is van belang CFLD in een eerder stadium te herkennen. CFLD is vaak asymptomatisch en de eerste symptomen van CFLD zijn vaak aspecifiek. Het is relevant risicopatiënten voor

het ontwikkelen van ernstige CFLD te herkennen en juiste inschatting te maken van de progressie van de fibrose. Leverbiopsie is de gouden standaard. Deze onderzoeksmethode is echter niet geschikt voor routinematige follow-up vanwege de risico's van de procedure. Hierom zijn verschillende diagnostische test geëvalueerd om te trachten via niet-invasieve methodes een inschatting te maken van de aanwezigheid en progressie van de leverfibrose. In de dagelijkse praktijk worden hiervoor vaak het routinematig bepalen van serum transaminasen en periodieke leverechografie gebruikt.

In deze richtlijn bespreken wij de waarde van deze twee niet-invasieve methodes voor het vaststellen van leverfibrose bij CF-patiënten.

#### *Serum transaminasen*

Asparaat-amino-transferase (ASAT) en alanine-amino-transferase (ALAT) zijn de leverenzymen. ASAT komt in verhoogde concentraties ten opzichte van serum voor in aflopende mate in hart, lever maar ook in skeletspieren, hersenen, nieren, pancreas, milt, longen en erythrocyten. ALAT wordt hoofdzakelijk aangetroffen in het cytoplasma van de hepatocyten en in geringe mate in nieren en hart. Een verhoogde waarde van ASAT en ALAT in het serum komt voor bij beschadiging van hepatocyten.

Normaalwaarden verschillen per laboratorium maar liggen meestal onder de 50 U/l. In het algemeen geven serum transaminasen geen goede reflectie van de ernst of progressie van leverfibrose bij leverziekten. Bij CF kan stijging van serumtransaminasen ook in afwezigheid van CFLD voorkomen bij septische of infectieuze periodes, virale infecties, a.g.v medicamenteuze behandeling en ondervoeding. Ook steatohepatitis kan aanleiding geven tot stijging van serum transaminasen in afwezigheid van fibrose en cirrose.

#### *Echografie en echodopplervan de lever en milt*

Met echografie van lever en milt kan betrouwbaar de orgaangrootte worden vastgesteld. Ook kunnen focale afwijkingen in de lever of milt worden aangetoond. Daarnaast is het mogelijk een uitspraak te doen over het aspect van het parenchym van de lever. Met toegenomen echogeniciteit wordt een verhoogd echosignaal bedoeld in vergelijking met omliggende structuren zoals bijvoorbeeld de nieren. Dit is echter een subjectieve niet kwantificeerbare beoordeling. Tevens kan beoordeeld worden of het leverparenchym een homogeen of inhomogeen aspect vertoont. Inhomogeniteit gaat vaak samen met een nodulair en irregulair aspect van het parenchym. Dit laatste is geassocieerd met de nodulaire verandering welke worden gezien bij cirrose. Middels echodopplersonderzoek van de lever kan betrouwbaar en reproduceerbaar de flow en stroomrichting van het bloed in de vena porta worden beoordeeld. Afwezige of omgekeerde bloedstroom in de vena porta wijst op de aanwezigheid van portale hypertensie. Dit kan worden gezien bij levercirrose of trombose van de vena porta.

### **Samenvatting literatuur**

#### *Routinematige bepalen serumtransaminasen*

30% van de CF-patiënten heeft intermitterende stijging van serum transaminasen (Patriquin 1999). Lindblad (1999) beschrijft dat bij patiënten met milde tot ernstige fibrose en cirrose altijd een verhoging van leverenzymen (ASAT, ALAT, en GGT) hebben laten zien boven de bovengrens van normaal. De sensitiviteit van verhoogde leverenzymen is dan ook 100% de

specificiteit is echter maar 41% in deze studie. De leverenzymstijgingen waren soms maar zeer marginaal boven de bovenste limiet van normaal. In deze studie werd geen duidelijke relatie aangegeven tussen het moment van het optreden van leverenzymstijging en de ontwikkeling van leverfibrose.

Lindblad (1999) vond bij 51% van de kinderen onder de 4 jaar een voorbijgaande transaminasestijging zonder duidelijk relatie met de ontwikkeling van leverfibrose. Ook Ling (1999) beschreef dat transaminasestijging bij CF-kinderen zonder aanwijzingen voor CFLD vaak voorkomt. Ook vond hij dat echografische afwijkingen van de lever, zoals verhoogde echogeniciteit vaak voorafgegaan worden gegaan door een stijging van serumtransaminasen. Patriquin (1999) liet in zijn studie zien dat stijging van de serumtransaminasen bij relatief veel kinderen met CF voorkomt. Hij zag echter geen relatie met de kans op de ontwikkeling van leverfibrose of cirrose. Colombo (2002) liet opnieuw zien dat stijging van serumtransaminasen regelmatig wordt gezien bij kinderen met CF. In deze studie werd CFLD onder andere gedefinieerd als het hebben van een persisterende stijging van serumtransaminasen. Desondanks is er bij een deel (2-14%) van de gerapporteerde patiënten met CFLD nooit sprake geweest van een stijging van serumtransaminasen. Daar tegenover staat dat bij 11% van de patiënten er sprake is geweest van een persisterende transaminasestijging van langer dan 6 maanden zonder dat dit heeft geleid tot de ontwikkeling van CFLD. Durie (2006) meldde in een presentatie tijdens ECFS in 2006 dat stijging van serumtransaminasen bij veel patiënten met CF voorkomt. In de tijd is het percentage CF-patiënten met verhoogde serumtransaminasen constant, maar zijn het vaak wisselende patiënten die zich met dit symptoom presenteren.

#### *Periodieke echografie van de lever*

Lindblad (1999) liet in een follow up studie met leverbiopten zien dat afwijkingen op de leverecho (toegenomen echogeniciteit en irregulariteit lever) een sensitiviteit heeft van 86% en een specificiteit van 70% voor de aanwezigheid van milde tot ernstige fibrose of cirrose.

Lenaerts (2002) beschreef dat bij prospectieve evaluatie veel CF-patiënten echografische leverafwijkingen vertonen. Slechts 36% van deze patiënten ontwikkelde ook klinisch CFLD. Ook beschreef hij 2 patiënten met histologische fibrose, maar zonder echografische afwijkingen aan de lever.

Williams (2002) vergeleek echografische afwijkingen aan de lever bij CF-patiënten met biochemische aanwijzingen voor leverziekte. Er is geen vergelijking gemaakt met histologische data. De waarde van biochemische aanwijzingen voor leverziekte bij CFLD als surrogaatparameter voor histologie, is onduidelijk.

In de studie van Patriquin (1999) is slechts bij 7 van de 195 proefpersonen histologische bevestiging beschreven. Hierbij kwamen toegenomen echogeniciteit, nodulaire aspect en inhomogeen leverbeeld overeen met histologische fibrose. Bij veel CF-patiënten kwamen ook passagère echografische afwijkingen aan de lever voor. Veel van deze patiënten ontwikkelen geen klinische aanwijzingen voor CFLD.

Er zijn een aantal studies waarin de relatie tussen echografie van de lever en de ontwikkeling van leverfibrose bij leverziekten in het algemeen en niet specifiek voor CF wordt beschreven. Uit deze studies komt naar voren dat er een matige relatie bestaat tussen echografische afwijkingen en histologische veranderingen. Vooral bij milde vormen van fibrose worden vaak geen echografische afwijkingen aan de lever gezien. Maar ook omgekeerd worden echografische waarnemingen zoals nodulaire verandering aan het leveroppervlak of

verandering van flowpatronen in de vena porta niet altijd bevestigd met histologie passend bij cirrose. Bijkomend probleem is dat fibrose en steatose bij mildere echografische afwijkingen aan het lever parenchym niet goed te differentiëren zijn.

## Conclusies

### *Routinematige bepalen serumtransaminasen*

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>Niveau 3</b> | <p>Er zijn aanwijzingen dat de ontwikkeling van leverfibrose en cirrose voorafgegaan wordt door periodes van stijging van serumtransaminasen. Stijging van serumtransaminasen heeft een hoge sensitiviteit, maar een zeer lage specificiteit voor de ontwikkeling van leverfibrose en cirrose. Het is op dit moment onduidelijk wat de waarde van routinematige controle van serumtransaminasen is in de follow up van CF zonder symptomen van ernstige cystic fibrosis gerelateerde leverziekte (CFLD).</p> <p>C <i>Patriquin 1999; Ling 1999; Lindblad 1999; Colombo 2002</i></p> |
|-----------------|---|

### *Periodieke echografie van de lever*

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>Niveau 3</b> | <p>Er zijn geen aanwijzingen dat echografie van de lever geschikt is als screeningsinstrument voor het vroeg diagnosticeren van cystic fibrosis gerelateerde leverziekte (CFLD). Met name milde vormen van fibrose zullen met echografie niet kunnen worden herkend. Daarnaast komen bij CF-patiënten veel niet aan CFLD gerelateerde passagère echografische afwijkingen aan de lever voor. Fibrose is echografisch niet altijd goed te differentiëren van de ook bij CF-patiënten veel voorkomende steatose.</p> <p>C <i>Lindblad 1999; Patriquin 1999; Lenaerts 2002</i></p> |
|-----------------|---|

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>Niveau 2</b> | <p>Het is aannemelijk dat ernstige vormen van leverfibrose en cirrose wel echografisch kunnen worden bevestigd. Vooral nodulaire afwijkingen aan het leveroppervlak en veranderingen in flow-patroon van vena porta en arteria hepatica hebben goede voorspellende waarde voor de aanwezigheid van cirrose.</p> <p>B <i>Turney 1998; Colli 2003; Sanford 1985</i></p> |
|-----------------|---|

## Overige overwegingen

Het is aannemelijk dat complicaties van cirrose zoals ascites, splenomegalie en vena porta trombose middels echografie betrouwbaar kunnen worden vastgesteld.

Op dit moment zijn geen goede niet-invasieve diagnostische mogelijkheden beschikbaar om leverfibrose als gevolg van CFLD in een vroeg stadium vast te stellen tonen. Zowel het routinematige bepalen van serumtransaminasen als het uitvoeren van een periodieke echografie van de lever zijn niet geschikt voor het betrouwbaar aantonen van van leverfibrose Leverbiopsie is wel beschikbaar maar is een risicovolle en invasieve procedure met relatief hoge belasting voor de patiënt.

## Aanbeveling

Voor de dagelijkse praktijk lijkt het zinvol patiënten te screenen op de aanwezigheid van cirrose en portale hypertensie. Dit kan op de volgende manieren gebeuren:

- opsporen van echografische afwijking passend bij cirrose zoals nodulaire afwijkingen en inhomogeniteit van de lever
- opsporen van splenomegalie met lichamelijk onderzoek en echografie
- flow-metingen vena porta met echodopplerechodoppleronderzoek
- aantonen van ascites
- huid nakijken op erythema palmare en spider naevi

## Referenties

- Colli A, Fraquelli M, Androletti M, Marino B, Zuccoli E, Conte D. Severe liver fibrosis or cirrhosis: accuracy of US for detection--analysis of 300 cases. *Radiology*. 2003 Apr;227(1):89-94.
- Colombo C, Battezzati PM, Crosignani A, Morabito A, Costantini D, Padoan R. Liver disease in cystic fibrosis: A prospective study on incidence, risk factors, and outcome. *Hepatology*. 2002;36(6):1374-82.
- Colombo C, Russo MC, Zazzeron L, Romano G. Liver disease in cystic fibrosis, *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006 Jul;43 Suppl 1:S49-55.
- Lenaerts C, Lapierre C, Patriquin H, Bureau N, Lepage G, Harel F. Surveillance for cystic fibrosis-associated hepatobiliary disease: early ultrasound changes and predisposing factors. *J Pediatr*. 2003;143(3):343-50.
- Lindblad A, Glaumann H, Strandvik B. *Hepatology*. Natural history of liver disease in cystic fibrosis. 1999;30(5):1151-8.
- Ling SC, Wilkinson JD, Hollman AS, McColl J, Evans TJ, Paton JY. The evolution of liver disease in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 1999;81(2):129-32.
- Patriquin H, Lenaerts C, Smith L, Perreault G, Grignon A, Filiatrault D. Liver disease in children with cystic fibrosis: US-biochemical comparison in 195 patients. *Radiology*. 1999;211(1):229-32.
- Sanford NL, Walsh P, Matis C, Baddeley H, Powell LW. Is ultrasonography useful in the assessment of diffuse parenchymal liver disease? *Gastroenterology*. 1985;89(1):186-91.
- Tuney D, Aribal ME, Ertem D, Kotiloglu E, Pehlivanoglu E. Diagnosis of liver cirrhosis in children based on colour Doppler ultrasonography with histopathological correlation. *Pediatr Radiol*. 1998;28(11):859-64.
- Williams SM, Goodman R, Thomson A, McHugh K, Lindsell DR. Ultrasound evaluation of liver disease in cystic fibrosis as part of an annual assessment clinic: a 9-year review. *Clin Radiol*. 2002;57(5):365-70.

### 4.12 Waaruit dient de diagnostiek en behandeling van portale hypertensie bij een patiënt met CF te bestaan?

#### Samenvatting van de literatuur

Portale hypertensie (PHTN) is verantwoordelijk voor de meer ernstige complicaties van levercirrose als bloeding uit oesofagus of maag, ascites, spontane bacteriële peritonitis, hepatorenaal syndroom en hepatische encefalopathie. 16-60% van de patiënten met cirrose ontwikkelt oesofagus- of maagvarices. De prevalentie van varices bij gecompenseerde cirrose is 16-30%, bij gedecompenseerde cirrose 60-80%. 25-30% van patiënten met cirrose krijgt een varixbloeding die in 1/3 gevallen fataal kan zijn, 70% heeft meer dan één bloeding,



de kans op éénjaarsmortaliteit is verhoogd na een varicesbloeding. De mortaliteit wordt ook beïnvloed door de leeftijd, leverfunctie (Child-Pugh score), nierfunctie en aan- of afwezigheid van hepatocellulair carcinoom. Bij een hoge tractus digestivusbloeding bij cirrose is de kans dat oesofagusvarices de bron zijn 70%, maagvarices in 20%, portaal hypertensieve gastropathie 5%, een andere bron (bijv ulcera) 5%. Bij Child A cirrose zonder varices ontstaan in 5-10% na 1-2 jaar varices, in 15-20% in 5 jaar. Bij Child C cirrose zonder varices zijn er in 25% na 2 jaar en in 50% na 5 jaar wel varices. De groei van kleine naar grote varices vindt plaats in 12% per jaar (range 8-31% met Child-Pugh klasse als predictor). Meestal is de verminderde flow door de cirrotische lever (door bindweefsel en vasoactieve stoffen) de oorzaak van de verhoogde druk in de poortader van de lever. Soms is een poortadertrombose (prehepatische PHTN) of een levervenetrombose (Budd-Chiari syndroom, posthepatische PHTN) de oorzaak. Een linkszijdige portale hypertensie kan ontstaan bij een sterk verhoogde flow door een vergrote milt; dit is bij CF meestal niet de oorzaak. Als het drukverval over de lever (hepato-venous pressure gradient, HVPG) boven de 5 mm Hg is spreken we van PHTN, deze is klinisch relevant als de HVPG > 12 mm Hg is, daar onder 12 mm Hg in het algemeen geen bloeding optreedt. De HVPG kan met levervenecatheterisatie vanuit transjugulair of vanuit de lies gemeten worden. Bij een reductie van de HVPG < 12 mm Hg treden vrijwel geen bloedingen uit oesofagusvarices op, als de druk >20% gereduceerd wordt is de kans op zo'n bloeding sterk afgenomen. Dan is ook de kans op bovengenoemde complicaties lager met verbeterde overlevingskans in de eerste 8 jaar. Portale hypertensie is een van de belangrijkste problemen bij CF leverziekte (Bloom 2002, Colombo 1994, 1998, 2002, 2005, Corbett 2004, Diwakar 2001, Feigelson 1993, Flora 1998, Genyk 2001, Lamireau 2004, Lindblad 1999, Ling 1999, Milkiewicz 2002, Modolell 2001, Molmenti 2001, 2003, Noble-Jamieson 1994, Patriquin 1999, Pfister 2002, Shapira 1999, Sokol 1999, Tombazzi 2001, Williams 1995, 2002). Daar veel bekend is betreffende het beste beleid bij portale hypertensie door cirrose in het algemeen en weinig over het beste beleid bij cirrose door CF, volgt eerst een korte samenvatting van de meest recente consensus (Malden 2006). Daarna volgen publicaties specifiek voor CF, waarna we pogen te komen tot aanbevelingen voor portale hypertensie bij CF.

#### *Diagnostiek van portale hypertensie*

Deze kan plaatsvinden door levervenecatheterisatie, (oesofago)gastroscopie, echografie (al dan niet met Doppler) en klinische en laboratorium parameters. Levervenecatheterisatie is de gouden standaard, maar is invasief en daardoor minder geschikt voor herhaald gebruik. De HVPG is voorspellend voor de kans op bloeding. Dat geldt ook voor de varixdruk, die met een instrument op een gastroscoop gemonteerd kan worden gemeten. Gastroscopie is ook enigszins invasief, maar heeft het voordeel dat hierbij diagnostiek van de plaats van (potentiële) bloeding en therapie / profylaxe gecombineerd kunnen worden. De grootte van de varices, aanwezigheid van 'cherry red spots' en 'red whale marks' alsmede de Child-Pugh klasse (NIEC-score) zijn voorspellend voor de kans op bloeding; bij kleine laag-risico varices is dit 7%/jaar, bij grote hoog-risico varices 75%/jaar. Ook de alcoholische etiologie van cirrose, aanwezigheid van hepatocellulair carcinoom, bacteriële infectie, gebruik van alcohol, NSAID's en geen zuurremming verhogen het bleedingsrisico. Echografie is geschikt voor het aantonen van ascites en als hulpmiddel bij diagnostische ascitespunctie, en in beperkte mate voor het aantonen van cirrose (zie paragraaf 4.11). Echografische indices als 'portal vein (PV) congestive index' (PV area/PVflow) zijn in sommige onderzoeken, naast varixgrootte,

cherry red spots en bilirubine voorspellend voor de kans op bloeding. De combinatie van PV diameter, prothrombinetijd en aantal trombocyten/ l correleren met de kans op aanwezigheid van varices. Gastroscoopie is momenteel de beste methode voor het vaststellen van de aan- of afwezigheid van varices. Leverdysfunctie of verslechteren van leverfunctie is de meest beschreven voorspeller van toename van varices. Bij afwezigheid wordt gastroscoopie iedere 2-3 jaar herhaald, bij aanwezigheid van kleine varices iedere 1-2 jaar. Bij grote varices wordt profylactische behandeling gestart (zie verder).

#### *Therapie bij acute portaal hypertensieve bloeding*

Bij een acute portaal hypertensieve bloeding bestaat de therapie in eerste instantie uit drie delen: toedienen van een vasoactieve stof, endoscopische therapie en antibiotica. De vasoactieve stof is terlipressine, somatostatine of octreotide. Vaso-actieve medicatie en endoscopische therapie zijn even effectief bij het stoppen van een bloeding. De combinatie van vaso-actieve stof en endoscopische therapie is effectiever bij het voorkomen van een tweede bloeding dan een van beide alleen. Van de vaso-actieve stoffen is alleen van terlipressine aangetoond dat de mortaliteit bij een bloeding vermindert. Het endoscopisch ligeren van oesofagusvarices verlaagt de kans op een tweede bloeding, net als sclerotherapie. Ligatie gaat met minder complicaties gepaard en leidt in kortere tijd tot varices-eradicatie dan sclerotherapie. Bij hematemesis of een hemodynamisch instabiele patiënt verlaagt intubatie voor endoscopie de kans op aspiratie en pulmonale complicaties. Voor fundusvarices is sclerotherapie met weefsellijm veelal effectief voor het behandelen van de acute bloeding, al moet daarna vaak meer definitieve therapie als TIPS (zie onder) volgen. Het gebruik van systemische antibiotica (bijvoorbeeld combinatie van cefuroxim en metronidazol iv, gevolgd door oraal norfloxacin) vermindert de kans op bacteriële infecties en verlaagt de mortaliteit bij varicesbloedingen. Als een bloeding niet tot staan komt kan het gebruik van een Sengstaken-, Linton-, of Zimmonballon nodig zijn, binnen 24 uur gevolgd door meer definitieve therapie. Overtransfusie moet vermeden worden. Voor therapie-resistentie of recidiverende bloedingen is een TIPS (transjugulaire intrahepatische porto-systemische shunt) vaak een goede oplossing. De kans op een tweede bloeding wordt door een TIPS sterk gereduceerd. Wel bestaat er iets meer kans op hepatische encefalopathie na een TIPS. Een gecoverde TIPS heeft een goede 'primary patency', met weinig stenosen en occlusies van de TIPS. Bij ernstig leverfalen is het aanleggen van een TIPS soms riskant en moet snelle levertransplantatie overwogen worden (zie paragraaf 4.14). Mogelijk heeft het geven van albumine iv of terlipressine een gunstig effect op het handhaven van nierfunctie na een bloeding, maar dit is nog onbewezen. Wellicht verlaagt snel hervatten van (sonde)voeding 24 uur na een bloeding de kans op infecties, maar ook dit is niet bewezen. Toedienen van lactulose verlaagt de kans op hepatische encefalopathie na een bloeding.

#### *Primaire en secundaire profylaxe van hypertensieve bloeding*

Voorspellers voor therapiefalen binnen 5 dagen na een varices-bloeding zijn de Child-Pugh klasse, portae-trombose, hoogte van AST en aantal units transfusie. Voorspellers voor therapiefalen binnen 6 weken zijn albumine, encefalopathie, bilirubine, hoeveelheid transfusie en hepatocellulair carcinoom. Zowel beta-blokkers (propranolol) als endoscopische behandeling van varices verlagen de kans op hernieuwde bloeding na een eerste bloeding uit varices (secundaire profylaxe). Ook verlagen ze de kans op een eerste bloeding bij behandeling voor grote varices (primaire profylaxe). Daar ze even effectief maar

goedkoper en meestal minder belastend zijn wordt meestal gekozen voor beta-blokkers. Combinatie van een beta-blokker met isosorbide-5-mononitrat (ISMN) is effectiever (met wel meer bijwerkingen) in profylaxe van bloedingen en verlagen van portale hypertensie dan een bètablokker alleen, maar monotherapie met ISMN heeft een negatief effect met verhoogde vijfjaarsmortaliteit bij een leeftijd boven de 50 jaar en wordt ontraden. Bij (bijvoorbeeld pulmonale!) contra-indicaties kan primair voor endoscopische ligatie gekozen worden. Er zijn aanwijzingen dat spironolacton, ook bij cirrose zonder ascites, de varixdruk, en daarmee de kans op bloeding, kan verlagen. Ook andere medicatie is voor dit doel in onderzoek.

#### *Ascites bij cirrose*

Deze treedt in het kader van cirrose met name op bij verslechterende leverfunctie. Optreden van ascites moet dan ook direct tot de overweging van levertransplantatie leiden. Behandeling is met een combinatie van zoutbeperking, furosemide (20-160 mg) en spironolacton (50-400 mg). Als ascites therapie-resistent is kan herhaalde paracentese met albumine-infusie of een TIPS een (tijdelijke) oplossing zijn.

#### *Hepatorenaal syndroom bij cirrose*

We onderscheiden type 1 (veelal snel ontstaan bijv. bij een infectie) en type 2 (meestal langzaam ontstaan met refractaire ascites). Bij type 1 is de prognose zeer slecht en moet snelle levertransplantatie overwogen worden. Met de combinatie van terlipressine en albumine (of –minder onderbouwd- met de combinatie midodrine en octreotide) kan vaak de diurese en nierfunctie (tijdelijk) verbeterd worden. Zo niet, dan wordt tijdelijke continue veno-veneuze hemofiltratie (CVVH) overwogen.

#### *Portale hypertensie bij CF*

De publicaties over portale hypertensie bij CF zijn beperkt (Berger 1994, Bismuth 1980, Efrati 2003, Debray 1999, Fleet 2000, Louis 1993, Schroder 1985, Shun 1997, Valletta 1993, Van Beers 1993, Van Vroonhoven 1979). Leverziekte (prevalentie 25% bij CF) is de tweede doodsoorzaak bij cystische fibrose. Portale hypertensie doet zich in 8% van de CF-patiënten voor. Behalve door ascites of gastrointestinale bloeding kan portale hypertensie zich, net als bij andere oorzaken van cirrose, uiten als splenomegalie of hypersplenisme. Echo-doppler parameters vertonen teveel overlap tussen normaal en abnormaal om zinvol te zijn in het vervolgen van portale hypertensie; daarvoor is endoscopie nodig.

De prevalentie van oesofagusvarices bij CF-geassocieerde leverziekte is rond 85%, de kans op bloeding daaruit rond 50% binnen 10 jaar na diagnose. Sclerotherapie kan een hernieuwde bloeding uit varices soms wel maar vaker niet voorkomen. Dit geldt mogelijk ook voor endoscopische ligatie, al zijn daarover weinig gegevens gepubliceerd. Een centrum bericht over het succes van partiële splenectomie om het bloedingsrisico te verlagen; dit heeft geen navolging gevonden. Een TIPS of chirurgische shunt voorkomt verdere bloeding meestal wel bij refractaire of recidiverende bloedingen. Er zijn meer cases gepubliceerd over chirurgische shunt, maar ook diverse betreffende jarenlang bloedingsvrij blijven na TIPS. Als een chirurgische shunt gekozen wordt, verdient een distale splenorenale (Warren) shunt of kleine diameter mesocavale H-shunt (volgens Sarfeh) waarschijnlijk de voorkeur, mede omdat deze een latere levertransplantatie minder bemoeilijken. Net als bij cirrose in het

algemeen heeft ook hier waarschijnlijk een gecoverde TIPS de voorkeur wegens een minder invasief karakter (geen operatie) van de ingreep met daardoor minder kans op complicaties. Bij leverfalen kan na stoppen van de bloeding levertransplantatie op termijn nodig zijn.

#### *Conclusies voor het beleid bij portale hypertensie door CF*

Tot het tegendeel bewezen is geldt de consensus voor portale hypertensie zoals vastgelegd in de Baveno-IV criteria ook bij portale hypertensie door cystische fibrose.

### **Conclusies**

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Niveau 2</b> | <p>Splenomegalie, hypersplenisme en ascites kunnen uitingen zijn van portale hypertensie. Echografie kan bij het vaststellen daarvan behulpzaam zijn. Een afwijkende portale flow is voorspellend voor ontwikkelen van varices. Gastroscopie is de methode voor de diagnose van varices en congestieve gastropathie.</p> <p>B      <i>Williams 2002; Patriquin 19999; Williams 1995; Valetta 1993</i><br/> D      <i>Baveno consensus 2006</i></p> |
|-----------------|--|

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Niveau 4</b> | <p>De therapie van portaal hypertensieve bloeding bestaat uit de combinatie van vaso-actieve medicatie, endoscopische therapie en antibiotica (bv. iv cefalosporine gevolgd door oraal chinolone). Overtransfusie, ondervulling en nefrotoxische medicatie moeten worden vermeden. Lactulose kan worden gegeven bij hepatische encefalopathie. Bij maagvarices is er een trend tot betere hemostase na injectie van weefsellijm. Endoscopie moet binnen 12 uur na opname plaatsvinden. Vaso-actieve medicatie moet worden gestart voor endoscopie en tot 5 dagen na de bloeding voortgezet.</p> <p>D      <i>Baveno consensus 2006</i></p> |
|-----------------|--|

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Niveau 4</b> | <p>Bij falen van behandeling van een bloeding of van secundaire profylaxe is plaatsen van een ballon als tijdelijke noodmaatregel mogelijk. Dit moet binnen 24 uur gevolgd worden door definitieve therapie met –gecoate- TIPS als eerste optie. Een mesocavale H-shunt of distale splenorenale shunt is een andere optie bij behouden leverfunctie. Bij leverfalen (Child-Pugh klasse B/C) is levertransplantatie aangewezen met goede uitkomst. TIPS kan als brug naar transplantatie dienen .</p> <p>D      <i>Baveno consenus 2006</i></p> |
|-----------------|--|

### **Aanbevelingen**

Bj cirrose en/of aanwijzingen van portale hypertensie als ascites, splenomegalie of trombocytopenie zij men bedacht op het voorkomen van oesofagusvarices.

Het routinematig verrichten van gastroscopie bij grote oesofagusvarices (of kleine oesofagusvarices met red spots of bij Child Pugh C cirrose) is niet geïndiceerd, daar het

beleid daardoor niet verandert: Het kan echter overwogen worden om bij aanwezigheid van grote varices profylactische behandeling te starten met een niet-selectieve beta-blokker of bij contraïndicaties daartegen met bandligatie.

Primaire profylaxe ten aanzien van het ontstaan van varicesbloedingen bij CF is niet geïndiceerd, indien geen varices aanwezig zijn. Ook bij kleine oesofagusvarices zonder cherry red spots en bij Child Pugh klasse A is geen profylaxe geïndiceerd.

## Referenties

- Baveno IV consensus: Portal Hypertension IV. Proceedings of the Fourth Baveno international consensus workshop. Ed: R de Franchis. Blackwell Publishing, Oxford 2006.
- Colombo C, Costantini D, Rocchi A, Romano G, Rossi G, Bianchi ML et al. Effects of liver transplantation on the nutritional status of patients with cystic fibrosis. *Transpl Int* 2005; 18(2):246-255.
- Corbett K, Kelleher S, Rowland M, Daly L, Drumm B, Canny G et al. Cystic fibrosis-associated liver disease: a population-based study. *J Pediatr* 2004; 145(3):327-332.
- Lamireau T, Monnereau S, Martin S, Marcotte JE, Winnock M, Alvarez F. Epidemiology of liver disease in cystic fibrosis: a longitudinal study. *J Hepatol* 2004; 41(6):920-925.
- Molmenti EP, Squires RH, Nagata D, Roden JS, Molmenti H, Fasola CG et al. Liver transplantation for cholestasis associated with cystic fibrosis in the pediatric population. *Pediatr Transplant* 2003; 7(2):93-97.
- Bloom AI, Verstandig A. SCVIR 2002 Film Panel case 2: TIPS for bleeding varices in cystic fibrosis and liver cirrhosis. *J Vasc Interv Radiol* 2002; 13(5):533-536.
- Colombo C, Battezzati PM, Crosignani A, Morabito A, Costantini D, Padoan R et al. Liver disease in cystic fibrosis: A prospective study on incidence, risk factors, and outcome. *Hepatology* 2002; 36(6):1374-1382.
- Milkiewicz P, Skiba G, Kelly D, Weller P, Bonser R, Gur U et al. Transplantation for cystic fibrosis: outcome following early liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17(2):208-213.
- Pfister E, Strassburg A, Nashan B, Becker T, Ballmann M, Arning A et al. Liver transplantation for liver cirrhosis in cystic fibrosis. *Transplant Proc* 2002; 34(6):2281-2282.
- Williams SM, Goodman R, Thomson A, McHugh K, Lindsell DR. Ultrasound evaluation of liver disease in cystic fibrosis as part of an annual assessment clinic: a 9-year review. *Clin Radiol* 2002; 57(5):365-370.
- Diwakar V, Pearson L, Beath S. Liver disease in children with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2001; 2(4):340-349.
- Genyk YS, Quiros JA, Jabbour N, Selby RR, Thomas DW. Liver transplantation in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2001; 7(6):441-447.
- Modolell I, Alvarez A, Guarner L, De Gracia J, Malagelada JR. Gastrointestinal, liver, and pancreatic involvement in adult patients with cystic fibrosis. *Pancreas* 2001; 22(4):395-399.
- Molmenti E, Nagata D, Roden J, Squires R, Molmenti H, Casey D et al. Pediatric liver transplantation for cystic fibrosis. *Transplant Proc* 2001; 33(1-2):1738.
- Tombazzi CR, Riely CA. Liver disease in cystic fibrosis. *Rev Med Chil* 2001; 129(9):1071-1078.
- Lindblad A, Glaumann H, Strandvik B. Natural history of liver disease in cystic fibrosis. *Hepatology* 1999; 30(5):1151-1158.
- Ling SC, Wilkinson JD, Hollman AS, McColl J, Evans TJ, Paton JY. The evolution of liver disease in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1999; 81(2):129-132.

- Patriquin H, Lenaerts C, Smith L, Perreault G, Grignon A, Filiatrault D et al. Liver disease in children with cystic fibrosis: US-biochemical comparison in 195 patients. *Radiology* 1999; 211(1):229-232.
- Shapira R, Hadzic N, Francavilla R, Koukulis G, Price JF, Mieli-Vergani G. Retrospective review of cystic fibrosis presenting as infantile liver disease. *Arch Dis Child* 1999; 81(2):125-128.
- Sokol RJ, Durie PR. Recommendations for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Foundation Hepatobiliary Disease Consensus Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28 Suppl 1:S1-13.
- Colombo C, Battezzati PM, Strazzabosco M, Podda M. Liver and biliary problems in cystic fibrosis. *Semin Liver Dis* 1998; 18(3):227-235.
- Flora KD, Benner KG. Liver disease in cystic fibrosis. *Clin Liver Dis* 1998; 2(1):51-61.
- Williams SG, Evanson JE, Barrett N, Hodson ME, Boulton JE, Westaby D. An ultrasound scoring system for the diagnosis of liver disease in cystic fibrosis. *J Hepatol* 1995; 22(5):513-521.
- Colombo C, Apostolo MG, Ferrari M, Seia M, Genoni S, Giunta A et al. Analysis of risk factors for the development of liver disease associated with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1994; 124(3):393-399.
- Noble-Jamieson G, Valente J, Barnes ND, Friend PJ, Jamieson NV, Rasmussen A et al. Liver transplantation for hepatic cirrhosis in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1994; 71(4):349-352.
- Feigelson J, Anagnostopoulos C, Poquet M, Pecau Y, Munck A, Navarro J. Liver cirrhosis in cystic fibrosis--therapeutic implications and long term follow up. *Arch Dis Child* 1993; 68(5):653-657.
- Malden MA. Portal Hypertension. Proceedings of the fourth international consensus workshop on methodology of diagnosis and treatment. Oxford, Carlton: Blackwell Publishing, 2006.
- Efrati O, Barak A, Modan-Moses D, Augarten A, Vilozni D, Katznelson D et al. Liver cirrhosis and portal hypertension in cystic fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15(10):1073-1078.
- Fleet M, Stanley AJ, Forrest EH, Hayes PC, Redhead DN. Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt placement in a patient with cystic fibrosis complicated by portal hypertension. *Clin Radiol* 2000; 55(3):236-237.
- Debray D, Lykavieris P, Gauthier F, Dousset B, Sardet A, Munck A et al. Outcome of cystic fibrosis-associated liver cirrhosis: management of portal hypertension. *J Hepatol* 1999; 31(1):77-83.
- Shun A, Delaney DP, Martin HC, Henry GM, Stephen M. Portosystemic shunting for paediatric portal hypertension. *J Pediatr Surg* 1997; 32(3):489-493.
- Berger KJ, Schreiber RA, Tchervenkov J, Kopelman H, Brassard R, Stein L. Decompression of portal hypertension in a child with cystic fibrosis after transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 19(3):322-325.
- Louis D, Chazal JP. Cystic fibrosis and portal hypertension interest of partial splenectomy. *Eur J Pediatr Surg* 1993; 3(1):22-24.
- Valletta EA, Loreti S, Cipolli M, Cazzola G, Zanolla L. Portal hypertension and esophageal varices in cystic fibrosis. Unreliability of echo-Doppler flowmetry. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28(12):1042-1046.
- Van Beers B, Trigaux JP, Claus D. Portal hypertension in a case of cystic fibrosis. *J Belge Radiol* 1993; 76(1):39.
- Schroder R, Lentze MJ, Kraemer R. Surgical treatment of portal hypertension in patients with cystic fibrosis. *Schweiz Med Wochenschr* 1985; 115(24):828-831.
- Bismuth H, Franco D, Alagille D. Portal diversion for portal hypertension in children. The first ninety patients. *Ann Surg* 1980; 192(1):18-24.

- van Vroonhoven TJ, Molenaar JC. Distal splenorenal shunt for decompression of portal hypertension in children with cystic fibrosis. *Surg Gynecol Obstet* 1979; 149(4):559-560.
- Schuster SR, Shwachman H, Toyama WM, Rubino A, Taik-Khaw K. The management of portal hypertension in cystic fibrosis. *J Pediatr Surg* 1977; 12(2):201-206.
- Tyson KR, Schuster SR, Shwachman H. Portal hypertension in cystic fibrosis. *J Pediatr Surg* 1968; 3(2):271-277.
- Portal Hypertension IV. Proceedings of the Fourth Baveno international consensus workshop. Ed: R de Franchis. Blackwell Publishing, Oxford 2006.

#### **4.13 Wat is de indicatie voor en effectiviteit van behandeling met ursodeoxycholzuur bij patiënten met CF-gerelateerde leverziekte?**

##### **Inleiding**

CF-gerelateerde leverziekte (CF-related Liver Disease, CFLD) is relatief zeldzaam bij jonge kinderen met CF (incidentieratio= 1.8% per 100 patiëntjaren ), mn bij jongetjes met meconiumileus of ernstige mutaties. Het ontwikkelt zich met name in de eerste 10 levensjaren (Lamireau 2004, Colombo 2002). Het precieze mechanisme waardoor CF-gerelateerde leverziekte ontstaat is onduidelijk. Er wordt wel gedacht aan CF-geassocieerd indikken van de gal met ontstaan van pluggen in de galwegen, leidend tot cholestase en destructie van galgangen. Uiteindelijk ontstaat in elk geval het beeld van secundaire scleroserende cholangitis en biliaire cirrose. Tegen deze theorie pleit echter het relatief gunstige spontane beloop van de CF-gerelateerde leverziekte in vergelijking met (andere) leverziekten waarbij de galafvoer beperkt is, zoals primaire biliaire cirrose. Het beloop van CF-gerelateerde leverziekte kenmerkt zich namelijk door het ontwikkelen van een niet of nauwelijks progressieve, gecompenseerde cirrose en portale hypertensie met secundaire gevolgen. Andere biliaire leverziekten kennen vaak een progressiever beloop met toenemend falen van de galvorming, en het ontwikkelen van hyperbilirubinemie en icterus. Er is wel gezocht naar een behandeling die de galsecretie en -flow verbetert en die de galsamenstelling gunstig beïnvloedt.

Ursodeoxycholzuur (UDCA) is een van nature bij de mens in lage concentratie voorkomend hydrofiel galzout. Door inname van extra UDCA kan de in de enterohepatische kringloop aanwezige concentratie UDCA tot wel 40% oplopen. Aan UDCA worden verschillende effecten toegeschreven zoals cytoprotectie, cholereze, anti-apoptose, en immunomodulatie. Onderzoek suggereert vooral de eerste drie werkingsmechanismen van UDCA: (1) bescherming van cholangiocyten tegen de cytotoxiciteit van hydrofobe galzouten, via verandering van de samenstelling van fosfolipide-rijke mixed micellen, reductie van galzout cytotoxiciteit en, mogelijk via afname van de concentratie van hydrofobe galzouten in cholangiocyten; (2) stimulatie van of hepatobiliare secretie, waarschijnlijk via Ca(2+)- en proteïn kinase C-alfa-afhankelijke mechanismen en/of activatie van p38(MAPK) en extracellulaire door signalen gereguleerde kinases (Erk) leidend tot insertie van transporter moleculen (bijv., galzoutexportpomp BSEP, en conjugaatexportpomp MRP2) in de canaliculaire membraan van de hepatocyt, en mogelijk ook activatie van de in de membraan ingevoegde carriers; (3) protectie van hepatocyten tegen door galzouten geïnduceerde apoptose, o.a. via remming van de mitochondriale membraan permeabiliteits transitie (MMPT), and mogelijk, stimulatie van een survival pathway. In primare biliaire cirrose (PBC)

verbetert UDCA (13-15 mg/kg/d) serum lever enzymen, vertraagt mogelijk progressie naar ernstige fibrose en cirrose, en verlengt mogelijk de levertransplantatie-vrije overleving. In primare scleroserende cholangitis (PSC) verbetert UDCA (13-20 mg/kg/d) serum leverenzymen en surrogaat markers voor prognose, maar het effect op de prognose moet verder onderzocht worden. Een recente grote studie toonde geen effect van UDCA op de tijd tot levertransplantatie bij PSC. Nu lopen er studies met hogere doseringen (Olsson 2005). Anticholestatische effecten van UDCA zijn ook gerapporteerd voor intrahepatische cholestase in de zwangerschap, progressieve familiale intrahepatische cholestase, en chronische graft-versus-host ziekte (Paumgartner 2002).

Als UDCA een gunstig effect zou hebben bij het voorkomen van progressie van aan CF gerelateerde leverziekte is het waarschijnlijk belangrijk UDCA in een vroeg stadium van de ziekte te geven. Helaas wordt leverziekte bij CF vaak pas in een laat stadium ontdekt.

### **Samenvatting van de literatuur**

Er is een systematische Cochrane-review over het gebruik van UDCA voor aan CF gerelateerde leverziekte voorhanden (Cheng 2000). Tien trials werden potentieel relevant geacht. Twee werden geëxcludeerd omdat deze geen placebo-arm hadden. Deze laatste twee trials van Colombo (1992) en van de Meeberg (1997) zagen dat het effect op de serum leverenzymen van 20 mg/kg/dag UDCA groter was dan van 10 mg/kg/dag (Colombo 1992; Van de Meeberg 1997). Dit was samen met verbetering van histologie ook in ongecontroleerde cohortstudies gezien. Eén van de 10 trials was geen randomized controlled trial (RCT) met parallel design maar een cross-over trial (Narkewicz 1994), en in een andere trial (Bittner 1989) was de follow-up slechts 6 weken (Narkewicz 1998; Bittner 1991). Drie studies wachtten op (nadere) analyse (Kapustino 2000, Lepage 1997, Spray 2000) en konden daarom niet geïnccludeerd worden in de meta-analyse. Uiteindelijk werden slechts 3 trials geheel of gedeeltelijk in de meta-analyse betrokken met in totaal 118 deelnemers (Colombo 1996, Merli 1994, O'Brien 1992). De leeftijd van de deelnemers varieert van 4 tot 32 jaar. De dosis UDCA was 10-20 mg/kg/dag. De meta-analyse gebeurde zo veel mogelijk met de ruwe data zoals o.a. door Merli (1994) op verzoek aangeleverd.

#### *Effecten:*

- Normalisatie van enig leverenzym: Oddsratio (OR) 0.09 (95% confidentie-interval 0.01-1.24).
- Normalisatie van alle leverenzymen: dit gebeurde bij niemand in de 2 trials waar dit geanalyseerd kon worden.
- Effect op de levergrootte: niet gerapporteerd.
- Effect van UDCA op noodzaak van levertransplantatie (LT) of op overlijden of op optreden van aan portale hypertensie (PHTN) verbonden complicaties. Dit kon niet geanalyseerd worden op grond van deze gegevens. Er vond geen sterfte plaats in de 2 studies die 6 maanden duurden.
- Invloed op de voedingstoestand: gedurende de duur van de studie geen belangrijke invloed van UDCA op het gewicht gezien.
- Geen evidente veranderingen in biliare excretie door UDCA waargenomen behalve in 1 studie.



## Conclusies

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Niveau 1</b> | Ursodeoxycholzuur verbetert bij aan CF-gerelateerde leverziekte de serumwaarden van minimaal enige leverenzymen; de histologie vertoont hoogstens een "trend" tot verbetering.<br><br>A1 <i>Cheng 2000</i> |
| <b>Niveau 1</b> | Er is geen bewijs dat ursodeoxycholzuur invloed heeft op de levertransplantatievrije overleving.<br><br>A1 <i>Cheng 2000</i>   |
| <b>Niveau 1</b> | Er zijn geen bewijs dat ursodeoxycholzuur de voedingstoestand gunstig beïnvloedt.<br><br>A1 <i>Cheng 2000</i> ;<br>A2 <i>LePage 1997; Merli 1994</i>   |
| <b>Niveau 1</b> | Er zijn geen aanwijzingen dat UDCA therapie de leverziekte verergert of dat er een hoge incidentie of ernst is van bijwerkingen.<br><br>A1 <i>Cheng 2000</i>   |

## Overige overwegingen

Voor een definitieve beoordeling van de effecten van ursodeoxycholzuur op genoemde parameters bij aan CF gerelateerde leverziekte zijn relatief weinig patiënten beschikbaar binnen een gecontroleerde RCT met parallel design en lange follow-up.

## Aanbeveling

Het gebruik van UDCA bij CF gerelateerde leverziekte kan overwogen worden op grond van de huidige beschikbare literatuurdata indien men afgaat op verbetering van leverbiochemie en de geringe frequentie en ernst van bijwerkingen van UDCA. Echter, het onthouden van UDCA therapie aan CF patiënten is ook verdedigbaar, aangezien huidige data aangeven dat UDCA de levertransplantatievrije overleving en leverhistologie niet significant verbetert.

## Referenties

- Bittner P, Posselt HG, Sailer T, Ott H, Magdorf K, Wahn U. The effect of treatment with ursodeoxycholic acid in cystic fibrosis and hepatopathy: results of a placebo-controlled study. In: Paumgartner G, Stiehl A, Gerok W, editors. Bile acids as therapeutic agents: From basic science to clinical practice. Lancaster: Kluwer Academic Publishers, 1991: 345-348.
- Cheng K, Ashby D, Smyth R. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. Cochrane Database Syst Rev 2000;(2):CD000222.
- Colombo C, Battezzati PM, Crosignani A, Morabito A, Costantini D, Padoan R et al. Liver disease in cystic fibrosis: A prospective study on incidence, risk factors, and outcome. Hepatology 2002; 36(6):1374-1382.

- Colombo C, Battezzati PM, Podda M, Bettinardi N, Giunta A. Ursodeoxycholic acid for liver disease associated with cystic fibrosis: a double-blind multicenter trial. The Italian Group for the Study of Ursodeoxycholic Acid in Cystic Fibrosis. *Hepatology* 1996; 23(6):1484-1490.
- Colombo C, Crosignani A, Assaisso M, Battezzati PM, Podda M, Giunta A et al. Ursodeoxycholic acid therapy in cystic fibrosis-associated liver disease: a dose-response study. *Hepatology* 1992; 16(4):924-930.
- Kapustina TJ, Kashirskaia NJ, Kapranov NI, Neudakhin EV. Effect of ursodeoxycholic acid on lipid metabolism in patients with cystic fibrosis. *Proceedings of the XIIIth International Cystic Fibrosis Congress*, 132. 1-1-2000. Ref Type: Abstract
- Lamireau T, Monnereau S, Martin S, Marcotte JE, Winnock M, Alvarez F. Epidemiology of liver disease in cystic fibrosis: a longitudinal study. *J Hepatol* 2004; 41(6):920-925.
- LePage G, Paradis K, Lacaille F, Senechal L, Ronco N, Champagne J et al. Ursodeoxycholic acid improves the hepatic metabolism of essential fatty acids and retinol in children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1997; 130(1):52-58.
- Merli M, Bertasi S, Servi R, Diamanti S, Martino F, De Santis A et al. Effect of a medium dose of ursodeoxycholic acid with or without taurine supplementation on the nutritional status of patients with cystic fibrosis: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 19(2):198-203.
- Narkewicz MR, Smith D, Gregory C, Lear JL, Osberg I, Sokol RJ. Effect of ursodeoxycholic acid therapy on hepatic function in children with intrahepatic cholestatic liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 26(1):49-55.
- O'Brien S, FitzGerald MX, Hegarty JE. A controlled trial of ursodeoxycholic acid treatment in cystic fibrosis-related liver disease. *Eur.J.Gastroenterol.Hepatol.* 1992[4], 857-863.
- O'Brien S, Keogan M, Casey M, Duffy G, McErlean D, FitzGerald MX et al. Biliary complications of cystic fibrosis. *Gut* 1992; 33(3):387-391.
- Olsson R, Boberg KM, de Muckadell OS, Lindgren S, Hultcrantz R, Folvik G et al. High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a 5-year multicenter, randomized, controlled study. *Gastroenterology* 2005; 129(5):1464-1472.
- Paumgartner G, Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited. *Hepatology* 2002; 36(3):525-531.
- Spray C, Sinha B, Venkataraman M, Davies P, Ramani P, Weller P. The role of ursodeoxycholic acid on histological changes in children with cystic fibrosis-liver disease - a prospective study. *Proceedings of the XIIIth International Cystic Fibrosis Congress*, 132. 2000. Ref Type: Abstract
- van de Meeberg PC, Houwen RH, Sinaasappel M, Heijerman HG, Bijleveld CM, Vanberge-Henegouwen GP. Low-dose versus high-dose ursodeoxycholic acid in cystic fibrosis-related cholestatic liver disease. Results of a randomized study with 1-year follow-up. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32(4):369-373.

#### **4.14 Heeft pre-emptieve levertransplantatie bij CF-gerelateerde leverziekte een betere lange-termijn prognose dan levertransplantatie op basis van eindstadium leverziekte?**

##### **Samenvatting literatuur**

Circa 20-25% van de CF-patiënten ontwikkelt CF-gerelateerde leverziekte (CF-related Liver Disease, CFLD) een vorm van biliare fibrose en vervolgens cirrose waarvan de eerste symptomen zich in het algemeen voor de puberteit openbaren. Het spontane beloop van CFLD kenmerkt zich in het algemeen door het ontwikkelen van een niet- of nauwelijks progressieve, gecompenseerde cirrose met portale hypertensie, met als mogelijke secundaire verschijnselen splenomegalie, ascites, hypersplenisme (thrombopenie,

leukopenie), slokdarm- en maagvarices. In tegenstelling tot andere vormen van cirrose is bij CFLD slechts zelden sprake van icterus en hyperbilirubinemie, insufficiënte hepatische gluconeogenese (zich uitend in hypoglycemie na vasten), falende eiwitsynthese. Op kinderleeftijd kan CFLD wel bijdragen aan vermindering van voedingsstatus, groei en ontwikkeling. De morbiditeit en mortaliteit van CFLD worden grotendeels bepaald door de gevolgen van de portale hypertensie, zoals tractus digestivus bloedingen.

Op grond van bovengenoemde kenmerken ontstaat slechts bij een kleine minderheid van de CF/CFLD patiënten een indicatie tot levertransplantatie. Ook andersom geldt dat CFLD slechts voor 4% bijdraagt aan de indicaties voor levertransplantatie op de kinderleeftijd (Molmenti 2001). Op grond van bovengenoemd spontane beloop is de indicatie en timing van levertransplantatie bij CFLD niet eenvoudig. Behalve “hepatische” overwegingen spelen vaak andere argumenten een rol, vooral de pulmonale conditie. De 5-jaarsoverleving van geïsoleerde levertransplantatie is namelijk ~ 80%, terwijl die van longtransplantatie en/of longlevertransplantatie aanzienlijk lager ligt. In dit verband is in de literatuur discussie ontstaan of het beter is om in een relatief vroeg stadium een geïsoleerde levertransplantatie uit te voeren (mogelijk met gunstige effecten op preservatie van longfunctie), dan wel om een geïsoleerde (of gecombineerde) levertransplantatie pas uit te voeren als er sprake is van eindstadium leverfalen (d.w.z. voorbij het niveau van portale hypertensie).

Gooding (2005) vergeleek het risico op oesofagusvaricesbloedingen en de mortaliteit van bij 18 CFLD patiënten en 36 leeftijd gematchte controle CF-patiënten zonder leverziekte. De overlevingsduur na de eerste oesofagusvarixbloeding was niet significant verschillend van die in controlepatiënten. Mede op grond hiervan concludeert Gooding (2005) dat een oesofagusvarixbloeding in een CFLD-patiënt geen indicatie voor levertransplantatie impliceert. Milkiewicz (2001) vergeleek 12 CFLD-patiënten die een geïsoleerde levertransplantatie ondergingen met 12 andere CFLD-patiënten die kandidaat waren voor een “triple organ”-transplantatie (hart-longen-lever) of dit daadwerkelijk ondergingen. Elf van de 12 patiënten uit de laatste groep overleden voor of binnen 2 maanden na de triple transplantatie, terwijl alle patiënten uit de eerste groep na transplantatie nog in leven waren. Op grond hiervan concluderen deze onderzoekers dat een levertransplantatie bij CFLD geïndiceerd is voordat een kritische achteruitgang in longfunctie is bereikt. Er is echter niet vergeleken met CFLD-patiënten die niet getransplanteerd zijn. Daarom zouden de data ook een andere conclusie kunnen rechtvaardigen, namelijk dat er geen aanwijzingen zijn dat triple organ transplantatie toegevoegde waarde heeft in de behandeling van CF of CFLD. De onderzoekers rapporteren in deze studie niet resultaten van long-levertransplantatie, waarmee inmiddels alleszins acceptabele resultaten bij CF-patiënten zijn bereikt.

Het literatuuronderzoek leerde dat er geen literatuur beschikbaar is op grond waarvan een redelijke mate van vergelijking mogelijk is tussen beide strategieën, namelijk vroeg of laat. In feite zijn slechts “single center” cohorten beschreven, waaruit niet of nauwelijks op te maken valt in hoeverre al dan niet de indicatie tot levertransplantatie is gesteld. Dit betekent dat er eigenlijk geen hard bewijs is te vinden in de literatuur, en dat we het moeten doen met “expert opinions”. Colombo (2005) beschreven het klinisch beloop van 15 CF-patiënten met levercirrose en ernstige portale hypertensie, van wie er 7 een levertransplantatie ondergingen. In de eerste 5 jaar na levertransplantatie verbeterde de voedingstoestand bij de getransplanteerde patiënten terwijl dit niet veranderde bij de niet-getransplanteerde. In beide groepen verslechterde de longfunctie (FEV1) in gelijke mate. Het is onduidelijk wat de allocatie naar transplantatie of niet-transplantatie bepaalde, zodat deze gegevens moeilijk

zijn te vergelijken. Fridell (2003) vergeleken in een groot levertransplantatiecentrum (Pittsburg) de overleving na levertransplantatie bij kinderen i.v.m. CF (n=12) met de overleving van alle getransplanteerde kinderen (n=833). De resultaten na levertransplantatie bij CF-kinderen komen met elkaar overeen, maar de indicatie is niet altijd CFLD (2 kinderen hadden tevens biliaire atresie) terwijl ook CF-kinderen op opvallend jonge leeftijd werden getransplanteerd (6 van de kinderen jonger dan 10 jaar). Het artikel refereert aan de tot op dat moment beschreven CF-kinderen die (wereldwijd) een levertransplantatie hebben ondergaan (tot 2002, n=91). Enigszins vergelijkbaar beschrijven Molmenti (2003) de resultaten van levertransplantatie bij kinderen met CF en eindstadium leverziekte (n=10) in een ander transplantatiecentrum (Baylor College, Dallas). Het artikel bevat een beschrijving van de follow-up na levertransplantatie, maar geen duidelijke beschrijving van de exacte indicatie om tot levertransplantatie over te gaan. Recent verscheen de eerste ervaring met gecombineerde lever- en pancreastransplantatie, maar de indicatie hiervoor moet nog nader gedefinieerd worden afhankelijk van nadere resultaten.

## Conclusie

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Niveau 4</b> | Levertransplantatie (solitair of in combinatie met longtransplantatie) is geïndiceerd bij eindstadium van CF-gerelateerde leverziekte. |
|-----------------|--|

## Aanbeveling

De werkgroep beveelt aan de volgende patiëntencategorieën door te verwijzen naar een levertransplantatiecentrum voor beoordeling van indicatie van levertransplantatie en medebehandeling:

- patiënten met CF-gerelateerde leverziekte die symptomatische portale hypertensie hebben (ascites, hypersplenisme, tractus digestivus varices en/of -bloedingen);
- patiënten met secundaire gevolgen van verminderde leverfunctie (ernstige groeiachterstand, icterus, tekenen insufficiënte gluconeogenese of eiwitsynthese).

## Referenties

- Molmenti E, Nagata D, Roden J, Squires R, Molmenti H, Casey D, et al. Pediatric liver transplantation for cystic fibrosis. *Transplant Proc* 2001; Feb;33(1-2):1738.
- Gooding I, Dondos V, Gyi KM, Hodson M, Westaby D. Variceal hemorrhage and cystic fibrosis: outcomes and implications for liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; Dec;11(12):1522-1526.
- Milkiewicz P, Skiba G, Kelly D, Weller P, Bonser R, Gur U, et al. Transplantation for cystic fibrosis: outcome following early liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; Feb;17(2):208-213.
- Colombo C, Costantini D, Rocchi A, Romano G, Rossi G, Bianchi ML, et al. Effects of liver transplantation on the nutritional status of patients with cystic fibrosis. *Transpl Int* 2005; Feb;18(2):246-255.
- Fridell JA, Bond GJ, Mazariegos GV, Orenstein DM, Jain A, Sindhi R, et al. Liver transplantation in children with cystic fibrosis: a long-term longitudinal review of a single center's experience. *J Pediatr Surg* 2003; Aug;38(8):1152-1156.
- Molmenti EP, Squires RH, Nagata D, Roden JS, Molmenti H, Fasola CG, et al. Liver transplantation for cholestasis associated with cystic fibrosis in the pediatric population. *Pediatr Transplant* 2003; Apr;7(2):93-97.

- Mekeel KL, Langham MR, Gonzales-Peralta R, Reed A, Hemming AW. Combined en bloc liver pancreas transplantation for children with CF. *Liver Transplantation* 2007; March; 13 (3): 406-409.

## HOOFDSTUK 5. LATE COMPLICATIES

### 5.1 Met behulp van welke test en vanaf welke leeftijd en hoe vaak dienen CF-patiënten bij voorkeur gescreend te worden op CF-gerelateerde diabetes mellitus?

#### Inleiding

Door een progressieve uitval van de endocriene pancreasfunctie bij een bestaande exocriene pancreasfunctie ontstaat er meestal pas laat in het beloop van cystic fibrosis een CF-gerelateerde diabetes mellitus (CFRD). Naast een absoluut tekort aan insuline is er ook sprake van een wisselende mate van insulineresistentie, met name veroorzaakt door chronische longinfecties en medicatie (prednison)

In deze is er bij CFRD in absolute zin geen sprake van een zuivere Type 1 of Type 2 diabetes mellitus. Er zijn aanwijzingen dat de aanwezigheid van CFRD gerelateerd is aan een snellere achteruitgang van de longfunctie en een verminderd lichaamsgewicht.

Over de beste vorm van screening, om tot een juiste diagnose en goede inschatting te komen voor starten therapie wordt in de Europese Consensus (Kerem 2005) een uitspraak gedaan. Hierin wordt aanbevolen bij patiënten met een exocriene pancreasinsufficiëntie jaarlijks een gemodificeerde orale glucose tolerantietest te worden verricht. Een gemodificeerde orale glucosetolerantietest (OGTT) kan bij CF-patiënten eenvoudig tijdens het jaarlijks groot onderzoek worden uitgevoerd worden. Hierbij nemen zij nuchter 1,75 gram/kg lichaamsgewicht (maximaal 75 gram) glucose in (glucose 50% = 50 gram/100ml). Daarna wordt voorafgaande aan en 2 uur na de inname van de glucoseoplossing de glucosewaarde in het bloed wordt gecontroleerd. Bij een tweeurs glucosewaarde > 11,1mmol/L wordt vervolgens een glucosedagcurve met postprandiale glucosemetingen verricht .

#### Samenvatting van de literatuur

Lanng (1995) vond dat, bij een ongeselecteerde CF populatie vanaf 2 jaar oud (N=226), de prevalentie (24% bij >20 jaar en 50% bij >30 jaar) en incidentie (15%) van CFRD hoog is en toenam met de leeftijd (5%/jaar). Omdat zij onder de leeftijd van 10 jaar geen CFRD in hun studie vonden, adviseren zij om vanaf 10 jaar jaarlijks een OGTT uit te voeren, mede omdat de sensitiviteit van biochemische (glucose en HbA1c) en klinische parameters lager is.

Yung (1999) heeft in een groep van 122 non-diabetische CF-patiënten van 16 jaar en ouder aangetoond dat bij 11/12 patiënten met een diabetische GT (glucose na 2 uur >11.1mmol/L) er biochemische en/of klinische aanwijzingen zijn voor CFRD: symptomen van hyperglykemie of gewichtsverlies (>5%), random (nuchter) glucose > 11,1 (7,7) mmol/L; HbA<sub>1c</sub> >6,1%; glycosurie. Zodoende zal bij uitvoering van OGTT bij CF-patiënten (ouder dan 10 jaar) die klinische symptomen hebben en of biochemische afwijkingen hebben bij 1 op de 12 patiënten de diagnose CFRD worden gemist.

Recent beschreef Müller-Brandes (2005) OGTT's in 1128 CF-patiënten (mediane leeftijd 17,1 jaren), hiervan werd bij 8,9% de diagnose CFRD gesteld. Verlagen van de nuchtere glucosewaarde van 6,1 naar 5,6 mmol/L verbeterde de sensitiviteit van 65 naar 82%, maar de specificiteit daalde van 94 naar 70%.

Een positieve OGTT betekent nog niet dat er sprake is van CFRD, want Jackson (2002) toonde aan dat slechts bij 10 van de 15 CF-ers de OGTT positief blijft als de OGTT op een

onafhankelijke dag wordt herhaald. In dat geval zal de glucosedagcurve met postprandiale glucosemetingen uitkomst moeten brengen.

Sinds enkele jaren is het mogelijk om m.b.v. een subcutane continue glucose monitor (CGM), interstitiële glucose gedurende langere tijd (dagen) te meten. Dobson (2004) vergeleek in een kleine open studie met 21 non-diabetische CF-patiënten en 21 gezonde vrijwilligers een dergelijk systeem ten opzichte van OGTT en HbA<sub>1c</sub>. Hierbij bleek dat, ondanks een gelijke waarde van HbA<sub>1c</sub>, nuchter en 2h-glucose, zowel de gemiddelde (5,9 vs 5,1 mmol/L) als piek >11,1 mmol/L (33 vs 5%) CGM waarden significant verhoogd zijn in de CF-groep. In Amerikaanse en Europese consensusstukken zijn categorie 3 (gestoorde glucosetolerantie (normaal nuchter glucose, na belasting >11.1 mmol/L) en categorie 4 (nuchter glucose > 7,0 mmol/L) benoemd als CFRD.

### Conclusies

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Niveau 2</b> | Het is aannemelijk dat de diagnose CF-gerelateerde diabetes mellitus (CFRD) te stellen is met een orale glucosetolerantietest (OGTT), indien een grenswaarde van glucose >11,0 mmol/L (2-uurs waarde) aangehouden wordt. Ook al is de nuchtere glucosewaarde normaal (<7,0mmol/L).<br><br>B <i>Lanng 1995; Yung 1999</i> |
| <b>Niveau 4</b> | Onder de leeftijd van 10 jaar is CF-gerelateerde diabetes mellitus uiterst zeldzaam en gerelateerd aan kliniek, zoals ABPA, corticosteroïd gebruik, fors verlies van gewicht en/of longfunctie.<br><br>D <i>Lanng 1995</i>   |
| <b>Niveau 3</b> | Op dit moment is de glucosedagcurve met postprandiale glucosemetingen de gouden standaard om een verstoord glucose metabolisme aan te tonen, maar er zijn aanwijzingen dat de CGM een gevoeliger methode is.<br><br>C <i>Dobson 2004</i>   |
| <b>Niveau 2</b> | De sensitiviteit en specificiteit van HbA <sub>1c</sub> en random/nuchtere glucosemetingen in de diagnostiek van CFRD zijn te laag.<br><br>B <i>Mueller-Brandes 2005</i>   |

### Overige overwegingen

De werkgroep is van mening dat de OGTT vanaf 10 jaar bij alle CF-patiënten met exocriene pancreasdisfunctie jaarlijks uitgevoerd zou moeten worden.(NB: Amerikaanse consensus (>14 jaar) en Engelse consensus (>12 jaar en bij exacerbaties). De diagnose CFRD kan gesteld worden indien bij 2 onafhankelijk uitgevoerde OGTT-testen de 2-uurs glucosewaarde >11,0 mmol/L blijkt te zijn, gevolgd door een glucosedagcurve met postprandiale glucosemetingen.

## Aanbevelingen

Vanaf 10 jaar wordt bij alle CF-patiënten met exocriene pancreasdisfunctie jaarlijks een orale glucosetolerantietest (OGTT) te worden uitgevoerd (nuchtere en 2 uurs waarde). Bij een 2 uurs glucosewaarde >11,1 mmol/L zonder klachten wordt vervolgens een glucosedagcurve met postprandiale glucosemetingen verricht.

Bij een glucosewaarde <11,1 mmol/L én klinische verschijnselen (afvallen of onbegrepen longfunctie stoornissen) worden postprandiale glucosemetingen verricht.

HbA<sub>1c</sub> en nuchtere glucosemetingen hebben geen plaats in de screening van CF-gerelateerde diabetes mellitus (CFRD).

## Referenties

- Dobson L, Sheldon CD, Hattersley AT. Conventional measures underestimate glycaemia in cystic fibrosis patients. *Diabet Med.* 2004; Jul;21(7):691-6.
- Jackson R, Dupuis A, Stewart C, *et al.* Prospective screening for cystic fibrosis related diabetes mellitus. *Pediatr Pulmonol* 2002; Suppl. 24: 327.
- Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros.* 2005;4:7-26.
- Lannig S, Hansen A, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Glucose tolerance in patients with cystic fibrosis: five year prospective study. *BMJ.* 1995 Sep 9;311(7006):655-9.
- Mueller-Brandes C, RW Holl, M Nastoll and M Ballmann. New criteria for impaired fasting glucose and screening for diabetes in CF. *Eur Respir J* 2005; 25: 715-717.
- Yung B, Kemp M, Hooper J, Hodson ME. Diagnosis of cystic fibrosis related diabetes: a selective approach in performing the oral glucose tolerance test based on a combination of clinical and biochemical criteria. *Thorax.* 1999 Jan;54(1):40-3.

## 5.2 Wat is de optimale behandeling van CF-gerelateerde diabetes mellitus (CFRD)?

### Inleiding

Het risico op het krijgen van CF-gerelateerde diabetes mellitus (CFRD) is gerelateerd aan de mutatieklassen, toenemende leeftijd en vrouwelijk geslacht. Er is een verhoogd risico van 1.5% bij de klassen IV+V mutatie, terwijl er een verhoogd risico van 20% is bij de mutatie klassen I+II+III.

Hyperglykemie beïnvloedt nadelig het gewicht en de longfunctie door toename van luchtweginfecties en schade aan het longparenchym. Dit is (deels) reversibel wanneer de CFRD behandeld wordt. Zo werd aangetoond dat zes maanden tot een jaar nadat insulinothérapie gestart was er een significante verbetering in longfunctie kon worden aangetoond en een verbetering van de BMI (Rolon 2001; Nousia 2001). Daarnaast treedt ook microvasculaire pathologie op zoals retinopathie, nefropathie en neuropathie. De macrovasculaire complicaties zoals arthrosclerose zijn bij CF (nog) niet beschreven ondanks gebruik van een dieet met relatie veel vet.



### Samenvatting van de literatuur

CFRD heeft overeenkomsten met zowel type 1 als ook type 2 diabetes mellitus. Van een zuivere type 1 of type 2 kan dus niet gesproken worden. Het eerste kenmerk van CFRD is de postprandiale hyperglykemie door insulinetekort. Dit tekort is van belang voor de klinische manifestaties en voor de behandeling van CFRD. Daarnaast is er ook een geringe bijdrage van insulineresistentie, wat is geassocieerd met een verslechterende klinische status (Costa 2005; Hardin 1997). Tevens is er sprake van een hoge hepatische glucoseproductie en een afgenomen hepatische insulinegevoeligheid (Hardin 1999).

De diagnose CFRD wordt gesteld op basis van het plasmaglucozegehalte gemeten nuchter en na belasting d.m.v. een glucosetolerantieglucosetolerantietest (OGTT). Wanneer de test tot tweemaal toe afwijkend is kan gesproken worden van CFRD (zie tabel 3).

**Tabel 3: Indeling op basis van de OGTT of glucosedagcurve**

| Gradering | Beoordeling                               | Plasmaglucoze nuchter (mmol/l) | Plasmaglucoze 2 uur pp (mmol/l) |
|-----------|---|--------------------------------|---------------------------------|
| 1         | Normaal                                   | <7.0                           | <7.0                            |
| 2         | Matig gestoorde glucosetolerantie         | <7.0                           | 7.0-11.1                        |
| 3         | CFRD <b>zonder</b> nuchtere hyperglykemie | <7.0                           | ≥11.1                           |
| 4         | CFRD <b>met</b> nuchtere hyperglykemie    | ≥7.0                           | OGTT niet nodig                 |

pp = postprandiaal

#### *Symptomen van hyperglykemie bij CF:*

- onverklaarde polyurie of polydipsie
- ongunstige gewichtsveranderingen bij adequate voedingsinterventie
- onvoldoende lengtegroei
- vertraagde (ontwikkeling van) puberteit (≥0,5 jaar)
- onverklaarbare afname van longfunctie

Bij een matig gestoorde glucosetolerantie en toch al klinische symptomen passend bij hyperglykemie is het van belang de OGTT te herhalen of een continue glucose monitor te overwegen.

Voor CFRD zonder nuchtere hyperglykemie is er geen eenduidig advies voor het starten van de behandeling. Vaak heeft deze groep geen symptomen passend bij hyperglykemie, echter er is nog onvoldoende bewijs of starten met behandeling in deze groep preventief kan zijn in verbetering van longfunctie, verbetering van lichaamsgewicht en afname van mortaliteit. In een studie met 6 niet-symptomatische volwassen CF-patiënten met type 3 CFRD werd gestart met insuline subcutaan (sc) gedurende minimaal een jaar. Voor deze 6 patiënten werd in 4 van de 6 een toename in FEV1 gevonden (van 72.7% pred naar 76.7% pred). en een toename in BMI (z-score -0.95 naar -0.5). Er werd geen afname gevonden in exacebatie-frequentie en aantal ziekenhuisopnames. Deze studie werd uitgevoerd zonder controlegroep (Bizzarri 2006).

In een studie met 28 patiënten met CFRD (met en zonder hyperglykemie) is een relatie gevonden tussen CFRD en netto eiwitafbraak welke kon worden omgebogen tot netto

eiwitsynthese na behandeling met insuline gedurende 3 maanden tot 6 maanden (Rafii 2005).

Wanneer CFRD nog niet is aangetoond is de insulinesecretie vaak al afgenomen.

In de puberteit gaat normaal de insulinesecretie omhoog ivm een verhoogde vraag. Dit mechanisme schiet tekort bij patiënten met CF en pancreasinsufficiëntie. Dit zou een reden kunnen zijn om sneller over te gaan tot behandelen met insuline wanneer CFRD zonder hyperglykemie en zonder symptomen zich manifesteert in de puberteit; immers, een relatief insulinetekort heeft nadelen voor de groei (Ripa 2001).

CFRD met nuchtere hyperglykemie dient behandeld te worden om de symptomen te minimaliseren en om vasculaire complicaties op termijn te voorkomen. Dit gebeurt deels overeenkomstig de gebruikelijke behandeling van diabetes mellitus type 1 en 2. Wat geheel verschillend is tussen CFRD en diabetes mellitus type 1 en 2 zijn de dieetadviezen. De dieetbehandeling bij klassieke diabetes type 1 en 2 richt zich enerzijds op het bereiken van een nuchtere bloedglucose tussen 4 en 7 mmol/l voor de maaltijd, en van onder de 10 mmol/l postprandiaal, en anderzijds op een zo normaal mogelijk gehalte aan cholesterol en andere vetten in het bloed. Naast het gebruik van medicijnen of insuline is dan een goed samengestelde voeding belangrijk met een gelijkmatig aanbod van koolhydraten en een beperking van de hoeveelheid verzadigd vet. Dit betekent een regelmatige spreiding van koolhydraten over de dag en niet al te grote verschillen in hoeveelheid daarin van dag tot dag. Tevens wordt gestreefd naar een goed lichaamsgewicht, omdat bij een te hoog lichaamsgewicht insulineresistentie optreedt.

Bij CFRD echter blijven de dieetadviezen voor CF voorop staan. Vermindering van calorie-inname zoals bij klassieke type 2 diabetes mellitus meestal gebeurt, is hier niet van toepassing (Wilson 2000). De behandeling van CFRD met insuline is voor de hand liggend, omdat de insulinesecretie tekortschiet. Kortwerkende insuline tijdens de maaltijden beschermt tegen de postprandiale hyperglykemie. Wanneer nuchtere hyperglykemie is vastgesteld wordt gestart met een lage dosis langwerkende insuline. Bij nachtelijke sondevoeding moet de insuline hierop worden aangepast (Brennan 2004). Een andere aspect van de behandeling is jaarlijkse controle op retinopathie, nefropathie en vasculopathie, al dan niet in samenwerking met een multidisciplinair diabetes team in je ziekenhuis.

In hoeverre ook behandeling met orale antidiabetica een rol heeft bij de behandeling van CFRD is nog onvoldoende vastgesteld. Op grond van de pathofysiologie van CFRD lijkt het geen belangrijke rol te kunnen gaan spelen.

## Conclusies

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>Niveau 2</b> | Patiënten met CF-gerelateerde diabetes mellitus (CFRD) met nuchtere hyperglykemie (CFRD graad 4), worden behandeld met insuline. De behandeling met insuline heeft een positief effect op de symptomen van hyperglykemie, vasculaire complicaties, longfunctie, lichaamsgewicht en samenstelling.<br><br>B <i>Rolon 2001; Nousia 2001; Brennan 2004</i> |
|-----------------|---|

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>Niveau 2</b> | De richtlijnen voor hypercalorische voeding gelden ook voor patiënten met CFRD.<br><br>B <i>Rolon 2001; Nousia 2001; Brennan 2004</i> |
|-----------------|---|

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>Niveau 3</b> | Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten met CFRD zonder nuchtere hyperglykemie (graad 3 of 2) en wel symptomen passend bij CFRD of een sterk vertraagde puberteit overwogen kan worden om behandeling met insuline te starten.<br><br>C <i>Bizzari 2006 ; Rafii 2005 ; Ripa 2002</i> |
|-----------------|---|

### Overige overwegingen

Bij CFRD dient evenals bij patiënten met type 1 diabetes regelmatige controle plaats te vinden op het ontstaan van microvasculaire complicaties.

Met het toenemend ouder worden van de populatie CF-patiënten kan het zijn dat ook macrovasculaire pathologie een rol zal gaan spelen.

De dieetadvisering voor CFRD is een onderwerp dat in de komende jaren verder geoptimaliseerd zal gaan worden.

### Aanbevelingen

Indien er een indicatie bestaat voor behandeling van CF-gerelateerde diabetes mellitus (CFRD), wordt behandeld met insuline sc.

Bij CFRD vindt evenals bij patiënten met type 1 diabetes regelmatige controle plaats op het ontstaan van microvasculaire complicaties.

### Referenties

- Bizzari C, Lucidi V, Ciampalini P, Bella S, Russo B, Cappa M. Clinical effects of early treatment with insulin glargine in patients with cystic fibrosis and impaired glucose tolerance. *J Endocrinol Invest.* 2006;29(3):RC1-4.
- Brennan AL, Geddes DM, Gyi KM, Baker EH. Clinical importance of cystic fibrosis-related diabetes. *Journal of Cystic Fibrosis* 2004;3 (4):209-222.
- Costa M, Potvin S, Berthiame Y, Gauthier L, Jeanneret A, Lavoie A. Diabetes: a major comorbidity of cystic fibrosis. *Diabetes Metab.* 2005;31(3 Pt 1):221-32.
- Hardin DS, Le BLanc A, Para L, Selheimer DK. Hepatic insulin resistance and defects in substrate utilization in cystic fibrosis. *Diabetes.* 1999;48(5): 1082-7.
- Hardin DS, Sy JP. Effects of growth hormone treatment in children with cystic fibrosis: the National Cooperative Growth Study experience. *J Pediatr.* 1997;131(1 Pt 2):S65-9.
- Nousia-Arvanitakis S, Galli-Tsinopoulou A, Karamouzis M. Insulin improves clinical status of patients with cystic fibrosis-related diabetes mellitus. *Acta Paediatr.* 2001;90(5);515-519.
- Rafii M, Chapman K, Stewart C, Kelly E, Hanna A, Wilson DC. Changes in response to insulin and the effects of varying glucose tolerance on whole-body protein metabolism in patients with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(2):421-6.

- Ripa P, Robertson I, Cowley D, Harris M, Masters IB, Cotterill AM. The relationship between insulin secretion, the insulin-like growth factor axis and growth in children with cystic fibrosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;56(3):383-9.
- Rolon MA, Benali K, Munck A, Navarro J, Clement A, Tubiana-Rufi N. Cystic fibrosis-related diabetes mellitus: clinical impact of prediabetes and effects of insulin therapy. *Acta Paediatr*. 2001;90(8):860-7.
- Wilson DC, Kalnins D, Stewart C, Hamilton N, Hanna AK, Durie PR. Challenges in the dietary treatment of cystic fibrosis related diabetes mellitus. *Clin Nutr*. 2000;19(2):87-93.

### **5.3 Welke therapeutische mogelijkheden staan ter beschikking ter bevordering van de fertiliteit van CF-patiënten?**

#### **Inleiding**

Met de toename van de levensverwachting van CF-patiënten is voortplanting een reële optie geworden. CF gaat echter gepaard met stoornissen in de fertiliteit. Door verregaande ontwikkelingen op het gebied van de voortplantingsgeneeskunde kunnen deze stoornissen worden behandeld of omzeild met behoud van de mogelijkheid tot het verkrijgen van genetisch eigen nageslacht. Onderstaande tekst gaat in op de aard van de fertiliteitsproblematiek bij CF-patiënten en de verschillende behandelingsmogelijkheden daarvan.

#### **Samenvatting van de literatuur**

De meeste publicaties over dit onderwerp zijn descriptief van aard. Er zijn voor zover de werkgoep heeft kunnen nagaan geen prospectief gerandomiseerde studies verricht over de behandeling van fertiliteitsstoornissen bij CF-patiënten.

Boyd (2004) beschreef in een cross-sectionele cohortstudie gebaseerd op het Engelse CF-databestand uit 2001, waarin complete gegevens beschikbaar waren van 1347 volwassen mannen met CF en 1143 volwassen vrouwen met CF, dat 1% van de mannen en 0,5% van de vrouwen een verzoek om fertiliteitsbevorderende behandeling hadden gedaan. Van de partners van mannelijke CF-patiënten had 1,3% een zwangerschap doorgemaakt tegenover 5,7% van de vrouwelijke CF-patiënten. Odegaard(2002) heeft een retrospectief onderzoek in Noorwegen en Zweden uitgevoerd in 2000 onder 132 vrouwen met CF ouder dan 18 jaar. Van de 61 vrouwen die hadden geprobeerd zwanger te raken, waren er 46 (75%) tot conceptie gekomen. Bij 85% van die 46 vrouwen was de zwangerschap spontaan tot stand gekomen en bij 15% was geassisteerde voortplanting nodig.

Bij vrouwelijke CF-patiënten is het spontaan ontstaan van een zwangerschap mogelijk. Aan het taai cervixslijm en mogelijk aan een verminderde trilhaarepitheelfunctie in de tubae wordt een belemmerende factor voor passage van spermatozoa toegeschreven. Verder komen bij deze vrouwen vaker cyclusstoornissen leidend tot anovulatie voor. Johannesson (1998) voerden prospectief een cyclusanalyse uit bij 10 Zweedse vrouwen met CF. Zij vonden, dat 5 van de vrouwen anovulatoir waren. Bij deze vrouwen werd een ernstiger essentiële vetzuurdeficiëntie, een relatieve insulineresistentie en een hoger testosterongehalte gevonden dan bij de spontaan ovulatoire vrouwen, mogelijk gerelateerd aan een slechtere conditie ten gevolge van CF. Deze bevindingen passen ook bij het polycysteus ovarieel syndroom, maar de CF-patiënten hadden echoscopisch normale ovaria

en geen verhoogd LH-gehalte. Vier van hen ovuleerden na toediening van ovulatie-inducerende medicatie in de vorm van clomifeencitraat.

Zoals in de beschreven studie kan anovulatie, afhankelijk van de oorzaak, behandeld worden met ovulatie-inducerende medicatie in diverse vormen. De kans op zwangerschap bij deze behandeling is afhankelijk van factoren als leeftijd, BMI, ernst van de ovulatiestoornis, mate van hyperandrogenisme, vroeg-folliculair FSH-gehalte en echoscopisch gemeten ovarieel volume (NVOG-richtlijn 2, 2004). De barrière van taai cervixslijm kan worden gepasseerd met behulp van intra-uteriene inseminatie (IUI) met opgewerkt semen van de eigen partner. Bij deze indicatie heeft IUI plaats in de spontane cyclus, tenzij tevens een ovulatiestoornis bestaat (NVOG-richtlijn 29, 2000). Helmerhorst (2005) kon echter in een cochrane review geen bewijs vinden voor de effectiviteit van intra-uteriene inseminatie als behandeling van een cervicale fertiliteitsbelemmerende factor. IUI is tevens de behandeling van eerste keus bij milde verminderde semenkwaliteit van de mannelijke partner van een CF-patiënte en bij onverklaarde subfertiliteit. Bij een tubaire factor, een ernstige mannelijke factor of bij onbegrepen langdurig uitblijvende zwangerschap (ondanks eerder genoemde behandelingen) is IVF (in vitro fertilisatie) een behandelingsoptie met een algemeen succespercentage van ongeveer 20-25% per gestarte cyclus en een cumulatieve kans op doorgaande zwangerschap na 3 IVF-cycli van ongeveer 50% (NVOG-richtlijn 9, 1998).

Bij mannen met CF is sprake van een congenitale bilaterale afwezigheid van het vas deferens (CBAVD) met een obstructieve azoöspermie tot gevolg, die niet chirurgisch kan worden gecorrigeerd (Hubert 2006). Spermatozoa worden wel geproduceerd in de testes en opgeslagen in de epididymis, maar kunnen niet worden getransporteerd tot buiten het lichaam. Het op natuurlijke manier verwekken van een zwangerschap is dan niet mogelijk. Door gebruik van donorsemen kan een zwangerschap bij de vrouwelijke partner van een CF-patiënt tot stand worden gebracht. Hiermee wordt tevens de kans op het doorgeven van de ziekte CF verminderd. Dankzij de ontwikkeling van nieuwe technieken in de laatste 15 jaar is het verkrijgen van genetisch eigen nageslacht ook mogelijk geworden voor mannen met CF. Met behulp van microscopische of percutane epididymale sperma aspiratie (MESA / PESA) kunnen spermatozoa uit de bijbal worden vrijgemaakt. Deze worden vervolgens via intra cytoplasmatische sperma-injectie (ICSI) direct in de eicel geïnjecteerd. De vrouwelijke partner van de CF-patiënt moet voor deze techniek een IVF/ICSI-behandeling ondergaan teneinde de eicel(-len) buiten haar lichaam te kunnen injecteren om ze vervolgens bevrucht terug te plaatsen in de uterus. De kans op zwangerschap bij PESA-ICSI is een fractie hoger dan bij reguliere IVF. Hubert (2006) beschreef in een retrospectieve studie over de jaren 1994-2004 de resultaten van fertiliteitsbehandeling in Frankrijk bij 25 mannen met CF. Twee mannen kozen voor gebruik van donorsemen en dit resulteerde bij een van hen in een kind. Drieëntwintig mannen verzochten om PESA-ICSI. Negen van hen kregen op deze manier in totaal 11 kinderen. Na een gemiddelde follow-up van vier jaar waren twee mannen overleden, hadden er twee een longtransplantatie ondergaan en hadden de overige 21 mannen een stabiele ziekte. McCallum (2000) onderzocht retrospectief de resultaten van fertiliteitsbehandeling van 13 Amerikaanse mannen met CF. Acht van hen ondergingen PESA-ICSI, vijf koppels raakten zwanger en vier kregen een levend kind.

## Conclusies

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Niveau 3</b> | Vrouwelijke CF-patiënten kunnen spontaan zwanger raken. Er zijn aanwijzingen dat hun fertiliteit ten gevolge van CF verminderd is.<br><br>C <i>Odegaard 2002; Johannesson 1998</i>   |
| <b>Niveau 3</b> | Mannelijke CF-patiënten kunnen vrijwel niet spontaan een zwangerschap verwekken ten gevolge van obstructieve azoöspermie door congenitale bilaterale afwezigheid van het vas deferens (CBAVD). De therapeutische mogelijkheden zijn gebruik van donorsemen of MESA/PESA-ICSI met gebruik van eigen spermatozoa.<br><br>C <i>Hubert 2006; McCallum 2000</i> |

## Overige overwegingen

Bij de behandeling van CF-patiënten is voorlichting over seksualiteit en fertiliteit(-stoornissen en -behandelingen) een essentieel onderdeel. Bij voorkeur worden deze aspecten vroeg in de adolescentie ter sprake gebracht door de behandelaar in samenwerking met de ouders (Fair 2000; Sawyer 2005).

Voorafgaand aan fertiliteitsbevorderende behandeling bij CF-patiënten is counseling erg belangrijk. Aspecten als de levensverwachting, de erfelijkheid van CF, de invloed van zwangerschap en ouderschap op CF en vice versa verdienen daarbij aandacht. Zie ook paragraaf 5.4.

Voorafgaand aan fertiliteitsbevorderende behandeling is dragerschapsscreening van de partner van de CF-patiënt(e) wenselijk teneinde adequaat te kunnen voorlichten over het risico op een kind met CF. Indien fertiliteitsbehandeling bestaat uit IVF of PESA/MESA-ICSI kan dit gecombineerd worden met pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD). Met deze techniek is het mogelijk alleen niet-aangedane embryo's (CF) te selecteren voor terugplaatsing in utero.

Bij fertiliteitsbevorderende behandeling van vrouwelijke CF-patiënten is het voorkómen van een meerlingzwangerschap van belang in verband met de ernst van het ziektebeeld CF. Dit kan worden bewerkstelligd door ovulatie-inductie waarbij strikt wordt gestreefd naar monofolliculaire groei, toepassing van IUI in de spontane cyclus en terugplaatsing van één embryo per cyclus bij IVF.

## Aanbevelingen

Het verdient aanbeveling CF-patiënten actief en tijdig voor te lichten over hun mogelijk gestoorde fertiliteit en desgevraagd de behandelingsmogelijkheden te bespreken.

Vanwege de ernst van het ziektebeeld CF is voorafgaand aan fertiliteitsbevorderende behandeling counseling wenselijk met aandacht voor aspecten als levensverwachting, erfelijkheid van CF, de invloed van zwangerschap en ouderschap op CF en vice versa.

## Referenties

- Boyd JB, Melta A, Murphy DJ. Fertility and pregnancy outcomes in men and women with cystic fibrosis in the United Kingdom. *Human Reproduction* 2004;19(10):2238-2243.

- Fair A, Griffiths K, Osman LM. Attitudes to fertility issues among adults with cystic fibrosis in Scotland. The Collaborative Group of Scottish Adult CF Centres. *Thorax* 2000;55(8):672-7.
- Helmerhorst FM, Van Vliet HA, Gornas T, Finken MJ, Grimes DA. Intra-uterine insemination versus timed intercourse for cervical hostility in subfertile couples. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;19(4):CD002809.
- Hubert D, Patrat C, Guibert J, Thiounn N, Bienvenu T, Voit G et al. Results of assisted reproductive technique in men with cystic fibrosis. *Human Reproduction* 2006;21(5):1232-1236.
- Johannesson M, Landgren BM, Csemiczky G, Hjelte L, Gottlieb C. Female patients with cystic fibrosis suffer from reproductive endocrinological disorders despite good clinical status. *Human Reproduction* 1998;13(8):2092-7.
- McCallum TJ, Milunsky JM, Cunningham DL, Harris DH, Maher TA, Oates RD. Fertility in men with cystic fibrosis. *Chest* 2000;118:1059-1062.
- Odegaard I, Stray-Pedersen B, Hallberg K, Haanaes OC, Storrosten OT, Johannesson M. Prevalence and outcomes of pregnancies in Norwegian and Swedish women with cystic fibrosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:693-697.
- Richtlijn 2: Anovulatie en kinderwens. November 2004. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, Postbus 20061, 3502 LB Utrecht. <http://www.nvog.nl>.
- Richtlijn 29: Intra-uteriene inseminatie (IUI). Januari 2000. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, Postbus 20061, 3502 LB Utrecht. <http://www.nvog.nl>.
- Richtlijn 9: Indicaties voor IVF. September 1998. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, Postbus 20061, 3502 LB Utrecht. <http://www.nvog.nl>.
- Sawyer SM, Farrant B, Gerritelli B, Wilson J. A survey of sexual and reproductive health in men with cystic fibrosis: new challenges for adolescent and adult services. *Thorax* 2005;60(4):326-30.

#### **5.4 Wat is de invloed van een zwangerschap en het hebben van kinderen op het beloop van CF?**

##### **Inleiding**

Vanwege de ernst van het ziektebeeld CF en de toegenomen belasting van het cardiopulmonale stelsel door een zwangerschap is het belangrijk – met het oog op patiëntenvoorlichting en risico-inschatting – de invloed van zwangerschap op het beloop van CF in kaart te brengen.

##### **Samenvatting van de literatuur**

In verband met de aard van de interventie (zwangerschap en ouderschap) is het uitvoeren van gerandomiseerd onderzoek over dit onderwerp niet mogelijk. Niet-gerandomiseerd prospectief vergelijkend onderzoek is het hoogst haalbare niveau van bewijs.

Boyd (2004) vond in een multicenter cross-sectionele cohortstudie van 84 zwangerschappen in 2001 dat vrouwelijke CF-patiënten die ooit een zwangerschap doormaakten minder vaak homozygoot waren voor de  $\Delta F508$ -mutatie en minder vaak een  $FEV_1(pr) < 50\%$  hadden dan vrouwelijke CF-patiënten die nooit zwanger geweest waren. De leeftijd waarop de diagnose CF gesteld werd, was in de eerste groep lager.

Goss et al (2003) beschreven op basis van een prospectief uitgevoerde multicenter matched control studie van 680 zwangerschappen in de periode 1985-1997 dat CF-patiënten die een zwangerschap doormaakten in de onderzochte periode in betere conditie waren dan vrouwelijke patiënten die in die periode niet zwanger waren geweest. Na matching voor de conditieparameters leeftijd,  $FEV_1(pr)$ , pancreasfunctie en *Pseudomonas aeruginosa* kolonisatie

en na correctie voor confounders vonden zij geen negatieve invloed van zwangerschap op de overleving. Dit gold zelfs voor de hoog-risicogroepen met een FEV<sub>1</sub>(pr) < 40% of CF-gerelateerde diabetes mellitus. Zij meldden een 10-jaarsoverleving van zwangeren van 77% versus 58% bij de niet-zwangeren. Bij zwangeren met een levendgeborene (dus ouders) waren de getallen 80% versus 58%. De aantallen patiënten met een status na orgaantransplantatie waren gelijk verdeeld tussen de zwangeren en de niet-zwangeren. Bij zwangeren met ongunstige conditieparameters (FEV<sub>1</sub>< 40% of diabetes mellitus) was de 10-jaarsoverleving < 60%.

Gilljam (2000) voerde retrospectief een single center cohortstudie uit van 92 zwangerschappen in de periode 1977-1998. Ook zij vonden na correctie voor leeftijd, longfunctie, pancreasfunctie, kolonisatie met *Burkholderia cepacia* complex geen negatief effect van zwangerschap op de overleving. Zij beschreven dat het gemiddelde verlies van FEV<sub>1</sub>(pr) tijdens de zwangerschap gelijk is aan buiten de zwangerschap (1,6% per jaar). In de door hen onderzochte groep bedroeg de 5-jaarsoverleving 90% en de 10-jaarsoverleving 79%. In deze berekening werden alleen de vrouwen betrokken die een zwangerschapsduur van tenminste 26 weken hadden bereikt. In hun studie kwamen geen zwangerschappen na hart- of longtransplantatie voor.

Edenborough (2000) verrichtte een retrospectief uitgevoerde multicenter studie met 69 zwangerschappen in de periode 1977-1996. In 65% van de zwangerschappen waren intraveneus toegediende antibiotica nodig vanwege luchtweginfecties. Zij beschreven een betere maternale overleving bij hogere FEV<sub>1</sub> en bij afwezigheid van *B. cepacia* complex, al waren de aantallen in de subgroepen klein (<13). Zij vonden een mediane overleving van 11,9 jaar na de geboorte van het eerste kind. De 10-jaarsoverleving was dus >50%. Bij de groep prematuur bevallen vrouwen was de mediane overleving 7,6 jaar met een 10-jaarsoverleving van <50%. Zij ontraadden zwangerschap aan vrouwelijke CF-patiënten met een FEV<sub>1</sub> (pr) < 50%, met pulmonale hypertensie en / of cor pulmonale op basis van slechtere neonatale en maternale uitkomsten in deze groep.

Kent e.a. (1993) schreven een review van caseseries en casereports over in totaal 217 zwangerschappen in de periode 1960-1991. Zij berekenden dat 7,9% van de moeders overleed binnen 6 maanden en 13,6% binnen 2 jaar na de bevalling.

Bij de laatste 3 studies kan als kanttekening geplaatst worden dat de begintijd van de onderzochte periode meer dan 20 jaar geleden is. De gepresenteerde overlevingscijfers zouden waarschijnlijk heden gunstiger zijn.

## Conclusies

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Niveau 3</b> | Er zijn aanwijzingen dat vrouwelijke CF-patiënten die zwanger raken in een betere conditie verkeren dan patiënten die niet zwanger raken.<br><br>B <i>Goss 2003</i><br>C <i>Boyd 2004</i>  |
| <b>Niveau 4</b> | De werkgroep is van mening dat geen uitspraak kan worden gedaan over de invloed van zwangerschap op CF, vanwege bias in de studies; een geselecteerde groep CF-patiënten met relatief gunstige conditieparameters raakt zwanger. |



### Overige overwegingen

Het feit dat vrouwelijke CF-patiënten die zwanger raken in een betere conditie verkeren (met name een betere longfunctie hebben) dan patiënten die niet zwanger raken, komt wellicht ten dele voort uit de invloed van preconceptioneel advies.

In de samengevatte studies wordt met name het effect van zwangerschap en in mindere mate ouderschap op de overleving beschreven. Over de invloed van zwangerschap en ouderschap op het korte termijn beloop van CF is weinig bekend. Volgens Gilljam (2000) wordt het verlies van longfunctie niet beïnvloed door zwangerschap. De opvoeding van een kind gaat, vooral gedurende de eerste jaren, gepaard met een aanslag op het ritme en de rust van de ouders. Verder brengt het kind infecties, opgedaan in contact met leeftijdgenoten, over op de ouders. De invloed van deze factoren op het beloop van CF verdient aandacht in de voorlichting aan CF-patiënten met kinderwens.

In de studies werd niet apart ingegaan op de situatie van zwangerschap bij een CF-patiënte met een status na longtransplantatie. Goss (2003) vonden een gelijke verdeling van transplantaties in de groepen zwangeren en niet-zwangeren. Behalve met het ziektebeeld CF, waarbij de longfunctie verbeterd is ten gevolge van de transplantatie, heeft de clinicus dan te maken met het noodzakelijk gebruik van immunosuppressiva, overigens niet alle gecontraïndiceerd in de zwangerschap.

De overleving van CF-moeders lijkt op basis van de literatuur vooral te worden bepaald door algemene conditieparameters, net als bij de niet-zwangeren. Voor de gehele groep zwangeren geldt dat na 10 jaar 1 op de 5 kinderen zal opgroeien zonder moeder. In de groep met ongunstige parameters ( $FEV_{1(pr)} < 40\%$  of diabetes mellitus) geldt dit voor 2 op de 5 kinderen. In de voorlichting aan CF-patiënten met kinderwens is dit aspect belangrijk.

Behoudens de invloed van zwangerschap op het beloop van CF is ook de invloed van CF op de zwangerschapsuitkomst van belang. Dit wordt beschreven in paragraaf 5.5.

### Aanbevelingen

Gezien de ernst van het ziektebeeld CF en de erfelijkheid is het wenselijk dat een zwangerschap zorgvuldig wordt gepland, voorafgegaan door preconceptionele counseling.

In preconceptioneel advies aan CF-patiënten zijn de erfelijkheid van CF, de invloed van zwangerschap op het beloop van CF en andersom, de invloed van ouderschap op het beloop van CF en de beperkte levensverwachting van de CF-ouder belangrijke aspecten.

Vanwege de ernst van het ziektebeeld CF verdient het aanbeveling dat een zwangerschap van een CF-patiënt wordt gecontroleerd in een centrum met expertise op het gebied van CF en hoog-risicozwangerschappen.

### Referenties

1. Boyd JB, Melta A, Murphy DJ. Fertility and pregnancy outcomes in men and women with cystic fibrosis in the United Kingdom. *Human Reproduction* 2004; 19(10): 2238-2243.
2. Edenborough FP, Mackenzie WE, Stableforth DE. The outcome of 72 pregnancies in 55 women with cystic fibrosis in the United Kingdom 1977-1996. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2000; 107(2): 254-261.
3. Goss CH, Rubinfeld GD, Otto K, Aitken ML. The effect of pregnancy on survival in women with cystic fibrosis. *Chest* 2003; 124(4): 1460-1468.

4. Gilljam M, Antoniou M, Shin J, Dupuis A, Corey M, Tullis DE. Pregnancy in cystic fibrosis. Fetal and maternal outcome. *Chest* 2000; 118(1): 85-91.
5. Kent NE, Farguharson DF. Cystic fibrosis in pregnancy. *Canadian Medical Association Journal* 1993; 149(6): 809-813.

## **5.5 Wat is de invloed van CF op de zwangerschap(suitkomst)?**

### **Inleiding**

Met de toename van de levensverwachting van CF-patiënten is voortplanting een reële optie geworden. Vanwege de ernst van het ziektebeeld CF is het belangrijk – met het oog op patiëntenvoorlichting en risico-inschatting – de invloed van CF op de zwangerschap(suitkomst) in kaart te brengen.

### **Samenvatting van de literatuur**

In verband met de aard van de interventie (zwangerschap bij CF) is het uitvoeren van gerandomiseerd onderzoek over dit onderwerp niet mogelijk. Niet-gerandomiseerd prospectief vergelijkend onderzoek is het hoogst haalbare niveau van bewijs.

Boyd (2004) beschreef in een multicenter cross-sectionele cohortstudie, uitgevoerd in Groot-Brittannië, de uitkomst van 84 zwangerschappen bij CF-patiënten in het jaar 2001. Van de 84 zwangerschappen eindigden er 62 (74%) in een a terme partus, 14 (17%) in een partus prematurus en 8 (9%) in een spontane abortus. In deze studiepopulatie werden geen zwangerschappen afgebroken. In dezelfde periode was het percentage vroeggeboorten in de algemene populatie lager met 6% en het aantal spontane abortus hoger met 10-15%.

Goss (2003) onderzocht in een multicenter prospectieve matched control studie in de Verenigde Staten van Amerika de uitkomst van 680 zwangerschappen bij CF-patiënten in de periode 1985-1997. Van de 680 zwangerschappen resulteerden er 455 (67%) in de geboorte van een levend kind en 16 (2%) in de geboorte van een reeds intra-uterien overleden kind. De zwangerschapsduur waarbij deze bevallingen plaats hadden wordt niet beschreven. Bij 39 (6%) zwangerschappen trad een spontane abortus op, 103 (15%) zwangerschappen werden afgebroken en van 67 (10%) van de zwangerschappen is de uitkomst opbekend. De reden voor zwangerschapsafbreking wordt uit de publicatie niet duidelijk. De gevonden cijfers waren vergelijkbaar met die in de algemene populatie in die tijd.

Odegaard (2002) heeft in een multicenter studie retrospectief de uitkomst van 80 zwangerschappen bij CF-patiënten onderzocht in Noorwegen en Zweden in de jaren 1977-1998. Zestig (75%) van de 80 zwangerschappen eindigden in de geboorte van een levend kind, 11 (14%) in een spontane abortus, 1 in een extra-uteriene graviditeit en 8 (10%) zwangerschappen werden afgebroken, alle op sociale indicatie en niet op basis van slechte maternale conditie. Van de zwangerschappen leidend tot levendgeborenen is de zwangerschapsduur niet beschreven. Het percentage spontane abortus was vergelijkbaar met dat in de algemene populatie en het percentage zwangerschapsafbrekingen was in de studie lager dan bij gezonde zwangeren.

Gilljam (2000) voerde een singlecenter retrospectieve cohortstudie uit van 92 zwangerschappen bij CF-patiënten in Zweden in de periode 1961-1998. Vierenzeventig (80%) zwangerschappen eindigden in de geboorte van een kind, 11 (12%) in een spontane abortus en 7 (8%) zwangerschappen werden afgebroken. Van de geboorten is niet beschreven of deze a terme waren en of het kind leefde. Van de 7

zwangerschapsafbrekingen waren er 3 op sociale indicatie en 4 vanwege slechte maternale conditie ten gevolge van CF. Subanalyse van 50 zwangerschappen met complete follow-up toonde een gemiddelde zwangerschapsduur van 40 weken, een gemiddeld geboortegewicht van 3,2 kg en een gemiddelde maternale gewichtstoename van 8 kg. Zes (12%) van de 50 kinderen werden prematuur geboren, 4 (8%) dysmatuur en er was één neonatale sterfte ten gevolge van sepsis. Een van de kinderen leed zelf aan CF. De auteurs geven aan dat tegen het geven van borstvoeding door een CF-patiënte geen bezwaar bestaat mits gelet wordt op veiligheid van maternale antibiotica voor het kind en mits gewaakt wordt voor gewichtsverlies bij de borstvoedende moeder.

Edenborough (2000) beschreef in een multicenter retrospectieve studie de uitkomst van 69 zwangerschappen in Groot-Brittannië in de periode 1977-1996. Van de 69 zwangerschappen resulteerden er 26 (38%) in een a terme partus, 22 (32%) in een premature partus, 7 (10%) in een spontane abortus en 14 (20%) in een zwangerschapsafbreking. Ook in deze studie is het aantal premature partus hoger dan in de algemene populatie. Bij 4 van de 14 afbrekingen was een slechte maternale conditie met lage FEV1 (pred) de reden en bij 2 van de 14 de angst voor verergering van het ziektebeeld CF. Tijdens 44 (65%) van de 68 in aanmerking komende zwangerschappen waren intraveneus gegeven antibiotica nodig. Bij de groep vrouwen die prematuur vaginaal bevielden was vaker een vaginale kunstverlossing nodig wegens maternale uitputting dan bij de groep die a terme vaginaal bevielden (6/11 t.o.v. 7/21). In alle gevallen dat een sectio caesarea prematuur werd verricht (10/15), was deze voorafgegaan door verslechtering van de maternale gezondheidstoestand. De uitkomst van de zwangerschap was beter bij vrouwen met een hogere FEV1(pred) en in afwezigheid van *Burkholderia cepacia* complex. De BMI voorafgaand aan de zwangerschap lijkt tevens samen te hangen met de zwangerschapsuitkomst, maar deze waarde correleert bij CF doorgaans met de longfunctie. Beide parameters zijn een maat voor de maternale conditie.

Kent (1993) schreef een review van caseseries en –reports op basis van gegevens van 217 zwangerschappen in meerdere centra in Canada gedurende de periode 1960-1991. Zij vonden dat 134 (62%) van de 217 zwangerschappen leidden tot een a terme partus, 43 (20%) tot een premature partus en 40 (18%) zwangerschappen eindigden in een spontane dan wel opgewekte abortus. Van de 43 premature partus waren complicaties van CF de oorzaak in 5 gevallen. Bij de overige zwangerschappen kwam de partus spontaan prematuur op gang. Er was een percentage van 7,9% perinatale sterfte, vooral ten gevolge van prematuriteit.

### Conclusies

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>Niveau 3</b> | Er zijn aanwijzingen dat zwangerschappen bij CF-patiënten vaker prematuur eindigen dan in de algemene populatie.<br><br>C <i>Boyd 2004; Gilljam 2000; Edenborough 2000; Kent 1993</i>               |
| <b>Niveau 3</b> | Er zijn aanwijzingen dat de zwangerschaps-uitkomst beter is bij CF-patiënten met een hogere FEV1 (pred) en in afwezigheid van <i>Burkholderia cepacia</i> complex.<br><br>C <i>Edenborough 2000</i> |

### Overige overwegingen

Bij genoemde cijfers is het belangrijk te realiseren dat deze een geselecteerde groep CF-patiënten betreffen die een zwangerschap aandurften. Zoals in paragraaf 5.4 is beschreven, verkeren deze zwangeren doorgaans in een betere conditie dan hun lotgenoten die niet zwanger raken.

Bij counseling over zwangerschapsuitkomst is ook het bespreken van de kans op de geboorte van een kind met CF belangrijk. Screening op CF-dragerschap van de partner is een punt van aandacht. Alle kinderen van een CF-ouder zijn obligaat drager van de ziekte.

Uit de samenvatting van de literatuur blijkt, dat CF-zwangerschappen vaker prematuur eindigen. De opvoeding van een kind, met verantwoordelijkheid en verstoring van het ritme en de rust van de ouders, heeft wellicht invloed op het beloop van CF. Dit is nog sterker het geval bij de opvoeding van een prematuur geboren kind. Dit aspect verdient aandacht in voorlichting over de invloed van CF op de zwangerschapsuitkomst.

Behoudens de invloed van CF op de zwangerschap(suitkomst) is ook de invloed van een zwangerschap op het beloop van CF van belang (zie paragraaf 5.4).

### Aanbevelingen

Gezien de ernst van het ziektebeeld CF en de erfelijkheid is het wenselijk dat een zwangerschap zorgvuldig wordt gepland, voorafgegaan door preconceptionele counseling.

In preconceptioneel advies aan CF-patiënten zijn de erfelijkheid van CF, de invloed van zwangerschap op het beloop van CF en andersom, de invloed van ouderschap en de beperkte levensverwachting van de CF-ouder belangrijke aspecten.

Vanwege de ernst van het ziektebeeld CF verdient het aanbeveling dat een zwangerschap van een CF-patiënt wordt gecontroleerd in een centrum met expertise op het gebied van CF en hoog-risicozwangerschappen.

### Referenties

- Boyd JB, Melta A, Murphy DJ. Fertility and pregnancy outcomes in men and women with cystic fibrosis in the United Kingdom. *Human Reproduction* 2004; 19(10): 2238-43.
- Edenborough FP, Mackenzie WE, Stableforth DE. The outcome of 72 pregnancies in 55 women with cystic fibrosis in the United Kingdom 1977-1996. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2000; 107(2): 54-261.
- Gilljam M, Antoniou M, Shin J, Dupuis A, Corey M, Tullis DE. Pregnancy in cystic fibrosis. Fetal and maternal outcome. *Chest* 2000; 118(1): 85-91.
- Goss CH, Rubenfeld GD, Otto K, Aitken ML. The effect of pregnancy on survival in women with cystic fibrosis. *Chest* 2003; 124(4): 1460-68.
- Kent NE, Farguharson DF. Cystic fibrosis in pregnancy. *Canadian Medical Association Journal* 1993; 149(6): 809-13.
- Odegaard I, Stray PB, Hallberg K, Haanaes OC, Storrosten OT, Johannesson M. Prevalence and outcome of pregnancies in Norwegian and Swedish women with cystic fibrosis. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2002; 81(8): 693-97.

## 5.6 Wat is de plaats van training van het inspanningsvermogen en spierkrachttraining in de behandeling van CF-patiënten?

### Inleiding

Door afname van de longfunctie en een verslechterde voedingstoestand bij CF-patiënten ontstaan dyspneuklachten in rust of tijdens inspanning. Gevolgen hiervan zijn afname van het inspanningsvermogen en de spierkracht en problemen bij de uitvoering van ADL activiteiten.

### Samenvatting van de literatuur

*Onderzoek naar de oorzaken van afname van het inspanningsvermogen bij CF-patiënten:*

Shah (1998) hebben onderzoek gedaan naar de determinanten van afname van het inspanningsvermogen bij CF-patiënten. Er werd bij 17 CF-patiënten en bij 17 mensen zonder longaandoening zowel een aërobe als een anaërobe maximale inspanningstest (op 130% van Wmax) gedaan.

Bij de aërobe test bleek de groep met CF-patiënten een significant lagere VE, VO<sub>2</sub>max, hartfrequentie, duur van de test en Wmax te hebben in vergelijking met de groep niet CF-patiënten.

Bij de anaërobe test bleek dat de CF-groep een VE te hebben die vergelijkbaar was met die uit de aërobe test, terwijl deze bij de niet CF-groep lager was dan in de aërobe test. De maximale anaërobe inspanningscapaciteit bleek in de CF-groep significant lager te zijn.

Vermindering van het aërobe inspanningsvermogen bij CF-patiënten lijkt veroorzaakt te worden door functieverlies van het cardio-respiratoire systeem. Er is hierbij een duidelijke correlatie tussen longfunctieparameters en inspanningstolerantie.

De afname van het anaërobe inspanningsvermogen en de perifere spierkracht lijkt vooral veroorzaakt te worden door kwalitatieve en kwantitatieve veranderingen in het spierweefsel.

### Conclusies

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>Niveau 3</b> | Er zijn aanwijzingen dat vermindering van het aërobe inspanningsvermogen veroorzaakt wordt door functieverlies van het cardio-respiratoire systeem.<br><br>B <i>Shah 1998</i> |
|-----------------|---|

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Niveau 3</b> | Er zijn aanwijzingen dat vermindering van het anaërobe inspanningsvermogen en de spierkracht veroorzaakt wordt door kwantitatieve veranderingen in het spierweefsel.<br><br>B <i>Shah 1998</i> |
|-----------------|--|

*Onderzoek naar effecten van training van het inspanningsvermogen en spierkrachttraining:*

Sinds de jaren 70 is er veel onderzoek gedaan naar de effecten van inspanningstraining en spierkrachttraining bij patiënten met CF. Onderzoeken van kwalitatief voldoende niveau zijn echter vaak alleen verricht bij kinderen en adolescenten en het betreft meestal onderzoeken met een kleine steekproefpopulatie of onderzoeken zonder controlegroep

In de Cochrane review van Bradley (2004) zijn een beperkt aantal RCT's geselecteerd waarbij onderzoek is gedaan naar training van het inspanningsvermogen bij CF-patiënten.

Schneidermann (2000) vond bij CF-patiënten een significant positief effect van aërobe training op de vermindering van de jaarlijkse procentuele afname van de voorspelde waardes van de FVC en de FEV<sub>1</sub>. Bij een oefenprogramma waarbij 2 keer per week 20 minuten getraind werd met een intensiteit van 70% - 80% van Hfmax en met een follow-up van 3 jaar bleek de afname van de FVC in de trainingsgroep (TG) 0,25 % per jaar te zijn, in de controlegroep (CG) 2,42 % per jaar. De jaarlijkse afname van de FEV<sub>1</sub> was in de TG 1,46 % per jaar, in de CG 3,47 % per jaar.

Klijn (2004) vergeleek twee groepen CF-patiënten. De ene groep deed anaërobe training (12 weken training, 2 keer per week, 30 tot 45 minuten per sessie) de controlegroep zette de normale dagelijkse activiteiten voort. Conclusies waren dat er in de anaërobe inspanningstest een significante toename was van de Peak Power van 11,7% in de TG (-0,5% in de CG) en van de Mean Power (+12,4% in de TG, -2% in de CG). Bij de aërobe inspanningstest nam de Wmax in de TG toe met 7,2%, CG -0,7% en nam de VO<sub>2</sub>max met 5% toe in de TG, CG -4%. In de TG werd een toename gezien van de QoL score met 20%, in de CG geen verandering. Bij de TG bleek er ook na 12 weken, maar ook na 1 maand follow-up sprake te zijn van een significant hoger activiteitsniveau dan voor de training en dit activiteitsniveau was ook hoger dan bij de CG.

Selvadurai (2002) heeft tijdens ziekenhuisopname onderzoek gedaan naar aërobe training, 5 keer per week, 30 minuten per sessie op 70% van Hfmax. Dit werd vergeleken met een CG die de standaard ademhalings therapie bleef volgen. Er was een follow-up 1 maand na ontslag. In de trainingsgroep (TG) was een significante toename van de VO<sub>2</sub>max van ruim 21% (CG -3%) en van de kwaliteit van leven van 14% (CG -2%). Er bleek een duidelijke correlatie te zijn tussen toename van de maximale aërobe inspanningscapaciteit en de QoL score. In hetzelfde onderzoek werd in krachttraining (70% van Pmax, training van bovenste en onderste extremiteit) vergeleken met dezelfde CG. Ook hier was een follow up van 1 maand. Resultaten hiervan waren significante toenames van de FEV<sub>1</sub> met 10% (CG 4,5%), de kracht van de onderste extremiteit met 18,3% (CG -6,3%) en het gewicht met 2,7% (CG 1,0%). Daarnaast werd onderzoek gedaan naar het activiteitsniveau voor infectie en 1 maand na ontslag. In de groep die aërobe training had gedaan nam het activiteitsniveau toe met 8,6%, in de krachttraining groep nam het activiteitsniveau toe met 3,8% en in de CG nam deze af met 1,0%.

Orenstein (2004) vergeleek aërobe training, 3 keer per week, gedurende 5 minuten, oplopend naar 30 minuten op 70% van Hfmax met een follow-up van 1 jaar, met krachttraining van de bovenste extremiteiten, < 55% van Hfmax, weerstand werd individueel bepaald, series en herhalingen langzaam toenemend. Basisniveaus van uithoudingsvermogen en kracht werden 1 maand voor en bij de start van de interventies gemeten. Zowel in de aërobe- als in de krachttrainingsgroep werd een toename gezien van de kracht in de bovenste extremiteiten met 5% tot 8%.

Uit een onderzoek bij 9 patiënten van Strauss (1987) bleek dat krachttraining van de bovenste extremiteit, 6 maanden, 3 keer per week, een significante verbetering van de spierkracht en een vermindering van 20% van het RV gaf.

## Conclusies

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Niveau 3</b> | Er zijn aanwijzingen dat verbetering van de maximale aërobe inspanningscapaciteit en verhoging van het activiteitsniveau effecten zijn van aërobe inspanningstherapie op korte termijn.<br><br>A2 <i>Selvadurai 2002</i>                         |
| <b>Niveau 3</b> | Er zijn aanwijzingen dat verbetering van de FEV <sub>1</sub> en verhoging van het activiteitsniveau effecten zijn van spierkrachttraining op de korte termijn.<br><br>A2 <i>Selvadurai 2002</i>  |
| <b>Niveau 3</b> | Er zijn aanwijzingen dat verbetering van het maximale aërobe en het maximale anaërobe inspanningsvermogen en verbetering van de kwaliteit van leven effecten zijn van anaërobe inspanningstherapie op korte termijn.<br><br>A2 <i>Klijn 2004</i> |
| <b>Niveau 3</b> | Er zijn aanwijzingen dat verbetering van de kracht van bovenste en onderste extremiteit een effecten is van spierkrachttraining op de lange termijn.<br><br>B <i>Orenstein 2004</i><br>C <i>Strauss 1987</i>                                     |
| <b>Niveau 3</b> | Er zijn aanwijzingen dat spierkrachttraining op de lange termijn een vermindering van het RV zou kunnen geven.<br><br>C <i>Strauss 1987</i>  |

### *Onderzoek naar effecten van trainen met zuurstofsuppletie:*

Ook is er onderzoek gedaan naar het effect van trainen met zuurstofsuppletie op het inspanningsvermogen bij patiënten met een matig tot ernstig gestoorde longfunctie.

Heijerman (1991) onderzocht aërobe inspanningstraining (75% van W<sub>max</sub>, 2 keer per dag 20 minuten, 5 keer per week, minimaal 3 weken) met zuurstofsuppletie bij CF-patiënten met een ernstig gestoorde longfunctie. Hierbij bleek dat er een duidelijke verbetering was van de W<sub>max</sub> (+ 32%), van de VO<sub>2</sub>max (+22%) en van de V<sub>e</sub> max (+20%).

McKone (2002) onderzocht de inspanningstolerantie zonder en met zuurstofsuppletie. Patiënten (FEV<sub>1</sub> gemiddeld 41%) deden een maximale inspanningstest en daarna 2 keer een submaximale inspanningstest op 80% van W<sub>max</sub>, 1 keer zonder en 1 keer met zuurstofsuppletie. Met extra zuurstof bleek de volhoud-tijd significant langer en de saturatie hoger tijdens W<sub>max</sub>. Er was geen verschil in Borg score voor dyspneu en vermoeidheid aan het einde van de beide submaximale testen.

## Conclusie

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Niveau 3</b> | Er zijn aanwijzingen dat de inspanningscapaciteit bij CF-patiënten met een matig tot ernstig gestoorde longfunctie verbeterd kan worden door te trainen met zuurstofsuppletie. |
|                 | B <i>McKone 2002</i>   |
|                 | C <i>Heijerman 1991</i>  |

### Onderzoek naar de effecten van thuistrainingsprogramma's:

Er is enig onderzoek gedaan naar het effect van thuistrainingsprogramma's. Gulmans (1999) heeft onderzoek gedaan naar de effecten van een thuistrainingsprogramma op de fietsergometer, 6 maanden, 5 keer per week, 20 minuten per sessie, op 70-80% van Wmax. Er bleek een significante toename van de Wmax, de Vo2, uitgedrukt in BMI en FFM en een toename van het zelfbeeld. Na 6 maanden was er een afname van de acceptatie voor het fietsen, echter niet voor andere trainingsvormen.

## Conclusie

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Niveau 3</b> | Er zijn aanwijzingen dat een trainingsprogramma voor thuis effectief is met betrekking tot verbetering van het maximale aërobe inspanningsvermogen en het zelfbeeld. |
|                 | C <i>Gulmans 1999</i>  |

## Overige overwegingen

Training van het inspanningsvermogen en spierkrachttraining lijkt bij alle CF-patiënten geïndiceerd. Bij patiënten met een normale inspanningstolerantie en spierkracht zal de training geïntegreerd kunnen zijn in de ADL. De fysiotherapeut kan instructie en adviezen geven over vormen en intensiteit van bewegen. Inspanningstolerantie en spierkracht worden regelmatig gecontroleerd, minimaal 1 keer per jaar.

Na een ernstige exacerbatie wordt gekeken naar eventuele afname van inspanningsvermogen en spierkracht. Bij vastgestelde afname hiervan wordt een aangepast trainingsprogramma gegeven.

Bij patiënten met een afname van inspanningstolerantie of spierkracht wordt een aangepast trainingsprogramma aangeboden. De voortgang hiervan wordt regelmatig (1 keer per 3 maanden) door een fysiotherapeut gecontroleerd.

Veel van de bovenstaande onderzoeken naar de effecten van training zijn verricht bij kinderen en adolescenten met CF. De ziekteverschijnselen zijn in de groep van de volwassen CF-patiënten echter vaak duidelijker aanwezig. De belangrijkste indicaties voor het doen van inspannings- en spierkrachttraining, effecten op de longfunctie, verbetering van het inspanningsvermogen en de spierkracht en de kwaliteit van leven zijn in deze groep zeker zo belangrijk als bij kinderen.

Patiënten met een sterk verminderd inspanningsvermogen zijn niet in staat aërobe training op een voldoende niveau uit te voeren. Zuurstofsuppletie tijdens de training is dan noodzakelijk.



## Aanbevelingen

Het verdient aanbeveling dat training van het inspanningsvermogen en de spierkracht geïntegreerd is in het dagelijks leven van de CF patiënt. Regelmatige controle (minimaal 1 keer per jaar) hiervan is belangrijk om vermindering van het inspanningsvermogen en de spierkracht in een vroegtijdig stadium te kunnen onderkennen en met gerichte training te beginnen.

Aan CF-patiënten met een vastgestelde afname van het inspanningsvermogen of spierkracht, wordt een aangepast trainingsprogramma aangeboden. Deze training kan ook in de thuissituatie worden gedaan. De voortgang hiervan wordt regelmatig (1 keer per 3 maanden) door een fysiotherapeut gecontroleerd .

Het verdient aanbeveling om zo mogelijk de drie vormen van training, aërobe training, anaërobe training en spierkrachttraining, te combineren in de oefentherapie.

Zuurstofsuppletie tijdens de training is geïndiceerd bij patiënten met een inspanningsgebonden afname van de perifere zuurstofsaturatie. Daarbij wordt tijdens de training een saturatie van > 90% nagestreefd.

## Referenties

- Bradley J, Moran F. Physical training for cystic fibrosis (review). The Cochrane collaboration. The Cochrane library 2005, issue 3.
- Gulmans V, de Meer K, Brackel H, Faber J, Berger R, Helden P. Outpatient exercise training in children with cystic fibrosis: physiological effects, perceived competence en acceptability. Ped. Pulm. 1999; 28:39-46.
- Heijerman H, Bakker W, Sterk P, Dijkman J. Oxygen-assisted exercise training in adult cystic fibrosis patients with pulmonary limitation to exercise. Int J Rehabil Res. 1991; 14(2):101-15.
- Klijn P, Oudshoorn A, van der Ent C, van der Net J, Kimpen J, Helden P. Effects of anaerobic training in children with cystic fibrosis: a randomized controlled study. Chest 2004; 125:1299-1305.
- McKone E, Barry S, FitzGerald M, Gallagher C. The role of supplemental oxygen during submaximal exercise in patients with cystic fibrosis. Eur Respir J 2002; 20:134-42.
- Orenstein D, Hovell M, Mulvihill M, Keating K, Hofstetter R, Kelsey S, Morris K, Nixon P. Strength vs aerobic training in children with cystic fibrosis. Chest 2004; 126:1204-14.
- Schneidermann-Walker J, Pollock S, Corey M, Wilkes D, Canny G, Pedder L, Reisman J. A randomized controlled trial of a 3-year home exercise program in cystic fibrosis. J Pediatr 2000;136:304-10.
- Selvadurai H, Blinkie C, Meyers N, Mellis C, Cooper P, van Asperen P. Randomized controlled study of in-hospital exercise training programs in children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol: 2002; 33:194-200.
- Shah A, Gozal D, Keens Th. Determinants of aerobic en anaerobic exercise performance in cystic fibrosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 175:1145-50.
- Strauss G, Osher A, Wang C, Goodrich E, Gold F, Colman W, Stabile M, Dobrenchuk A, Keens T. Variable weight training in cystic fibrosis. Chest 1987; 273-76.

## 5.7 Welke bestaande trainingsvormen genieten de voorkeur bij training van het inspanningsvermogen en spierkracht bij CF-patiënten?

### Inleiding

Uit de conclusies van vraag 7a is gebleken dat zowel aërobe- als anaërobe training als krachttraining een positief effect hebben op het voorkomen cq. het verminderen de gevolgen van de ziekte CF.

In deze vraag wordt nagegaan wat de intensiteit, de duur en de frequentie van deze trainingsvormen moet zijn. Hierbij wordt uitgegaan van de in vraag 7a behandelde literatuur en literatuur op het gebied van deze trainingsvormen bij niet CF-patiënten.

Een nauwkeurige bepaling van het optimale inspanningsniveau is mogelijk door het te berekenen van de heart rate reserve (HRR) met de Karvonen formule. Hierbij wordt het verschil genomen van de hartfrequentie in rust en de hartfrequentie bij maximale inspanning. Van dit getal wordt een bepaald percentage genomen, voor aërobe training 50% - 85%, en dit opgeteld bij de hartfrequentie in rust geeft de optimale hartfrequentie tijdens de training (Karvonen 1957).

In veel literatuur wordt bij de bepaling van het inspanningsniveau uitgegaan van de (voorspelde) maximale hartfrequentie. In de gevallen waar het niet mogelijk is om de maximale hartfrequentie (Hfmax) te bepalen door middel van een maximale inspanningstest, kan deze bij volwassenen worden berekend met de formule:  $Hfmax\ pred = 220 - leeftijd$ . Er wordt wel op gewezen dat deze laatste methode niet zeer nauwkeurig is. Voor kinderen geldt de regel dat de Hfmax iets boven 190 / min. ligt.

### Samenvatting van de literatuur

#### *Training van het aërobe inspanningsvermogen*

In de beschrijving van het American College of Sports Medicine (ACSM) wordt voor training van het aërobe inspanningsvermogen uitgegaan van een trainingsintensiteit van 50% - 85% van de HRR of 65% tot 90% van de voorspelde maximale hartfrequentie (Hfmax). Bij personen met een duidelijk verslechterde conditie geeft ook een trainingsintensiteit van 40% - 50% van de HRR of 55% - 65% van Hfmax een trainingsresultaat.

#### *In de klinische situatie*

Selvadurai (2002) gaat bij hun trainingsprogramma uit van een trainingsintensiteit van 70% van Hfmax gedurende 30 minuten, 1 keer per dag, 5 keer per week. In het onderzoek van Heijerman (1992) werd getraind op 75% van Hfmax, gedurende 20 minuten, 2 keer per dag.

#### *In de thuissituatie*

In het onderzoek van Schneiderman (2000) werd 3 keer per week getraind gedurende 20 minuten op een HF van ongeveer 150/min. Dit betrof kinderen van 7 tot 19 jaar. Orenstein e.a. bepaalde de trainingsintensiteit op 70% van Hfmax, gedurende 30 minuten, 3 keer per week. Gulmans (1999) bepaalde de trainingsintensiteit op 70% van de, in de inspanningstest behaalde, Wmax. Hierbij moest de hartfrequentie tussen 70 en 80% van Hfmax blijven. Er werd 5 keer per week 20 minuten getraind.

## Conclusie

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Niveau 2</b> | <p>Het is aannemelijk dat bij duurtraining een intensiteit van 50% - 85% van de HRR boven de rustfrequentie (dat komt overeen met 60% – 90% van Hfmax) noodzakelijk is voor het bereiken van een positief trainingsresultaat.</p> <p>Bij personen met een duidelijk verslechterde conditie kan aanvankelijk met een intensiteit van 40% - 50% van de HRR boven de rustfrequentie (dat komt overeen met 55 – 65% van Hfmax) worden volstaan.</p> <p>De minimale trainingsduur moet 20 minuten zijn, eventueel verdeeld in sessies van minimaal 10 minuten.</p> <p>Daar waar de literatuur een positief resultaat meldt is de trainingsfrequentie in de klinische situatie is dagelijks, in de thuissituatie minimaal 3 keer per week.</p> <p>A2     <i>Selvadurai 2002; Schneidermann 2000</i><br/>B        <i>ACSM 1998; Orenstein 2004</i><br/>C        <i>Heijerman 1992; Gulmans 1999</i></p> |
|-----------------|--|

### *Training van het anaërobe inspanningsvermogen*

#### **Inleiding**

Bij anaërobe trainingsvormen is de productie van lactaat in de spiercel hoger dan de afbraak hiervan. Dit is het gevolg van onvoldoende toevoer van zuurstof. Het punt waarbij de omslag van aërobe naar anaërobe inspanning plaatsvindt, wordt de anaërobe drempel ofwel de anaerobic threshold (AT) genoemd. Deze drempel ligt bij 80% van de HRR of 85-90% van Hfmax. In het algemeen wordt er bij anaërobe training van uit gegaan dat de intensiteit kortdurend boven 80% van de HRR of boven 90% van Hfmax moet liggen. Dit wordt afgewisseld met periodes van rust.

#### **Samenvatting van de literatuur**

In de studie van Klijn (2004) werd 2 keer per week, gedurende 30 tot 45 minuten getraind. De intensiteit lag tussen 90 en 100% van Hfmax. De inspanningstijd lag steeds op 30 seconden, de verhouding training – rust lag op 1 : 3.

#### **Overige overwegingen**

Anaërobe training is een trainingsvorm die afkomstig is uit de sport en wordt in de ACSM richtlijn niet besproken. Anaërobe training sluit goed aan bij het normale bewegingspatroon van kinderen.

## Conclusie

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Niveau 3</b> | <p>Er zijn aanwijzingen dat bij anaërobe training van CF-patiënten de intensiteit boven 80% van de HRR of 90% van Hfmax dient te liggen.</p> <p>Hierbij worden korte periodes van inspanning afgewisseld door periodes van rust.</p> <p>A2     <i>Klijn 2004</i></p> |
|-----------------|--|

## Krachttraining

### Inleiding

Het doel van krachttraining bij CF-patiënten is het verbeteren van de kracht en het uithoudingsvermogen van de musculatuur. Met het bepalen van de intensiteit de frequentie en de duur van de training zal hiermee rekening moeten worden gehouden.

### Samenvatting van de literatuur

In de beschrijving van het ACSM wordt uitgegaan van dynamische oefenvormen, waarbij de volledige bewegingsmogelijkheid (Range Of Motion, ROM) wordt gebruikt.

Aanbevolen wordt om in 1 trainingssessie 8 tot 12 spiergroepen te trainen. Daarbij wordt per spiergroep 1 serie met 8 tot 12 herhalingen voltooid. De intensiteit is 50 tot 70% van het 1-herhalingsmaximum (= het gewicht dat maximaal 1 keer over de hele ROM verplaatst kan worden). De trainingsfrequentie voor spiergroepen van de romp ligt op 1 - 2 keer per week, voor de perifere musculatuur 3 keer per week.

In de studie van Strauss (1987), duur een half jaar, werd 3 keer per week getraind. Hierbij kwam zowel rompmusculatuur als perifere musculatuur aan bod. In de eerste drie maanden werd gewerkt met lichte weerstand en veel herhalingen, in de tweede drie maanden werd de weerstand groter en de het aantal herhalingen lager.

In de studie van Orenstein (2004), duur 1 jaar, werd alleen de bovenste extremiteit getraind, minimaal 3 keer per week. De weerstand werd individueel bepaald. De kinderen werden geïnstrueerd om zowel de weerstand als het aantal herhalingen langzaam op te voeren, de hartfrequentie mocht echter niet boven 55% van Hfmax komen.

De studie van Selvadurai (2002) werd uitgevoerd tijdens een klinische opname. De bovenste en de onderste extremiteit werden getraind, met een frequentie van 5 keer per week. De intensiteit was 70% van Wmax en er werden 5 sets met 10 herhalingen gedaan.

### Conclusie

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>Niveau 2</b> | Het is aannemelijk dat het belastingsniveau bij krachttraining van CF-patiënten op 50 – 70% van het 1-herhalingsmaximum ligt. Per spiergroep worden 8 – 12 herhalingen voltooid. De frequentie van de training ligt op 1 - 3 keer per week, afhankelijk van de te trainen spiergroep. |
|                 | De literatuur meldt positieve resultaten bij CF-patiënten bij een trainingsfrequentie van 3 – 5 keer per week.  |
|                 | A2 <i>Selvadurai 2002</i>   |
|                 | B <i>ACSM 1998; Orenstein 2004</i>  |
|                 | C <i>Strauss 1987</i>   |

### Aanbevelingen

Bij aërobe training van CF-patiënten ligt de intensiteit op 50% - 85% van de HRR of 65% – 90% van Hfmax. Bij personen met een duidelijk verslechterde conditie kan aanvankelijk met een intensiteit van 40% - 50% van de HRR of 55 – 65% van Hfmax worden volstaan. De trainingsduur is minimaal 20 minuten, eventueel verdeeld in sessies van minimaal 10 minuten. De trainingsfrequentie in de klinische situatie is dagelijks, in de thuissituatie minimaal 3 keer per week.

Bij anaërobe training van CF-patiënten ligt de intensiteit boven 80% van de HRR of 90% van Hfmax. Hierbij worden korte periodes van inspanning afgewisseld door periodes van rust.

Het belastingsniveau bij krachttraining van CF-patiënten ligt op 50 – 70% van het 1-herhalingsmaximum. Per spiergroep worden 8 – 12 herhalingen voltooid. De frequentie van de training ligt op 3 - 5 keer per week , afhankelijk van de te trainen spiergroep.

## Referenties

- American College of Sports Medicine (ACSM). The recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness and flexibility in healthy adults, position stand 1998.
- Gulmans V, de Meer K, Brackel H, Faber J, Berger R, Helders P. Outpatient exercise training in children with cystic fibrosis: physiological effects, perceived competence en acceptability. *Ped. Pulm.* 1999; 28:39-46.
- Heijerman H, Bakker W, Sterk P, Dijkman J. Oxygen-assisted exercise training in adult cystic fibrosis patients with pulmonary limitation to exercise. *Int J Rehabil Res.* 1991; 14(2):101-15.
- Karvonen M, Kentala E, Mustala O. The effects of training on heart rate. *Ann Med Exp Biol Fenn* 1957; 35:307-315.
- Klijn P, Oudshoorn A, van der Ent C, van der Net J, Kimpen J, Helders P. Effects of anaerobic training in children with cystic fibrosis: a randomized controlled study. *Chest* 2004; 125:1299-1305.
- Orenstein D, Hovell M, Mulvihill M, Keating K, Hofstetter R, Kelsey S, Morris K, Nixon P. Strength vs aerobic training in children with cystic fibrosis. *Chest* 2004; 126:1204-1214.
- Schneidermann-Walker J, Pollock S, Corey M, Wilkes D, Canny G, Pedder L, Reisman J. A randomized controlled trial of a 3-year home exercise program in cystic fibrosis. *J Pediatr* 2000;136:304-310.
- Selvadurai H, Blinkie C, Meyers N, Mellis C, Cooper P, van Asperen P. Randomized controlled study of in-hospital exercise training programs in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol:* 2002; 33:194-200.
- Strauss G, Osher A, Wang C, Goodrich E, Gold F, Colman W, Stabile M, Dobrenchuk A, Keens T. Variable weight training in cystic fibrosis. *Chest* 1987; 273-276.

## 5.8 Welke indicatoren kunnen worden gebruikt om inspanningstolerantie en spierfunctie te evalueren?

### Inleiding

Indicatoren voor het vaststellen van de inspanningstolerantie of de spierfunctie kunnen worden gebruikt om de lichamelijke toestand van de patiënt op deze gebieden te kunnen vergelijken met standaardwaarden of om deze te vervolgen in de tijd.

### Samenvatting van de literatuur

De maximale zuurstofopname (VO<sub>2</sub>max) wordt gezien als de gouden standaard bij het bepalen van de aërobe inspanningstolerantie. De meest nauwkeurigste methode voor het bepalen van de VO<sub>2</sub>max is de maximale inspanningstest op de fietsergometer of de loopband. Hierbij neemt de weerstand met een vast aantal Watt per minuut toe. Er wordt voortdurend ademgasanalyse uitgevoerd en er vindt ECG-monitoring plaats. De ERS task

force heeft voor patiënten met longaandoeningen in 1997 richtlijnen opgesteld met betrekking tot het bepalen van de VO<sub>2</sub>max (Roca 1997).

McKone (1999) onderzocht de reproduceerbaarheid van de maximale inspanningstest op de fietsergometer bij 9 CF-patiënten. De proefpersonen deden binnen 28 dagen 3 keer een maximale inspanningstest. Hierbij bleek dat deze test goed reproduceerbaar is. Er was een gemiddelde variatie tussen de 3 tests voor de FEV<sub>1</sub>, die voorafgaand aan de test werd gemeten, van 4,7%, voor de VO<sub>2</sub>max 5,5% en voor de HFmax 4,0%. Dit is vergelijkbaar met de variatie in uitkomsten bij gezonde proefpersonen.

Shvartz (1990) heeft in een review, waarbij onderzoeken uit Canada, de Verenigde Staten, Israël en 6 Europese landen werden geïnccludeerd, normwaarden voor de VO<sub>2</sub>max opgesteld voor mannen en vrouwen, ongetraind tot matig getraind.

Het is echter niet altijd mogelijk of noodzakelijk om de VO<sub>2</sub>max in een laboratoriumsetting te bepalen. Daarom zijn er veldtests ontwikkeld, die met weinig hulpmiddelen kunnen worden uitgevoerd. Door middel van formules kan, uit het resultaat van de test, de VO<sub>2</sub>max berekend worden.

Veel van deze veldtests zijn ontwikkeld voor gebruik in de gezonde populatie. Afhankelijk van de leeftijd en de ziekte ernst moeten bestaande protocollen voor CF-patiënten worden gemodificeerd.

#### *Shuttle testen*

Léger (1988) ontwikkelde de 20 meter shuttle run test voor gezonde proefpersonen. De aanvangssnelheid bij deze test is 8 km/u en neemt daarna met 0,5 km/u toe. Uit hun onderzoek onder 91 gezonde volwassenen bleek dat de test valide en reproduceerbaar was. Veel CF- en COPD patiënten bleken deze test niet lang vol te kunnen houden. In sommige gevallen is de aanvangssnelheid al te hoog.

Singh (1992) ontwikkelde op basis van de 20 meter shuttle run test, de shuttle walking test (SWT). Hierbij is de aanvangssnelheid 1,9 km/u en de toename van de snelheid per minuut 0,55 km/u. De maximale snelheid is 8,5 km/u. De te lopen afstand tussen twee signalen is 10 meter. In haar onderzoek vergeleek ze de resultaten van 3 opeenvolgende SWT (10 COPD patiënten) met die van de 6 minuten looptest (15 COPD patiënten). Hieruit blijkt dat de shuttle walk test een licht leereffect kent, maar toch goed reproduceerbaar is.

Selvadurai (2003) onderzocht de validiteit van zowel de 20 meter shuttle test als de SWT bij 93 CF-patiënten (6 tot 16 jaar). Alle patiënten deden een maximale inspanningstest op de loopband volgens het protocol van Bruce. 35 patiënten deden de SWT: kinderen jonger dan 7 jaar en patiënten waarbij dit door de arts werd geadviseerd. De 58 andere patiënten deden de 20 meter shuttle test. Het bleek dat zowel de 20 meter shuttle test als de SWT een valide en reproduceerbaar resultaat gaven. Daarnaast gaven 70 van de 93 kinderen aan de shuttle tests aangenamer te vinden dan de test op de loopband, vooral omdat ze zelf controle hadden over het moment dat ze wilden stoppen.

Voor een aantal CF-patiënten bleek de SWT te licht te zijn, bij de laatste stap van de SWT hadden zij nog niet hun maximale inspanningsvermogen bereikt.

Bradley (1999, 2000) ontwikkelden hierop de modified shuttle test (MST). Hierbij zijn aan de SWT nog 3 stappen toegevoegd. De maximale snelheid is hierbij 10,3 km/u. Ze onderzocht de validiteit door 20 CF-patiënten (gemiddeld 25 jaar) zowel een maximale inspanningstest op de loopband te laten doen als de MST. Er bleek een significante relatie te zijn tussen de VO<sub>2</sub>max, zoals bepaald uit de inspanningstest, en de MST. Bij het onderzoek naar

reproduceerbaarheid (12 patiënten, gemiddelde leeftijd 30 jaar) bleek er tussen de twee opeenvolgende tests een sterke relatie te zijn van de afgelegde afstand, de maximale hartfrequentie, de zuurstofsaturatie en de Borg score voor kortademigheid.

Daarnaast werd de MST gedaan door 24 CF-patiënten (gemiddeld 31 jaar) voor en na een klinische opname in verband met een exacerbatie van het longlijden, behandeld met antibiotica intraveneus. Hieruit bleek dat de MST een hogere gevoeligheid heeft voor het meten van klinische veranderingen na behandeling met antibiotica dan spirometrie.

#### *De 6 minuten looptest*

De 6 minuten looptest is een functionele test die een goede relatie heeft met de activiteiten in het dagelijks leven. De test is ontwikkeld vanuit de 12 minuten looptest van Cooper.

Enright (2003) beschreef het belang van gestandaardiseerde instructie en aanmoedigen voor en tijdens de test.

Gulmans (1996) onderzocht de reproduceerbaarheid en validiteit van de 6 minuten looptest bij kinderen met CF. 23 kinderen (8 tot 15 jaar) voerden 2 tests uit. Het bleek dat er geen significant verschil was tussen de gelopen afstand in de 2 tests. De validiteit werd gemeten door 15 kinderen (10 tot 17 jaar) een maximale inspanningstest op de fietsergometer te laten doen en een 6 minuten looptest. Er bleek een significante relatie te zijn tussen de bereikte maximale inspanning op de fietsergometer en de maximale loopafstand in de 6 minuten looptest.

#### *Anaërobe testen*

Om het anaërobe vermogen van de benen te testen is de Wingate anaerobic test ontwikkeld. Hierbij moet de proefpersoon gedurende 30 seconden bij een vastgestelde weerstand (in Nm) met een zo hoog mogelijk toerental en een zo hoog mogelijk wattage fietsen. Maximale vermogen (peak power) en gemiddelde vermogen (mean power) worden bepaald. Ook het verval in geleverde kracht gedurende de 30 seconden wordt berekend. Bar-Or (1987) onderzocht de validiteit van deze test. Hieruit bleek dat de Wingate anaerobic test in vergelijking met andere anaërobe tests een hoge validiteit en reproduceerbaarheid heeft.

#### *Perceived exertion scale*

Om de, door de patiënt ervaren, mate van vermoeidheid te kunnen bepalen hebben Borg (1982, 1990) de rating of perceived exertion scale (RPE) opgesteld. Dit is een schaal van 6 tot 20. Vermenigvuldigd met 10 geeft dit een getal dat ongeveer correspondeert met de hartfrequentie op dat moment. Later werd deze schaal gemodificeerd van 0 tot 10, de CR-10 (Category Ratio) scale. Hierbij kan zowel dyspnoe als vermoeidheid gescoord worden. Deze tweede schaal wordt frequent gebruikt bij de behandeling van patiënten met longpathologie.

#### *Krachttesten*

Hussey (2002) onderzocht de perifere spierkracht bij 13 mannelijke CF-patiënten en 13 gezonde proefpersonen. Als meetmethode werd de Biodex isokinetische dynamometer gebruikt om de kracht gedurende de gehele range of motion te kunnen bepalen. Deze apparatuur staat evenwel niet iedereen ter beschikking. In de praktijk wordt voor het meten van spierkracht meestal gebruik gemaakt van de handheld dynamometer of het 1 repeatable maximum.

De Jong (2001) gebruikten voor de spierkrachtmetingen in hun onderzoek naar spierkracht bij 22 CF-patiënten een handheld dynamometer.

Een andere methode ter bepaling van de maximale spierkracht is het 1 repeatable maximum (1 RM). Hierbij wordt het gewicht bepaald dat de proefpersoon met een bepaalde spiergroep precies 1 keer kan verplaatsen (Orenstein 1996).

### Conclusies

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>Niveau 3</b> | Er zijn aanwijzingen dat de maximale inspanningstest op de fietsergometer in een laboratoriumsituatie de meest aangewezen methode is voor het bepalen van de VO <sub>2</sub> max.<br><br>C <i>McKone 1999</i><br>D <i>Roca 1997</i>   |
| <b>Niveau 3</b> | Er zijn aanwijzingen dat shuttle tests (20 meter shuttle test, shuttle walking test en modified shuttle test) valide en reproduceerbare resultaten geven met betrekking tot de bepaling van de VO <sub>2</sub> max.<br><br>C <i>Léger 1988; Singh 1992; Bradley 1999 en 2000; Selvadurai 2003</i> |
| <b>Niveau 3</b> | Er zijn aanwijzingen dat het gebruik de CR-10 schaal een goede methode is voor het vaststellen van de subjectief waargenomen mate van inspanning.<br><br>C <i>Borg 1982; 1990</i>   |
| <b>Niveau 3</b> | Er zijn aanwijzingen dat de bepaling van de maximale kracht van verschillende spiergroepen met behulp van een isokinetische dynamometer een reproduceerbaar resultaat geeft.<br><br>B <i>Hussey 2002</i>  |

### Overige overwegingen

Naast de hierboven beschreven tests worden in de praktijk nog andere tests gebruikt.

In de fysiotherapeutische praktijk veel gebruikt is fietsergometrie onder bewaking van saturatie en hartfrequentie met behulp van de saturatiemeter. Hierbij voert de patiënt een maximale inspanningstest uit op de fietsergometer, waarbij de weerstand per minuut toeneemt. De grootte van de toename van de weerstand per tijdseenheid moet worden ingeschat door degene die de test afneemt. Soms is het mogelijk om hierbij uit te gaan van eerdere tests of trainingsresultaten. Het is de bedoeling dat de duur van de test 8 tot 15 minuten is.

Ook wordt in de praktijk het Bruce protocol gebruikt. Dit is een test op de loopband, waarbij zowel de snelheid als de hellingshoek van de band iedere 3 minuten toenemen. Omdat deze toename met vrije grote stappen gaat, is dit voor veel CF-patiënten te zwaar. Ook is het modified Bruce protocol ontwikkeld. Hierbij vindt de toename van snelheid en hellingshoek geleidelijker plaats, namelijk iedere anderhalve minuut. Zoals boven beschreven vinden veel



patiënten het Bruce protocol onaangenaam omdat ze minder controle hebben op het moment waarop ze de test willen afbreken.

### Aanbevelingen

Het verdient aanbeveling dat de aërobe inspanningscapaciteit (VO<sub>2</sub>max) gemeten wordt door middel van een maximale inspanningstest op de fietsergometer of de loopband in de laboratoriumsituatie.

Als het niet mogelijk is de meting op de hierboven beschreven wijze uit te voeren, verdient het aanbeveling om de VO<sub>2</sub>max door middel van een shuttle test te bepalen. Welke test hierbij gekozen wordt kan afhangen van de beschikbare ruimte, de leeftijd of de conditie van de patiënt.

Bepaling van het maximale inspanningsvermogen is ook mogelijk door middel van de 6 minuten looptest of een inspanningstest op de fietsergometer onder SaO<sub>2</sub> en HF bewaking.

Het verdient aanbeveling om ter bepaling van het anaërobe vermogen van de benen de Wingate anaerobic test te gebruiken.

De CR-10 schaal van Borg is een goed hulpmiddel voor het bepalen van de subjectief waargenomen mate van inspanning.

Bepaling van de maximale kracht van bepaalde spiergroepen geschiedt bij voorkeur met behulp van een isokinetische dynamometer. Als deze niet ter beschikking staat kan de handheld dynamometer of het 1 RM gebruikt worden.

### Referenties

- Bar-Or O. The Wingate anaerobic test: an update on methodology, reliability and validity. *Sports Med.* 1987; 4:381-394.
- Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med. and science in sports and exercise* 1982; 14 (5) 377-381.
- Borg GA. Psychophysical scaling with applications in physical work and the perception of exertion. *Scand J. Work Environ Health* 1990; 16 (suppl 1): 55-58.
- Bradley J, Howard J, Wallace E, Elborn S. Validity of a modified shuttle test in adult cystic fibrosis. *Thorax* 1999; 54:437-439.
- Bradley J, Howard J, Wallace E, Elborn S. Reliability, repeatability and sensitivity of the modified shuttle test in adult cystic fibrosis. *Chest* 2000; 117:1666-1671.
- De Jong W, van Aalderen WMC, Kraan J, Koëter GH, van der Schans CP. Skeletal muscle strength in patients with cystic fibrosis. *Physiotherapy theory and practice* 2001; 17:23-28.
- Enright PL. The six-minute walk test. *Respiratory Care* 2003; 48(8): 783-785.
- Gulmans VA, van Veldhoven NH, de Meer K, Helders PJ. The six minutes walking test in children with cystic fibrosis: reliability and validity. *Pediatr. Pulmonol.* 1996; 22(2):85-89.
- Hussey J, Gormley J, Leen G, Greally P. Peripheral muscle strength in young males with cystic fibrosis. *J of Cystic Fibrosis* 2002; 1:116-121.
- Léger LA, Lambert J. A maximal multistage 20 m shuttle run test to predict VO<sub>2</sub>max. *Eur J Appl Physiol.* 1982; 49:1-12.

- McKone EF, Barry SC, FitzGerald MX, Gallagher CG. Reproducibility of maximal exercise ergometer testing in patients with cystic fibrosis. *Chest* 1999; 116: 363-368.
- Orenstein DM. Exercise testing in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 1998; 25:223-225.
- Roca J, Whipp BJ. ERS task force. Clinical exercise testing with reference to lung diseases: indications, standardization en interpretation strategies. *Eur Respir. J.* 1997; 10:2662-2689.
- Selvadurai HC, Cooper PJ, Meyers N, Blinkie CJ, Smith L, Mellis CM. Validation of shuttle tests in children with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2003; 35(2):133-138.
- Shvartz E, Reibold RC. Aerobic fitness norms for males and females 6 to 75 years: a review. *Aerospace Med Ass.* 1990.;61(1):3-11
- Takken T. Inspanningstests. Elsevier gezondheidszorg, Maarssen 2004.
- Singh SJ, Morgan MDL, Scott S. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax* 1992; 47:1019-1024.
- Orenstein DM, Nixon PA, Hovell HF, Mulvihill M, Cleanhous C, Keating K, Kelsey S. Strength testing in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1996; suppl 13:303 (abstract)
- Orenstein DM. Exercise testing in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 1998; 25:223-225.

## 5.9 Welke factoren zijn geassocieerd met een veranderde botopbouw en/of afgenomen botmineraaldichtheid bij CF-patiënten?

### Samenvatting van de literatuur

De prevalentie van osteoporose neemt toe van 34% tot 60% bij de CF-patiënten die ernstiger ziek zijn, corticosteroïden moeten gebruiken en de mate van malnutritie (Conway 2000). Bij CF-kinderen blijkt dat de variatie in BMD positief gerelateerd is aan FEV<sub>1</sub> (perc voorspeld) en voedingsstatus (Henderson 1999). In een groep kinderen 5-10 jaar met een goede voedingsstatus bleek de BMD normaal te zijn, de BMD was pas verlaagd bij adolescenten en dit was nog meer uitgesproken bij volwassenen (Buntain 2005). Dit graduele verschil over de leeftijd werd niet gevonden in CF-patiënten met een goede voedingsstatus die nog nooit behandeld waren met prednison (Ujhelyi 2004). In deze studie werd na 2 jaar een follow-up verricht. Over deze periode werd geen verdere afname van de BMD gevonden. Opmerkelijk in deze studie was dat er een correlatie bestond tussen de BMD Z-score van moeder en het kind (r=0.51). Daarnaast lijkt er nog een toegevoegde waarde te zijn voor een intrinsieke factor gerelateerd aan de CFTR-mutaties, in een cross-sectionele studie bij volwassen CF-patiënten is aangetoond dat de ΔF508 mutatie een voorspellende factor is voor het ontwikkelen van een afgenomen botmineraaldichtheid (King 2005).

Bij volwassenen is er een positieve correlatie beschreven tussen BMD, FEV<sub>1</sub> (forced expiratory volume in 1 sec) en body mass index (Aris 2005). Een lagere FEV<sub>1</sub> is gerelateerd aan de ernst van chronische longinfecties en daarmee aan de afgenomen fysieke activiteit. Er is een positieve associatie tussen het aantal actieve uren per dag waarin oefeningen uitgevoerd worden die het eigen gewicht dragen en de BMD. Afname van de BMD staat onder invloed van inflammatoire cytokines en lokale groeifactoren. Een indirect bewijs hiervoor is dat er een inverse relatie bestaat tussen het aantal antibiotica kuren en de BMD (Elkin 2001). Verder is bekend dat er een negatieve correlatie bestaat tussen BMD, IL-6 en TNFα soluble reseptors (Ionescu 2000).

Adequate voeding is noodzakelijk voor het bereiken van de maximale botpiekmasse. Pancreasinsufficiëntie leidt tot malabsorptie, waardoor oa een inadequate intake voor vitamine D, vitamine K en calcium ontstaat met consequentie voor een optimale botopbouw.

Malabsorptie is een belangrijke reden voor vitamine D deficiëntie, maar er zijn ook aanwijzingen dat de omzetting van vitamine D naar de actieve metaboliet 1,25 diOHD is gereduceerd bij CF.

Bij 20-50% van de CF-patiënten wordt intermitterend glucocorticosteroiden voorgeschreven, wat wordt aangemerkt als een risicofactor voor een verlaagde BMD. Echter deze associatie neemt af omdat deze groep meestal zieker is. Duidelijk is wel dat glucocorticosteroiden de lengtegroei bij kinderen doet afnemen, de puberteit vertraagt en de piek botmassa vermindert.

In 10% van de CF-patiënten ontstaat CF gerelateerde diabetes mellitus, wat een rol zou kunnen spelen bij afname in BMD. Dit is echter alleen maar bekend bij diabetes mellitus zonder CF (Aris 2005).

Een deficiëntie van de geslachtshormonen is waargenomen bij CF en komt door een vertraagde puberteit of door een vroeg hypogonadisme. Verlaagde testosteron spiegels wordt gevonden bij 2-88% van de mannen met CF. Hoewel de geslachtshormonen een rol spelen in de verlaagde BMD kan dit per individu sterk verschillen.

## Conclusies

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Niveau 1</b> | Op kinderleeftijd is een verminderde botopbouw gecorreleerd met voedingsstatus, ernst van de ziekte, prednison gebruik en botdichtheidsstatus van de moeder.<br><br>A2 <i>Ujhelyi 2004; Buntain 2004</i><br>B <i>Henderson 1999</i>  |
| <b>Niveau 2</b> | Het is aannemelijk dat bij volwassenen met CF een afgenomen botmineraaldichtheid gecorreleerd is aan: de ernst van de pulmonale ziekte waardoor (systemisch) chronische infectie, afgenomen fysieke activiteit, malnutritie en/of gebruik van glucocorticosteroidsteroïden.<br><br>B <i>Conway 2000; King 2005; Elkin 2001</i> |

## Overweging

Het is van belang om tijdig te onderkennen dat er een verminderde botopbouw is ontstaan bij kinderen of een afname van de BMD bij volwassenen, want dit kan aanleiding geven tot toegenomen morbiditeit door kyfose, botpijnen of fractures. Osteoporose kan een (relatieve) contra-indicatie zijn voor transplantatie (long/lever).

## Aanbeveling

|  |
|--|
| Screening voor verminderde botmineraaldichtheid wordt overwogen bij CF-patiënten met;                            |
| - een afgenomen lichaamsgewicht (kinderen gewicht naar lengte < -2SD en volwassenen BMI <19 kg/m <sup>2</sup> ), |
| - een verminderde FEV <sub>1</sub> (<50% pred.),   |
| - corticosteroid gebruik (>5mg/dag langer dan 90 dagen/jaar),  |
| - botbreuken in de voorgeschiedenis of   |
| - langdurige inactiviteit.   |

## Referenties

- Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, Borowitz DS, Boyle MP, Elkin SL. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1888-96.
- Buntain HM, Greer RM, Schluter PJ, Wong JCH, Potter JM, Lewindon PJ, Powell E, Wainwright CE, Bell SC. Bone mineral density in Australian children, adolescents and adults with cystic fibrosis: a controlled cross sectional study. *Thorax.* 2004;59:149-155.
- Conway SP, Morton AM, Oldroyd B, Truscott JG, White H, Smith AH. Osteoporosis and osteopenia in adults and adolescents with cystic fibrosis: prevalence and associated factors. *Thorax* 2000;55:798-804.
- Elkin SL, Fairney A, Burnett S, Kemp M, Kyd P, Burgess J. Vertebral deformities and low bone mineral density in adults with cystic fibrosis: a cross-sectional study. *Osteoporos Int.* 2001;12(5):366-72.
- Henderson RC, Madsen CD. Bone mineral content and body composition in children and young adults with cystic fibrosis. *Ped Pulm.* 1999;27:80-84.
- Ionescu AA, Nixon LS, Evans WD, Stone MD, Lewis-Jenkins V, Chatham K. Bone density, body composition, and inflammatory status in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Sep;162(3 Pt 1):789-94
- King SJ, Topliss DJ, Kotsimbos T, Nyulasi IB, Bailey M, Ebeling PR. Reduced bone density in cystic fibrosis: DeltaF508 mutation is an independent risk factor. *Eur Respir J.* 2005 Jan;25(1):54-61.
- Ujhelyi R, Treszl A, Vásárhelyi B, Holics K, Tóth M, Arató A, Tulassay T, Tulassay Z, Szathmári M. Bone mineral density and bone acquisition in children and young adults with cystic fibrosis: a follow-up study. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2004;38:401-406.

## 5.10 Hoe toon je afgenomen botmineraaldichtheid aan bij CF-patiënten?

### Inleiding

Uit meerdere studies bij volwassenen met CF komt naar voren dat een afgenomen botmineraaldichtheid (BMD) een frequent probleem is. Dit probleem heeft zijn begin in de kinderjaren waar de skeletopbouw en -ontwikkeling plaats vindt. In cross-sectionele studies is beschreven dat een afgenomen botpiek massa vaker voorkomt bij kinderen met CF vergeleken met gezonde controles.

### Samenvatting van de literatuur

Botdensitometrie kent zijn klinisch gebruik bij ziekten en syndromen die osteoporose veroorzaken en wordt gebruikt voor het stellen van de diagnose osteoporose. De meest gebruikte botdensitometrie methode is de DEXA scan (Dual-Energy X-Ray Absorptiometry). Bij de interpretatie van de DEXA-scan wordt gebruikgemaakt van Z-scores en T-scores. De T-score is de afwijking van de meting ten opzichte van de referentiewaarden voor jongvolwassenen (botpiekmasse) uitgedrukt in standaarddeviaties (SD). Met behulp van de T-score wordt osteoporose vastgesteld bij volwassenen. Er is sprake van een normale botopbouw bij een T-score  $\geq -1$ , er is sprake van osteopenie bij een T-score tussen  $<-1$  en  $\geq -2,5$  en van osteoporose bij een T-score  $< -2,5$  (volgens WHO-criteria). Nadeel van de T-score is dat er geen vergelijking is met de eigen leeftijdsgroep, zoals bijvoorbeeld bij kinderen. Bij de Z-score wordt de afwijking van de meting ten opzichte van de geslachtsspecifieke referentiewaarden voor leeftijdsgenoten van de patiënt uitgedrukt in

standaarddeviaties. Met behulp van de Z-score zou je zo een botverliescurve kunnen vaststellen voor de Nederlandse populatie, waarbij per patiënt kan worden aangegeven op welke percentiel hij/zij zich bevindt (Van der Sluis 2002). Voor de interpretatie van de botdichtheid bij kinderen dient gecorrigeerd te worden voor groeiretardatie en late puberteitsontwikkeling. Bij een eventuele herhalingsmeting (na 2 jaar bij een DEXA scan) kan dan worden vastgesteld of hij/zij van zijn/haar SD-lijn afwijkt. Dit laatste is met name nuttig bij ziektes die een verminderde botopbouw of een versterkte botafbraak hebben zoals CF. Tevens is het te gebruiken voor het vervolgen van therapieën zoals de behandeling met corticosteroiden die een sterk botverlies kunnen induceren.

Quantitative Computed Tomography (QCT) blijkt het beste discriminerend vermogen te hebben gevolgd door de DEXA-scan om osteoporose vast te stellen in de bevolking. Echter de relatie tussen een verlaagde BMD en fractuurvoorspellende waarde is niet bekend bij QCT. Dit is wel bekend voor de DEXA-scan. Er is 1 studie bij volwassenen met CF verricht waarin de QCT is vergeleken met de DEXA-scan en waarbij de Z-scores niet significant verschilden voor de lumbale wervelkolom (Haworth 1999). In een andere studie is de DEXA-scan vergeleken met quantitative ultrasound methode (QUS). Daarin werd een redelijke correlatie tussen beide methodes ( $r=0.49$  voor de wervelkolom en  $r=0.62$  voor de heup) gevonden. QUS heeft een hoge negatief voorspellende waarde van 95%, maar een lage positief voorspellende waarde van 36%, zodat alsnog een DEXA-scan vervaardigd moet worden voor het bevestigen van de diagnose (Flohr 2002). In het algemeen kan worden gezegd dat de lumbale wervelkolom en de heup beschouwd worden als de belangrijkste meetlocaties bij volwassenen omdat op deze plaatsen de klinisch meest relevante fracturen en afwijkingen zoals kyfose optreden. Bij kinderen wordt aanbevolen om de lumbale wervelkolom en het hele skelet te meten.

## Conclusie

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Niveau 4</b> | <p>Uit de algemene literatuur komt naar voren voor dat de DEXA-scan de beste test is voor screenen op afgenomen botmineraaldichtheid. De voorkeursplaatsen om te meten zijn bij volwassenen de lumbale wervelkolom en de femurhals. Bij kinderen wordt aanbevolen om de lumbale wervelkolom en het hele skelet te meten. Met behulp van de Z-score kun je dan botverlies per leeftijdsgroep vaststellen.</p> <p>D      <i>CBO-richtlijn osteoporose 2002</i></p> |
|-----------------|--|

## Overige overwegingen

Interpretaties van Z-scores (voor kinderen en volwassenen) en onderling vergelijken is afhankelijk van de gebruikte apparatuur die ieder een eigen meetmethode gebruiken. Bij ieder apparaat worden normaalwaarde geleverd die niet altijd berusten op Nederlanders. Dit geldt in het bijzonder voor kinderen.

## Aanbeveling

Verminderde botmineraaldichtheid (BMD) kan worden aangetoond met een DEXA-scan.

Bij een afgenomen BMD is herhalen van de DEXA-scan binnen 2 jaar niet zinvol.

## Referenties

- Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, et al. Consensus statement: guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:1888-1896.
- Flohr F, Lutz E, App EM, Matthys H, Reincke M. Bone mineral density and quantitative ultrasound in adults with cystic fibrosis. *Eur J of Endocrin.* 2002;146:531-536.
- Haworth CS, Selby PL, Webb AK, Dodd ME, Musson H, Niven R McL, Economou G, Horrocks AW, Freemont AJ, Mawer EB, Adams JE. Low bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 1999;54:961-967.
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Osteoporose, tweede herziene richtlijn. Utrecht; 2002

### 5.11 Wat is de beste preventie en behandeling van botmineraaldichtheidsverlies bij kinderen en volwassenen met CF?

#### Inleiding

Afgenomen botmineraaldichtheid (BMD) bij een veranderde botarchitectuur is een complicatie van CF en neemt toe met de leeftijd. De afgenomen BMD is sterk gerelateerd aan een afgenomen body mass index (BMI), ernst van de pulmonale complicatie waardoor (systemische) chronische infectie, afgenomen fysieke activiteit, en gebruik van glucocorticosteroïdsteroiden. Voor factoren als deficiëntie van geslachtshormonen, CF gerelateerde diabetes mellitus, malnutritie door pancreasinsufficiëntie (Vit D/K deficiëntie), veranderde calciumhuishouding worden in sommige studies wel en in andere studies niet geassocieerd met een verlaagde BMD.

#### Samenvatting van de literatuur

Bij kinderen met CF kan een normale BMD en een normale botmassa worden gevonden wanneer er sprake is van een goede voedingsstatus (vet vrije massa) bereikt met adequate voedsel intake (Henderson 1999, Ujhelyi 2004, Buntain 2004). In niet CF-populaties is aangetoond dat bewegen kan leiden tot een toename van de BMD. Dit is niet onderzocht in de CF-populatie, wel is bekend dat afgenomen lichamelijke activiteit per dag een voorspellende waarde heeft voor een verlaagde BMD (Elkin 2001, Frangolias 2003).

Het suppleren van vitamine D3 tot normale serumspiegels en calcium geven geen bescherming van de jaarlijkse afname van BMD (Conway 2004, Giron 2005, Aris 2004, Ringuier 2004, Haworth 2004). Vitamine K serumspiegel kan verlaagd zijn bij patiënten met CF. Bij de maximaal te bereiken botmassa en het behouden van de normale BMD speelt vitamine K een steeds belangrijker wordende rol. Er zijn tot op heden nog geen studies bij CF bekend over toename BMD bij adequaat suppleren van vitamine K.

Bij CF is er sprake van een toegenomen resorptie van bot, dit kan geremd worden door bisfosfonaten. In meerdere gerandomiseerde trials is gekeken of dit ook opgaat voor de CF-populatie. Al deze trials vinden een toename van de BMD wanneer bisfosfonaten in combinatie met vitamine D en Calcium wordt gegeven versus alleen vitamine D en Calcium gedurende de follow-up van de studie, 1-3 jaar (Giron 2005, Cawood 2005, Ringuier 2004, Conway 2004, Aris 2004). In geen van deze studies is gekeken naar afname van fracturen ten opzichte van de placebo-groep, mogelijk door een te korte follow-up. De afname van de BMD aan het begin van de studie in de bestudeerde patiënten groepen was vaak minimaal en de meeste patiënten hadden dan ook ten hoogste een osteopenie (Z-score tussen -1 en

–2). In deze groep was de kans op osteoporotische fracturen erg klein. Bijwerkingen van bisfosfonaten waren niet gemeld, behalve bij pamidroninezuur intraveneus, dit leidde tot botpijnen (Hawroth 2001). In een studie is gekeken naar het effect van pamidronate ter reductie van BMD-verlies na transplantatie met een follow-up van 2 jaar (Aris 2000). Zowel tijd als pamidronate laat een toename van de BMD zien na transplantatie, wat significant meer is in pamidronate groep. Opvallend is dat tijdens de follow-up periode van 2 jaar in de controlegroep 7 fracturen waren ontstaan en in de behandelde groep 6.

In kinderen met CF is nu een studie waarin toediening van groeihormoon gedurende 1 jaar een significante verbetering van BMD liet zien en daarnaast ook van de lengte en het gewicht in vergelijking met placebo (Hardin 2005).

Bij vrouwen met osteoporose is onderzoek gedaan naar het effect van toedienen van het parathormoon. Ook hiermee lijkt er een postief effect op de BMD. Tot op heden is er nog geen studie verricht naar het effect van parathormoon op de BMD bij patiënten met CF.

### Conclusies

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>Niveau 3</b> | <p>Er zijn aanwijzingen dat bij kinderen met CF een optimale botmassa kan worden bereikt door te zorgen voor een normale voedingsstatus en voldoende lichaamsbeweging (3x per week 30 minuten).</p> <p>Voor volwassenen met CF zijn er aanwijzingen dat onvoldoende lichaamsbeweging bijdraagt aan de jaarlijkse afname van de BMD.</p> <p>B <i>Ujhelyi 2004; Buntain 2004; Henderson 1999; Elkin 2001; Frangolias 2003</i></p> |
| <b>Niveau 2</b> | <p>Het is aannemelijk dat het suppleren van vitamine D3 alleen geen effect heeft op de afname van de BMD.</p> <p>A2 <i>Aris 2004; Haworth 2004</i><br/> B <i>Conway 2004; Giron 2005; Ringuier 2004</i></p>   |
| <b>Niveau 2</b> | <p>De toegenomen botresoptie zoals waargenomen bij CF kan worden geremd met bisfosfonaten en calciumsuppletie in combinatie met vitamine D3 bij volwassenen, echter een reductie van fracturen, botpijnen of kyphose is hiermee tot op heden niet aangetoond.</p> <p>A2 <i>Cawood 2005</i><br/> B <i>Giron 2005; Ringuier 2004; Aris 2004; Conway 2004</i></p>  |

### Overige overwegingen

Nieuwe ontwikkelingen in de behandeling van een verlaagde botmassa of een verlaagde BMD zoals vitamine K, groeihormoon, parathormoon, geslachtshormonen en andere nieuwe ontwikkelingen, zullen eerst onderzocht moeten worden in dubbelblinde gerandomiseerde trials in de CF populatie, voordat dat daar een uitspraak over gedaan kan worden.

## Aanbevelingen

Adequate voedselinname en voldoende lichaamsbeweging zijn van belang voor het bereiken van de optimale botmassa bij kinderen. Beide factoren zijn tevens van belang ter preventie van afname van de botmineraaldichtheid (BMD) op volwassen leeftijd.

Bij aangetoonde vermindering van de BMD bij volwassenen kan behandeling met bisfosfonaten worden overwogen.

## Referenties

- Aris RM, Lester GE, Caminiti M, Blackwood AD, Hensler M, Lark RK, Hecker TM. Efficacy of alendronate in adults with cystic fibrosis with low bone density. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(1):77-82.
- Buntain HM, Greer RM, Schluter PJ, Wong JCH, Potter JM, Lewindon PJ, Powell E, Wainwright CE, Bell SC. Bone mineral density in Australian children, adolescents and adults with cystic fibrosis: a controlled cross sectional study. *Thorax*. 2004;59:149-155.
- Conway SP, Oldroyd B, Morton A, Truscott JG, Peckham DG. Effect of oral bisphosphonates on bone mineral density and body composition in adult patients with cystic fibrosis: a pilot study. *Thorax*. 2004 Aug;59(8):699-703.
- Elkin SL, Fairney A, Burnett S, Kemp M, Kyd P, Burgess J. Vertebral deformities and low bone mineral density in adults with cystic fibrosis: a cross-sectional study. *Osteoporos Int*. 2001;12(5):366-72.
- Frangolias DD, Pane PD, Kendler DL, Davidson AG, Wong L. Role of exercise and nutrition status on bone density in cystic fibrosis. *J of Cyst Fibros* 2003;2:163-170.
- Giron RM, Sanchez Molinío P, Garcia Vadillo A, Quintana ML, Rodriguez-Salvanes F, Jimenez I. Protocol for prevention and treatment of osteoporosis in patients with cystic fibrosis. *Med Clin (Barc)*. 2005 Sep 17;125(9):325-8.
- Hardin DS, Ahn C, Prestidge C, Seilheimer DK, Ellis SK. Growth hormone improves bone mineral content in children with cystic fibrosis. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005 Jun;18(6):589-95.
- Haworth CS, Jones AM, Adams JE, Selby PL, Webb AK. Randomised double blind placebo controlled trial investigating the effect of calcium and vitamin D supplementation on bone mineral density and bone metabolism in adult patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2004;3(4):233-236.
- Henderson RC, Madsen CD. Bone mineral content and body composition in children and young adults with cystic fibrosis. *Ped Pulmonol*. 1999;27:80-84.
- Ringuier B, Leboucher B, Leblanc M, Troussier F, Duveau E. Effect of oral bisphosphonates in patients with cystic fibrosis and low bone mineral density. *Arch Pediatr*. 2004;11(12):1445-1449.
- Ujhelyi R, Treszl A, Vászárhelyi B, Holics K, Tóth M, Arató A, Tulassay T, Tulassay Z, Szathmári M. Bone mineral density and bone acquisition in children and young adults with cystic fibrosis: a follow-up study. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2004;38:401-406.

## 5.12 Wat zijn de risicofactoren op het ontwikkelen van urine-incontinentie bij CF-patiënten en wat is de prevalentie?

### Inleiding

Urine-incontinentie (UI) is een veel voorkomend probleem bij patiënten met CF. Urine-incontinentie heeft zowel een negatieve invloed op de kwaliteit van leven als een



belemmerend effect op training ter behoud van longfunctie en conditie in deze populatie. Onderstaande tekst geeft antwoord op de vraag wat de prevalentie is van UI bij patiënten met CF en wat de risicofactoren zijn voor ontwikkeling van UI.

### **Samenvatting van de literatuur**

Dodd (2005) heeft een review geschreven waarin zowel de prevalentie van UI op basis van 11 onderzoeken onder CF-patiënten aan bod komt als het ontstaansmechanisme van UI bij CF.

Het aantal studies werd beperkt door het ontbreken van een objectieve bevestiging van de diagnose UI door middel van een urodynamisch onderzoek, inventarisatie van de klacht op basis van niet-gevalideerde vragenlijsten en vergelijking van de uitslagen met referentiewaarden in plaats van met een controlegroep.

Uit deze review blijkt dat de prevalentie van UI bij meisjes 19 - 49% is en bij vrouwen 30 - 69%. In de algemene populatie zijn deze cijfers 8 - 13% bij kinderen en vrouwen tot 35 jaar en 35% bij vrouwen boven 35 jaar. Bij jongens werd een prevalentie voor UI van bijna 10% (dit betreft echter maar 1 onderzoek) gevonden en bij mannen van 2 - 4,8%, cijfers die overeenkomen met de prevalentie in de niet-CF populatie. De belangrijkste studies uit deze review zijn die van White (2000) Cornacchia (2001), Nixon (2000) en Orr (2001).

White (2000) ondervroeg 29 vrouwen (18-44 jaar) naar het voorkomen van UI. 37,9% gaf aan één of meerdere keren incontinent te zijn geweest. Bij de groep met UI was sprake van ernstiger ziekte, gemeten aan FEV<sub>1</sub> (% pred.), maar dit verschil was niet significant. Er was geen significant verschil in doorgemaakte zwangerschappen tussen de beide groepen. Als trigger voor UI werd voornamelijk hoesten aangegeven, in mindere mate niezen en lachen. Van 42 mannen (leeftijd gemiddeld 25 jaar) gaf 4,8% incontinentie aan.

Cornacchia (2001) heeft 176 patiënten onderzocht. Er bleek een significant verschil te zijn in leeftijd en FEV<sub>1</sub> tussen de groep die geen UI aangaf en de groepen die zelden of regelmatig incontinent waren. 41% gaf aan nooit incontinent te zijn (gemiddelde FEV<sub>1</sub> 65,5% pred. en leeftijd 23,1 jaar), 35% was zelden incontinent (gemiddelde FEV<sub>1</sub> 56,7% pred. en leeftijd 24,8 jaar) en 24% was regelmatig, 2 of meer keren per maand in 2 opeenvolgende maanden, incontinent. Gemiddelde FEV<sub>1</sub> bij deze groep: 53,5%, gemiddelde leeftijd 26,9 jaar. Uit de laatste 2 groepen gaf 92% hoesten aan als trigger voor incontinentie, 33% lachen en 21% lichamelijke inspanning.

Nixon (2000) legde aan 55 vrouwen (12 - 19 jaar) een vragenlijst voor met betrekking tot incontinentie. 26 (47%) gaven aan ooit incontinent te zijn geweest. Bij 12 van hen was sprake van 2 keer per maand of vaker incontinentie. Als trigger voor incontinentie werd door 84% hoesten aangegeven, door 68% lachen, 42% niezen, sputummobiliserende technieken en oefentherapie door 37%.

Orr (2001) gaf 75 vrouwen een vragenlijst over UI. 68% gaf aan last te hebben gehad van UI in de laatste 12 maanden. Er was hierbij geen significant verband tussen leeftijd en UI en tussen doorgemaakte zwangerschap en UI. De vrouwen met UI werden hierbij ook ingedeeld in de mate van longklachten: "goed" of "slecht". De ernst van de incontinentie was duidelijk hoger in de groep "slecht": ook het voorkomen van UI tijdens hoesten, lachen, huffen en spirometrie was in de groep "slecht" duidelijk hoger dan in de groep "goed".

In de meeste studies ging het om stressincontinentie voor urine, doch in een drietal studies werd een prevalentie van urge-incontinentie voor urine beschreven van 11-50%. De auteurs

benadrukken het belang van onderscheid tussen beide vormen door middel van anamnese en urodynamisch onderzoek voor de behandeling.

Chronisch hoesten wordt als de belangrijkste oorzaak voor UI gezien. De ernst van de longproblematiek bij CF-patiënten bleek gerelateerd te zijn aan het voorkomen van UI. Er was geen relatie met de leeftijd. CF-patiënten verliezen daarbij onvrijwillig grotere hoeveelheden urine dan gezonde personen met UI. 65% zoekt geen hulp voor deze klacht uit ontkenning van het probleem en uit schaamte. UI bleek echter een negatief effect te hebben op trainingscapaciteit ter behoud van longfunctie en conditie, meer nog dan op de kwaliteit van leven.

In de genoemde review wordt beschreven dat continëntie het resultaat is van een adequate interactie tussen de spieren, fascies en ligamenten van de abdominopelviene holte, van een ongestoorde detrusoractiviteit en urethrale sfincter en van goede neurologische functie. Risicofactoren voor UI in de algemene populatie zijn het vrouwelijk geslacht, obesitas, genetische factoren, toenemende leeftijd en verhoogde intra-abdominale druk ten gevolge van bevallingen, chronisch hoesten en obstipatie. Bij CF-patiënten spelen het chronisch hoesten en obstipatie de grootste oorzakelijke rol. Het ontstaan van UI bij hen is multifactorieel, met invloeden van veranderde balans tussen de buikspieren en bekkenbodemspieren, autonome controle, veranderde houding en inflammatoire factoren tijdens exacerbaties. De auteurs wijzen op het belang van een pro-actieve houding van de hulpverlener inzake UI en een tijdige behandeling die inspeelt op de vele oorzakelijke factoren.

### Conclusies

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>Niveau 3</b> | Er zijn aanwijzingen dat de prevalentie van urine-incontinentie (UI) bij meisjes en vrouwen met CF hoger is dan in de algemene populatie. Bij jongens en mannen met CF is er geen significant verschil wat betreft UI met de gezonde populatie. |
|                 | C <i>White 2000; Cornacchia 2001; Nixon 2000; Orr 2001</i>  |
|                 | D <i>Dodd 2005</i>  |

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>Niveau 3</b> | Er zijn aanwijzingen dat het ontstaan van UI bij vrouwelijke CF-patiënten multifactorieel is met als belangrijkste oorzaak chronisch hoesten. |
|                 | C <i>White 2000; Cornacchia 2001; Nixon 2000; Orr 2001</i>  |
|                 | D <i>Dodd 2005</i>  |

### Overige overwegingen

Veel CF-patiënten met urine-incontinentie zoeken geen hulp voor dit probleem, enerzijds uit schaamte, anderzijds doordat men niet op de hoogte is van eventuele behandelmethoden. Daar UI een adequate training ter behoud van longcapaciteit en conditie en een adequate sputummobilisatie bij CF-patiënten kan belemmeren, is het bespreekbaar maken en behandelen van het probleem zowel in het belang van de kwaliteit van leven als ook in het belang van het behoud van leven.

Hoewel uit de studie van Orr (2001) geen verband bleek tussen urine-incontinentie en zwangerschap, wordt in de algemene populatie de ontwikkeling van urine-incontinentie eerder gezien na het doorgemaakt hebben van een zwangerschap (met name een vaginale partus). Naarmate meer CF-patiënten zwanger raken en bevallen, zal daarmee wellicht de prevalentie van UI verder stijgen.

### Aanbevelingen

Het verdient aanbeveling dat bij vrouwelijke CF-patiënten met toenemende ziekte-ernst en frequent hoesten navraag wordt gedaan naar het bestaan van urine-incontinentie. Binnen het behandelteam worden afspraken gemaakt wie hiervoor verantwoordelijk is. Schriftelijke informatie over dit onderwerp moet beschikbaar zijn voor patiënten met urine-incontinentie.

Vanwege de verschillende behandelingsmethoden is het van door middel van anamnese en urodynamisch onderzoek onderscheid te maken tussen verschillende vormen van urine-incontinentie.

### Referenties

- Cornacchia M, Zenorini A, Perobelli S, Zanolla L, Mastella G, Braggion C. Prevalence of urinary incontinence in women with cystic fibrosis. *BJU International* 2001; 88:44-48.
- Dodd ME, Langman H. Urinary incontinence in cystic fibrosis. *J R Soc Med* 2005; 98 (suppl 45):28-36.
- Nixon GM, Glazner JA, Martin JM, Sawyer SM. Urinary incontinence in female adolescents with cystic fibrosis. *Pediatrics* 2002; 110:e22.
- Orr A, McVean RJ, Webb AK, Dodd ME. Questionnaire survey of urinary incontinence in women with cystic fibrosis. *BMJ* 2001; 322: 1521.
- White D, Stiller K, Roney F. Teh prevalence and severity of symptoms of incontinence in adult cystic fibrosis patients. *Physiotherapy Theory and Practice* 2000; 16: 35-42.

## 5.13 Welke therapie is het meest efficiënt ter preventie en ter behandeling van urine-incontinentie bij patiënten met CF?

### Inleiding

Zoals reeds in paragraaf 5.12 is beschreven, is urine-incontinentie (UI) bij vrouwelijke patiënten met CF een veel voorkomend probleem. De verhoogde intra-abdominale druk tijdens chronisch hoesten is een risicofactor voor de ontwikkeling van stressincontinentie voor urine bij vrouwelijke CF-patiënten. Er is geen literatuur beschikbaar over de preventie van UI bij CF-patiënten. Therapie van reeds bestaande stressincontinentie bestaat in eerste instantie uit bekkenbodemoefeningen door een bekkenfysiotherapeut. Bij onvoldoende effect daarvan is operatieve behandeling een optie. Onderstaande tekst geeft antwoord op de vraag welke therapie het meest efficiënt is ter behandeling van stressincontinentie bij vrouwelijke CF-patiënten.

Omdat slechts weinig literatuur over de behandeling van UI bij CF-patiënten beschikbaar is, zijn bij het beantwoorden van de uitgangsvraag ook publicaties over de behandeling van UI in de niet-CF populatie betrokken.

## **Samenvatting van de literatuur**

### *Conservatieve behandeling*

Hay-Smith (2006), hebben in een Cochrane review, onderzoek naar het effect van training van de bekkenbodemspieren, Pelvic Floor Muscle Therapy (PFMT) bij een niet CF populatie beschreven. PFMT werd vergeleken met: geen behandeling, placebobehandeling of een inactieve controle behandeling. Het bleek dat, hoewel er veel onderzoek naar PFMT is gedaan, de publicaties door methodologische tekortkomingen en verschillen moeilijk vergelijkbaar zijn. Daarnaast zijn in sommige onderzoeken, stressincontinentie, urge-incontinentie en gemengde vormen hiervan niet apart vermeld. Verder is de outcome, de mate van continentie, slecht beschreven. Conclusies van deze review zijn dat meer dan 75% van de vrouwen na PFMT behandeling een duidelijke vermindering van de klachten heeft, variërend van “droog” tot “incontinentie is onproblematisch”. Het aantal malen urineverlies in 24 uur kon op een schaal van 1 (1 keer per dag urineverlies) tot 4, (1 keer per maand urineverlies) worden aangegeven. De patiënten die PFMT hadden gedaan scoorden hier 3,5, de controlegroep (CG) 2,4. Het aantal keer urineverlies overdag nam in de PFMT groep af met 3, tegenover geen afname bij de CG. Het nachtelijke urineverlies verschilde niet tussen de 2 groepen. De gemeten kracht van de bekkenbodemspieren nam niet significant toe. Op het vlak van de kwaliteit van leven (QoL) gaven de patiënten na PFMT een toename van activiteiten aan, maar het effect is niet heel duidelijk. De auteurs concluderen dat PFMT het meest effectief is bij stress-incontinentie en bij vrouwen tot 60 jaar. Bij urge-incontinentie of gemengde vormen van incontinentie en bij vrouwen boven 60 jaar is het effect van PFMT minder. PFMT programma's die onder supervisie worden gedaan en langer dan 3 maanden duren hebben een beter effect. In slechts weinig studies is sprake van follow-up.

De enige studie die uitgevoerd is naar de behandeling met PFMT bij CF-patiënten is van McVean (2003). PFMT werd bij 11 patiënten gedaan die zich, na een eerder onderzoek naar de incidentie van UI van dezelfde auteurs, gemeld hadden voor therapie.

De kracht van de bekkenbodemspieren van deze trainingsgroep (TG) was op de Modified Oxford muscle grading scale (0 – 5) 3, de tijd dat deze kracht kon worden vastgehouden 5 seconden en het aantal mogelijke herhalingen 4. De PFMT oefeningen werden door een fysiotherapeut aangeleerd, waarna de patiënten deze oefeningen zelf thuis uitvoerden. Doel was een zo sterk mogelijke contractie 10 seconden vast te kunnen houden, minimaal 10 keer. Na een trainingsperiode van minimal 13 weken was er alleen een significante verbetering in het uithoudingsvermogen (van 5 naar 7 seconden). 7 Patiënten gaven een vermindering van het urineverlies aan, 4 geen verandering of een verslechtering. Een kleine meerderheid vond de oefeningen gemakkelijk om te doen (6 van 11) en 7 van 11 vonden ze goed in te passen in het dagelijks leven. 6 van 11 patiënten gaven toe de oefeningen niet zo vaak gedaan te hebben als voorgeschreven was, vaak door tijdgebrek in verband met andere therapieën.

Dodd e.a. (2005) hebben een review geschreven over de prevalentie van UI bij CF-patiënten. Zij gaven ook aanbevelingen over oefentherapie bij CF-patiënten met UI. Zij adviseerden dat, naast training van de kracht van de bekkenbodemspieren, ook training van de coördinatie van spiercontractie van de bekkenbodem- en buikspieren tijdens het hoesten een belangrijk onderdeel van de behandeling moet zijn.

### *Operatieve behandeling*

Er is geen literatuur over operatieve behandeling van urine-incontinentie bij CF-patiënten. Over deze therapie in de algemene populatie is veel informatie beschikbaar. Alle chirurgische behandelingsmethoden voor stressincontinentie zijn gericht op optillen en ondersteunen van de urethrovesicale overgang en correctie van deficiënte urethra-afsluiting. De laparotomisch uitgevoerde retropubische colposuspensie is de meest effectieve operatieve therapie voor stressincontinentie bij vrouwen, met name op de lange termijn met een succespercentage na vijf jaar van 70% (Lapitan 2005, Glazener 2004, Pickard 2003, Moehrer 2002, Glazener 2001). Deze ingrijpende operatie is echter de laatste jaren vervangen door de aanleg van zelf-fixerende suburethrale slings. De aanbreng hiervan is betrekkelijk eenvoudig en vergt weinig operatie-, opname- en hersteltijd. Zelf-fixerende slings zijn op korte termijn even effectief als de laparotomisch uitgevoerde retropubische colposuspensie met een succespercentage van 85% na twee jaar (Ward 2004, Liapis 2002). Over het effect op langere termijn en complicaties zijn nog onvoldoende gegevens bekend. Gelet op de comorbiditeit van CF-patiënten is de aanleg van een suburethrale sling echter wellicht de operatieve behandeling van voorkeur.

### **Conclusies**

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>Niveau 3</b> | Het is aannemelijk dat bekkenfysiotherapie bij patiënten met stressincontinentie voor urine een significante verbetering geeft van de door de patiënt waargenomen verschijnselen.<br><br>A2 <i>Hay-Smith 2006</i>   |
| <b>Niveau 3</b> | Er zijn aanwijzingen dat een programma met bekkenfysiotherapie gedurende minimaal 3 maanden, bij patiënten met CF vermindering geeft van het urineverlies en verbetering van het uithoudingsvermogen van de bekkenbodemspieren. Hierbij is training van de coördinatie van de contractie van bekkenbodem- en buikspieren tijdens het hoesten een onderdeel van de behandeling .<br><br>C <i>McVean 2003</i><br>D <i>Dodd 2005</i>   |
| <b>Niveau 1</b> | In de algemene populatie is de laparotomisch uitgevoerde retropubische colposuspensie de meest effectieve operatieve behandeling op langere termijn bij vrouwen met stressincontinentie. Op korte termijn zijn zelf-fixerende slings even effectief. Over het effect op lange termijn en complicaties hiervan zijn onvoldoende gegevens bekend.<br><br>A1 <i>Lapitan 2005; Glazener 2004; Pickard 2003; Moehrer 2002; Glazener 2001</i><br>A2 <i>Ward 2004; Liapis 2002</i> |

### Overige overwegingen

Preventieve behandeling van UI bij CF-patiënten is in de praktijk moeilijk te realiseren, gezien het feit dat deze patiënten vaak al veel tijd in andere therapieën (vernevelen, training) moeten investeren. De betrokken hulpverleners zullen echter alert moeten zijn bij patiënten met de in uitgangsvraag 12 genoemde risicofactoren op het ontstaan van UI.

Stressincontinentie voor urine kan een belemmering vormen in adequate conditietraining en de adequate uitvoering van sputummobiliserende technieken bij de CF-patiënt en aldus zowel de kwaliteit van leven als de levensverwachting verminderen. Bij eenmaal bestaande stressincontinentie voor urine is bekkenfysiotherapie de behandeling van eerste keuze. Omdat er maar weinig onderzoek verricht is naar de behandeling van UI bij CF-patiënten moeten we, wat betreft de conclusies uitgaan van onderzoek in de niet-CF populatie. Hieruit blijkt dat PFMT het meest effectief is bij patiënten tot 60 jaar en bij patiënten met stressincontinentie. Gezien het feit dat het bij CF meestal patiënten uit deze categorieën betreft, zou PFMT ook bij hen effectief kunnen zijn.

Bij onvoldoende effect van fysiotherapie is operatieve behandeling een optie. Overwegingen als de mate van belemmering in conditietraining ten gevolge van urine-incontinentie, operatierisico, recidiefkans en levensverwachting spelen mee in de keuze voor behandeling. Wellicht is de aanleg van een zelf-fixerende sling een goede operatieve optie, vanwege de eenvoud van de ingreep en de geringe belasting ervan voor de CF-patiënt.

### Aanbevelingen

Behandeling van stressincontinentie bestaat in eerste instantie uit bekkenfysiotherapie.

Bij bekkenfysiotherapie bij CF-patiënten wordt, naast versterking van de bekkenbodemspieren, ook een verbeterde coördinatie van bekkenbodem- en buikspieren tijdens het hoesten nagestreefd.

Bij onvoldoende effect van bekkenfysiotherapie is operatieve behandeling van stressincontinentie voor urine een optie. Factoren als de ernst van de incontinentie, operatierisico, recidiefkans en levensverwachting spelen een rol bij de keuze voor chirurgische therapie.

### Referenties

- Dodd ME, Langman H. Urinary incontinence in cystic fibrosis. *J R Soc Med* 2005; 98 (suppl 45):28-36.
- Glazener CMA, Cooper K. Anterior vaginal repair for urinary incontinence in women. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, issue 1. Art. No: CD001755. DOI: 10.1002/14651858.CD001755.
- Glazener CMA, Cooper K. Bladder neck needle suspension for urinary incontinence women. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, issue 2. Art. No: CD003636. DOI: 10.1002/14651858.CD003636.pub2.
- Hay-Smith EJC, Dumoulin C. Pelvic Floor training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women. *The Cochrane Library* 2006, Issue 1.
- Lapitan MC, Cody DJ, Grant AM. Open retropubic colposuspension for urinary incontinence in women. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, issue 3. Art. No: CD002912. DOI: 10.1002/14651858.CD002912.pub2.

- Liapis A, Bakas P, Creatsas G. Burch colposuspension and tension-free vaginal tape in the management of stress urinary incontinence in women. *Eur Urol.* 2002; Apr; 41(4):469-73.
- McVean RJ, Orr A, Webb AK, Bradbury A, Kay L, Philips E, Dodd ME. Treatment of urinary incontinence in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 2003; 2:171-176.
- Moehrer B, Ellis G, Carey M, Wilson PD. Laparoscopic colposuspension for urinary incontinence in women. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, issue1. Art. No: CD002239. DOI: 10.1002/14651858.CD002239.
- Pickard R, Reaper J, Wyness L, Cody DJ, McClinton S, N'Dow J. Periurethral injection therapy for urinary incontinence in women. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, issue 2. Art. No: CD003881. DOI: 10.1002/14651858.CD003881.
- Ward KL, Hilton P, UK and Ireland TVT Trial Group. A prospective multicenter randomized trial of tension-free vaginal tape and colposuspension for primary urodynamic stress incontinence: two-year follow-up. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; Feb 190(2):324-31.

## 5.14 Bestaat er een relatie tussen CF en het krijgen van een depressie?

### Inleiding

Er zijn diverse argumenten om te verwachten dat CF, zoals andere chronische ziekten, een toename van de prevalentie van depressie met zich mee zal brengen. Schattingen lopen sterk uiteen. Zo publiceert de Cystic Fibrosis Foundation (CFF) een verwachte prevalentie van rond 13% op de leeftijd van 45 jaar (2005).

In het algemeen is de prevalentie van psychiatrische klachten en aandoeningen groter bij individuen met chronische ziekten. Voor depressie, beoordeeld volgens een gestandaardiseerd interview, lopen de percentages uiteen van 4.8 tot 9.2% voor polikliniekpatiënten, van 8 tot 15% voor opgenomen patiënten, van 1,5 tot 50% voor kankerpatiënten. De percentages variëren tussen 8 en 60% voor verschillende patiëntencategorieën bij beoordeling op basis van diverse zelfbeoordelings-lijsten.

Dergelijk grote getalsmatige verschillen hangen altijd samen met grote methodologische problemen (Creed 1997).

De moeilijkheid bij depressie bij somatische patiënten is de "case definition". Enerzijds is gebleken dat alle screeningstesten en zelfbeoordelingsvragenlijsten te veel fout-positieve uitkomsten opleveren. Dat wil zeggen dat van het aantal positief scorende patiënten slechts een klein gedeelte een major depression bleek te hebben bij volledig klinisch psychiatrisch onderzoek. Ook The Hospital Anxiety and Depression (HAD) Scale, ooit ontworpen voor somatische artsen om patiënten te identificeren die behandeld moeten worden met antidepressiva, is ongeschikt gebleken als diagnostisch instrument. Anderzijds is de beoordeling van depressie bij somatische patiënten altijd al een moeilijke differentieel diagnostische kwestie geweest in de psychiatrie door de overlap van somatische symptomen. Verder is de afgrenzing van depressie ten opzichte van andere vormen van aanpassingsproblemen evenmin eenduidig.

De diagnose van stemmingsstoornissen dient in ieder geval gebaseerd te zijn op de klinische criteria van de DSM-IV. Dat wil zeggen: de diagnose van depressie is een louter beschrijvende diagnose, gebaseerd op de aanwezigheid, de duur en de ernst van een aantal symptomen.

## Samenvatting van de literatuur

Onder de zoektermen major depressive disorder en dysthymia wordt slechts één studie gevonden over depressie bij kinderen (Burke 1989) en geen enkele over adolescenten en volwassenen.

De algemene zoekterm depressie en CF levert 82 artikelen op, voor alle leeftijdsgroepen samen. De meta-analyse van Benett (1994) betreft een review van 60 studies van depressie bij kinderen met een chronische ziekte, waaronder drie studies bij kinderen met CF. De conclusie luidt dat kinderen met een chronische ziekte een licht verhoogd risico op depressie hebben, maar dat de meerderheid geen klinische symptomen heeft van depressie.

Er is wat betreft volwassenen en adolescenten met CF veel literatuur over diverse (zowel inhoudelijk als methodologisch) psycho-sociale aspecten, waarbij depressiviteit voorkomt als één van de vele ervaren problemen, resp. klachten. Er is echter géén onderzoeksliteratuur te vinden die uitgaat van de klinisch psychiatrische diagnostiek van depressie bij CF.

Checklists en korte self-report-vragenlijsten leveren veel maar geen klinisch relevant cijfermateriaal op. Er zijn echter wel enkele goede moderne psychologische onderzoeken die verschillende testmethododes en vragenlijsten combineren om een meer betrouwbaar en breder beeld te krijgen van de range aan reacties op de belasting van chronisch ziek-zijn bij CF. In dergelijk onderzoek, zoals van Anderson c.s. (2001), komt men tot de conclusie dat volwassenen met CF niet significant meer lijden aan angsten, depressie of andere psychopathologie in vergelijking met het gezonde deel van de bevolking.

Ook uit demografisch onderzoek blijkt dat CF-patiënten het over het algemeen "goed doen" in vergelijking met de algemene bevolking (Hodson 2000, Duff 2001).

## Conclusies

|                 |  |
|-----------------|--|
|                 | Er is geen wetenschappelijke onderzoek beschikbaar naar de prevalentie van klinische depressie bij volwassen CF-patiënten.   |
|                 | Er is geen epidemiologisch onderzoek beschikbaar naar specifieke causale factoren of risico-factoren oor wat betreft depressie bij volwassen CF-patiënten.   |
| <b>Niveau 3</b> | Er zijn geen aanwijzingen dat volwassenen met CF significant meer lijden aan depressies, angsten of andere vormen van psychopathologie ten opzichte van gezonde controles.<br><br>C <i>Anderson 2001; C Duff 2001; Hodson 2000</i> |

## Overige overwegingen

Dat er geen bewijzen zijn voor een grotere prevalentie van depressie bij CF-patiënten doet niets af van het belang van het onderkennen van depressie bij individuele patiënten. De kennis over de diagnose en de behandeling van depressie bij somatische ziekten in het algemeen geeft wel een aantal basisprincipes die voor de niet-psychiatrische behandelaar houvast kunnen geven (Creed 1997, Mayou 1997). Zo verwoordt Cassem (1997) het probleem van de clinicus terecht pragmatisch als volgt:

1. Is dit een psychiatrisch toestandsbeeld?
2. Is er een causale samenhang met het actuele ziektebeeld en/of de behandeling?



3. Is de verwachting dat het psychiatrisch toestandsbeeld opklaart onder somatische behandeling of moet aanvullende behandeling plaatsvinden?

Depressieve klachten kunnen in alle fasen van de ziekte voorkomen. De verschijningsvormen van depressie bestrijken het hele spectrum van lichte aanpassingsproblemen tot psychotische toestandsbeelden. Er is geen relatie tussen het klinisch beeld en de oorza(a)k(en). Anders gezegd: er is geen specificiteit. Alle psychiatrische ziektebeelden die in geen enkele relatie staan tot CF kunnen in principe bij CF-patiënten voorkomen. Depressie kan veroorzaakt worden door tal van somatische aandoeningen en somatische behandelingen. De differentiële diagnostische problemen zijn in feite analoog aan die van de diagnostiek van het delier.

Het grootste deel van de mis-diagnoses depressie bij somatische patiënten betreft overigens organisch-psychiatrische syndromen.

Behandelende artsen dienen dan ook bedacht te zijn op organisch-psychiatrische symptomatologie behorend bij het actuele somatische ziektebeeld en/of de behandeling. De symptomatologie bestrijkt een spectrum van bijvoorbeeld lichte cognitieve functiestoornissen of hyperaesthesie tot volledig delier of manische psychose. De oorzaken betreffen tal van metabole, infectieuze, endocrinologische, cardiovasculaire, neurologische etc. factoren. Respiratoire insufficiëntie is uiteraard een belangrijke categorie. Het is van belang op de hoogte te blijven van de neurotrope effecten van (vele) farmaca. Behandeling met prednison is daarvan het beste voorbeeld, maar ook antibiotica die de bloed-hersenbarrière passeren. Screeningsinstrumenten zijn nuttig bij grote ongedifferentieerde patiëntenpopulaties.

Voor CF-patiënten die bekend zijn (en blijven) bij een behandelingsteam is een open aandachtige attitude ten aanzien van veranderingen in gedrag of algemeen functioneren het beste detectie-instrument.

Er is geen verband aangetoond tussen de ernst/stadium van de ziekte en de stemming, maar wel tussen ziek-zijn en negatieve stemming. Hoe meer fysieke klachten (vooral vermoeidheid) des te somberder, en omgekeerd verdwijnt somberheid vaak als sneeuw voor de zon als de lichamelijke conditie verbetert.

### Aanbevelingen

Elk CF-behandelingsteam beschikt structureel over medewerkers die deskundig zijn in het beoordelen van de hele range van psycho-sociale problematiek en in het verlenen van passende hulp (counseling, psychotherapie, praktische ondersteuning, gerichte verwijzing voor specifieke vormen van behandeling, etc.).

Elk CF-behandelingsteam moet gemakkelijk toegang hebben tot de consultatieve dienst ziekenhuispsychiatrie.

### Referenties

- American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV). 1995 ISBN 0890424071
- Anderson DL, Flume PA, Hardy KK. Psychological Functioning of Adults with Cystic Fibrosis. Chest. 2001;119:1079-84.
- Bennett DS. Depression among Children with chronic medical problems: a Meta-Analysis. Journal of Pediatric Psychology 1994; 19 (2)149-169.

- Burke P. Depression and anxiety in pediatric inflammatory bowel disease and cystic fibrosis. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1989; 29:608-10.
- Cassem NH, Bernstein JG: in *Handbook of General Hospital Psychiatry*, 4th Ed. 1997 by Mosby-Year Book, Inc. St. Louis, Missouri.
- Creed F. Assessing depression in the context of physical illness. In *Depression and physical illness*, ed. by M.M. Robertson and C.L.E. Katona. 1997.
- Cystic Fibrosis Foundation: 2005. <http://www.cff.org/research>.
- Duff A and Hobbs H. Cystic Fibrosis Medicine, jan. 2001. *Psychosocial Issues*. <http://www.cysticfibrosismedicine.com>.
- Hodson ME. Treatment of Cystic Fibrosis in the Adult. *Respiration* 2000;67:595-607.
- Mayou RA. Depression and types of physical disorder and treatment. In *Depression and Physical Illness*, ed. by M.M. Robertson and C.L.E. Katona. 1997 by John Wiley & Sons Ltd, Chichester, England.



## HOOFDSTUK 6. PSYCHOSOCIALE ASPECTEN

### 6.1 CF met weinig ziektelast: hoe dient voorlichting en educatie geboden te worden?

#### Inleiding

Een aanzienlijk aantal kinderen met CF heeft gedurende vele jaren na de diagnose geen of slechts milde symptomen. Enerzijds hebben zij recht op informatie, anderzijds is deze informatie voor hen voorlopig nog nauwelijks relevant. Dit betekent een dilemma voor de aard en de dosering van voorlichting en educatie.

#### Samenvatting literatuur

Er is geen direct relevante literatuur beschikbaar.

#### Conclusie

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Niveau 4</b> | Ook wanneer de ziekte niet of nauwelijks tot symptomen leidt, moet basisinformatie over CF worden gegeven, aangepast aan het begripsvermogen en de ontwikkelingsfase van het kind. |
|-----------------|--|

#### Overige overwegingen

Scherp gesteld zijn twee visies mogelijk. In de eerste visie staat het recht op informatie centraal en biedt men het kind ruimschoots informatie over de ziekte, de (toekomstige) behandeling en het perspectief, waarbij uiteraard rekening wordt gehouden met het begripsvermogen en de ontwikkelingsfase van het kind. In de tweede visie biedt men pas voorlichting en educatie wanneer de ziekte tot serieuze symptomatologie leidt. Anders gezegd: “Wat nog niet deert, hoeft je niet te weten”.

De tweede visie lijkt aantrekkelijk omdat het kind niet onnodig belast wordt met “zorgen voor later”, maar kent een aantal belangrijke bezwaren. Ten eerste wordt het kind bij medische controles met CF geconfronteerd. Ten tweede kan een kind zich – ook zonder symptomen – zorgen maken over de ziekte, en bij gebrek aan informatie angstiger worden dan nodig is. Ten derde is er een aanzienlijke kans dat het kind met informatie over CF geconfronteerd wordt, bijvoorbeeld via opgevangen gesprekken thuis, via vragen of opmerkingen van andere volwassenen of van kinderen, of via de media. Dergelijke informatie is voor een kind gemakkelijker te verwerken wanneer de ouders of andere vertrouwde volwassenen al de nodige basis-informatie hebben gegeven.

Deze overwegingen leiden tot de conclusie dat ook bij geen of slechts milde symptomen basisinformatie over CF gegeven moet worden. Leidraad hierbij is dat deze voorlichting/educatie aansluit bij de normale cognitieve en sociaal-emotionele ontwikkeling van het kind en derhalve rekening houdt met het begripsvermogen en de ontwikkelingsfase van het kind. Voor de aard en de dosering van informatie dragen ouders en behandelaren een gezamenlijke verantwoordelijkheid. Jonge kinderen, tot een jaar of acht, zijn gebaat bij concrete informatie over (het belang van) leefregels (eten, bewegen) en behandeling (innemen van enzymen en vitamines). Dit versterkt het gevoel van zelfcontrole en maakt de bijzondere regels “normaal”. Tussen acht en twaalf jaar groeit het besef dat CF een blijvende, “chronische” aandoening is. Rond een jaar of negen moet dan ook de beleving

hiervan bij het kind worden gepeild. Veel kinderen voelen zich gesteund door de constatering dat het “raar” is om CF te “hebben”, terwijl je er weinig of niets van merkt. Hierbij kan worden benadrukt dat CF heel verschillend verloopt, en dat er veel kinderen zijn die – gelukkig – weinig last hebben. Dit blijft belangrijk, ook wanneer vanaf een jaar of twaalf de eigen toekomst een gevoelsmatige realiteit wordt. Bij een goede psychologische balans weet het kind “zorgen voor later” op een afstand te houden zolang het goed gaat. Episodes van verslechtering confronteren het kind met zijn “eigen” CF en leiden vaak tot emotionele onrust (verdriet, opstandigheid, angst of somberheid). Dergelijke reacties zijn tot op zeker hoogte “normaal” en vormen een deel van het acceptatieproces. In deze fasen dient extra educatie en steun geboden te worden.

### **Aanbevelingen**

Het bieden van basisinformatie over CF aan een kind behoort tot de gezamenlijke verantwoordelijkheid van ouders en behandelaren, en ligt daarmee op het snijvlak van opvoeding en ondersteunende teamzorg.

Bij het jonge kind, tot circa acht jaar, zijn voorlichting en educatie gericht op de praktische gevolgen van de ziekte en de behandeling.

Rond de leeftijd van negen jaar wordt bij het kind de ziektebeleving gepeild, vooral ten aanzien van het blijvende karakter van CF.

In de adolescentie en de volwassenheid behoren voorlichting en educatie ook aandacht te schenken aan vragen en zorgen over de toekomst.

In alle fasen van de ziekte is het belangrijk te blijven wijzen op de grote verschillen tussen patiënten in aard en ernst waarmee de ziekte zich manifesteert.

## **6.2 Waaruit dient de diagnostiek ten aanzien van therapietrouw bij CF-patiënten te bestaan?**

### **Inleiding**

Therapietrouw wordt in de Engelstalige literatuur aangeduid met compliance of adherence. Hoewel in studies de termen door elkaar gebruikt worden, is adherence de laatste jaren de voorkeursterm geworden. Bij chronische aandoeningen is therapieontrouw een omvangrijk probleem. Prevalentiecijfers liggen tussen 30 en 70%, zowel bij kinderen als volwassenen. Bij CF is de therapietrouw voor inname van antibiotica (oraal; IV) in het algemeen goed (80-95%). Voor toediening van antibiotica met vernevelaar en voor inname van enzymen is de therapietrouw matig (65-80%). Meest problematisch is evenwel de opvolging van adviezen inzake fysiotherapie en bewegen, respectievelijk voeding (40-55%) (Kettler 2002).

### **Samenvatting van de literatuur**

Het merendeel van de verrichte studies heeft betrekking op de therapietrouw inzake fysiotherapie, bewegen en voeding. Er zijn drie systematische reviews beschikbaar (Kettler

2002, Prasad 2002, Bernard 2004). Voor het meten van therapietrouw bestaat geen gouden standaard en ook een uniforme definitie ontbreekt. In algemene zin wordt therapietrouw gedefinieerd als de mate waarin het gedrag van de patiënt, respectievelijk de ouders overeenstemt met de door behandelaren gegeven adviezen. De meeste onderzoekers onderkennen dat therapietrouw gradaties kent (bijvoorbeeld van “voldoende om een behandelingseffect te bereiken tot perfect”) en kan verschillen per behandelingsmodaliteit. Toch wordt in studies het begrip vrijwel steeds dichotoom gemeten. Voorts zijn alleen cross-sectionele studies beschikbaar, terwijl het aannemelijk is dat therapietrouw fluctueert in de tijd.

Behalve de definitie is ook de wijze van meten problematisch. Directe metingen (spiegels in het bloed; stoffen in de urine) zijn bij CF meestal niet mogelijk. Technische hulpmiddelen die bijvoorbeeld gebruik van de vernevelaar of de pillendoos registreren, bestaan wel, maar worden bij CF niet toegepast. Deze middelen kennen ook ongewenste neveneffecten, zoals “incidentele” therapietrouw wanneer het bezoek aan de arts nadert. Meestal wordt therapietrouw indirect gemeten, met behulp van zelf-rapportage door de patiënt of ouders (dagboeken) of rapportage door de arts. Tal van studies bij chronische aandoeningen hebben aangetoond dat deze indirecte meetmethoden tot een overschatting van therapietrouw leiden.

Omdat het bij therapietrouw gaat om menselijk gedrag is het aantal factoren dat therapietrouw bevordert, respectievelijk therapie-ontrouw veroorzaakt of versterkt, zeer groot. Voor het merendeel van de onderzochte factoren wordt wel enige evidentie gevonden. Effect-sizes zijn in het algemeen klein.

Dit kan ook niet anders, vanwege de veelal geringe groepsgrootte (tussen 15 en 60 patiënten) en het grote aantal (niet gemeten) mogelijke determinanten (Kroll 1999). Aangevoerd is dat therapietrouw afneemt bij het ouder worden en bij een toenemende complexiteit/zwaarte van de behandeling. Ook gezinsfactoren (stabiliteit; onderlinge relaties; functioneren ouders) blijken belangrijke determinanten. Wanneer de medische adviezen onvoldoende begrepen zijn, wordt therapietrouw bemoeilijkt. In een groep van 45 kinderen met CF (6-10 jaar oud) had 32% van de moeders (een deel van) de voorschriften niet goed begrepen. Dit bleek een significant deel van de verschillen in therapietrouw in de groep te kunnen verklaren (Ievers 1999). De relatie tussen therapietrouw en psychologische hantering van ziekte/behandeling (‘coping’) blijkt complex. Een optimistische, accepterende coping-stijl bevordert de therapietrouw (Abbott 2003). Anderzijds bleek in een groep van 60 volwassenen met CF (16-44 jaar) dat degenen met een vermijdende (niet accepterende) copingstijl veel meer lichamelijke activiteiten ontplooiden (Abbott 2001).

## Conclusies

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Niveau 2</b> | <p>Het is aannemelijk dat het aantal determinanten van therapie (on)trouw zeer groot is en dat de relatieve invloed van deze determinanten per patiënt sterk kan verschillen.</p> <p>B      <i>Kettler 2002; Prasad 2002; Bernard 2004</i></p> |
|-----------------|--|

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Niveau 3</b> | <p>Er zijn aanwijzingen dat therapietrouw positief samenhangt met een jongere leeftijd, geringere zwaarte van de behandeling, positieve gezinsfactoren, voldoende kennis/begrip van ziekte en behandeling en accepterende copingstijlen.</p> <p>B     <i>Bernard 2004</i><br/> C     <i>Abbott 2003; levers 1999</i></p> |
|-----------------|--|

### Overige overwegingen

In de internationale literatuur is de laatste jaren de visie op therapietrouw gewijzigd. Werden voorheen oorzaken en remedies alleen bij de patiënt gezocht, thans wordt onderkend dat het gaat om een gezamenlijk probleem van patiënt, (ouders) en behandelaars. Dit heeft geleid tot de voorkeur voor ‘adherence’ als meest neutrale term. In de tweede plaats wordt steeds meer aansluiting gezocht bij het patiëntenperspectief en bij bevindingen uit de gezondheidspsychologie (‘health psychology’). Patiënten met chronische aandoeningen hebben veelal eigen cognities (i.e. op ervaring en/of gevoelens gebaseerde gedachten) inzake hun ziekte en (het nut van) behandeling. Deze cognities beïnvloeden het gedrag inzake therapietrouw. Daarnaast plaatsen patiënten de voorgeschreven behandeling(en) in het perspectief van hun kwaliteit van leven en psychologisch welbevinden; een subjectieve “kosten-baten”analyse, die kan resulteren in “wat minder CF-gerelateerde therapie”.

Voor analyse van de achtergronden, respectievelijk de oorzaken van therapieontrouw zijn in de literatuur lijsten met aandachtspunten te vinden (zie bijvoorbeeld Kroll et al 1999).

### Aanbevelingen

Diagnostiek van therapietrouw kent een continu karakter en is ingebed in de reguliere CF-zorg. Dit impliceert dat het onderwerp bij de interim-anamnese ook ter sprake komt zonder (vermoedens op) therapie-ontrouw.

Goed begrip van de behandelingsvoorschriften is een voorwaarde voor therapietrouw. Diagnostiek van therapietrouw begint dan ook met vragen van de behandelaar aan patiënt/ouders:

- (1) Zijn onze adviezen (nog) voldoende duidelijk? (Dit kan getoetst worden door adviezen te laten terugvertellen);
- (2) Lukt het om de adviezen uit te voeren in de dagelijkse praktijk?;
- (3) Zo niet, wat zijn de obstakels?

De mate van therapietrouw verschilt veelal per behandelingsmodaliteit (inname medicatie; voeding; fysiotherapie; bewegen). Vragen over therapie(on)trouw wordenderhalve voor iedere modaliteit apart gesteld.

Een “neutrale” benadering van het onderwerp is belangrijk; begrijpelijk is dat patiënten zich gemakkelijk (be)schuldig(d) voelen. In het contact met de patiënt is het dan ook beter niet te spreken van therapie(on)trouw, maar te vragen naar de mate waarin de patiënt erin slaagt de adviezen op te volgen.

Bij evidente, langdurende therapieontrouw is analyse van de achtergronden noodzakelijk. Hierbij wordt expliciet aandacht geschonken aan de cognities van de patiënt/ouders over CF en (het nut van) de verschillende behandelings-modaliteiten. De noodzaak hiertoe wordt openlijk door de arts met de patiënt besproken.

Voor analyse van de achtergronden, respectievelijk de oorzaken van therapieontrouw zijn in de literatuur lijsten met aandachtspunten te vinden (zie bijvoorbeeld Kroll et al 1999).

## Referenties

- Abbott J. Coping with cystic fibrosis. *JR Soc Med* 2003;96(suppl 43): 42-50.
- Abbott J, Dodd M, Geel L, Webb AK. Ways of coping with cystic fibrosis: implications for treatment adherence. *Disability Rehab* 2001;23:315-24.
- Bernard RS, Cohen LL. Increasing adherence to cystic fibrosis treatment: a systematic review of behavioral techniques. *Pediatr Pulmonol* 2004;37:8-16.
- levers CE, Brown RT, Drotar D, Caplan D, Pischevar BS, Lambert RG. Knowledge of physician prescriptions and adherence to treatment among children with cystic fibrosis and their mothers. *J Dev Behav Pediatr* 1999;20:335-43.
- Kettler LJ, Sawyer SM, Winefield HR, Greville HW. Determinants of adherence in adults with cystic fibrosis-occasional review. *Thorax* 2002;57:459-64.
- Kroll T, Barlow JH, Shaw K. Treatment adherence in juvenile rheumatoid arthritis- a review. *Scand J Rheumatol* 1999;28:10-8.
- Prasad SA, Cerny FJ. Factors that influence adherence to exercise and their effectiveness: application to cystic fibrosis. State of the art. *Pediatr Pulmonol* 2002;34:66-72.

## 6.3 Waaruit dient de behandeling ter bevordering van therapietrouw bij patiënten met CF te bestaan?

### Samenvatting van de literatuur

Bij een in augustus 1998 gepubliceerde meta-analyse van studies inzake de effectiviteit van interventies om therapietrouw te verbeteren, werden geen studies van patiënten met CF aangetroffen (inclusieperiode 1977-1994; Roter 1998). Therapietrouw-interventies inzake het dieet werden beschreven in een systematische review van Bernard (2004). Een viertal studies van resp. 5, 3,5 en 4 patiënten met CF, in leeftijd variërend van 10 maanden tot 12 jaar werden samengevat. De interventies betroffen steeds samengestelde programma's van gedragstherapeutische maatregelen en resulteerden- ten opzichte van baseline metingen- in significante toename van gewicht en voedselintake, ook bij follow up (van 9 maanden tot 2 jaar).

Voor interventies inzake therapietrouw bij fysiotherapie en inhalatietherapie zijn slechts 2 case studies beschreven (Bernard 2004). De interventies bestonden hier vooral uit gedragstherapeutische beloningsschema's en leidden tot verbeterde therapietrouw.

Voor therapietrouw inzake lichamelijke training zijn twee reviews beschikbaar (Bernard 2004, Prasad 2002). Bij kortdurende trainingsprogramma's (3-6 maanden) bleken, met één uitzondering, wel effecten op de conditie aantoonbaar, maar waren de therapietrouw en het "volhouden" van het programma matig tot slecht. In een RCT met 72 patiënten (7-19 jaar), waarbij een zeer intensief programma (3 maal per week intensieve training van steeds 20



minuten, gedurende 3 jaar, met tal van ondersteunende, motiverende maatregelen) werden positieve effecten aangetoond op therapietrouw en klinische status (Schneiderman-Walker 2000).

### Conclusies

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>Niveau 3</b> | Er zijn aanwijzingen dat gedragstherapeutische interventies tot een verbetering van dieetrouw en voedselintake kunnen leiden. Dit geldt voor kinderen jonger dan 12 jaar; voor adolescenten zijn geen studies beschikbaar.<br><br>B <i>Bernard 2004</i> |
| <b>Niveau 3</b> | Er zijn aanwijzingen dat gedragstherapeutische interventies de therapietrouw bij fysiotherapie en inhalatietrouw kunnen verbeteren.<br><br>B <i>Bernard 2004</i>  |
| <b>Niveau 2</b> | Het is aannemelijk dat therapietrouw inzake fysieke training verbeterd kan worden met zeer intensieve en langdurige trainingsprogramma's.<br><br>A2 <i>Schneiderman-Walker 2000</i>   |
| <b>Niveau 3</b> | Er zijn aanwijzingen dat kortdurende programma's (tot 6 maanden) niet leiden tot verbetering van therapietrouw.<br><br>B <i>Prasad 2002</i>   |

### Overige overwegingen

In de literatuur inzake interventies om de therapietrouw bij chronische aandoeningen te verbeteren worden consistent positieve effecten gevonden voor gedragstherapeutische programma's. Daarbij blijken breed samengestelde programma's, waarin cognitieve, emotionele en gedragsmatige componenten worden gecombineerd, effectiever dan interventies met slechts een of enkele onderdelen (Roter et al 1998).

### Aanbevelingen

Bij kinderen jonger dan 12 jaar met een insufficiënte voedselinneming en slechte voedingstoestand dient gedragstherapie overwogen te worden.

Lichamelijke activiteiten kunnen effectief worden gestimuleerd met langdurige, intensieve training, mits naast gedragstherapeutische interventies ook tal van ondersteunende/motiverende maatregelen (ouders; school) geboden worden.

### Referenties

- Bernard RS, Cohen LL. Increasing adherence to cystic fibrosis treatment: a systematic review of behavioural techniques. *Pediatr Pulmonol* 2004;37:8-16.
- Prasad SA, Cerny FJ. Factors that influence adherence to exercise and their effectiveness: application to cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002;34:66-72.

- Roter DL, Hall JA, Merisca R, Nordstrom B, Cretin D, Svarstad B. Effectiveness of interventions to improve patient compliance. A meta-analysis. *Med Care* 1998;36:1138-61.
- Schneiderman-Walker J, Pollock SL, Corey M, Wilkes DD, Canny GJ, Pedder L, Reisman JJ. A randomized controlled trial of a 3-year home exercise program in cystic fibrosis. *J Pediatr* 2000; 136: 304-10.

#### **6.4 Carrièreperspectief en CF: hoe kunnen belemmeringen en kansen zo effectief mogelijk in kaart worden gebracht?**

##### **Inleiding**

In de literatuur is geen directe relatie gevonden tussen carrièrekansen en CF. Over individuele factoren die de werkstatus kunnen voorspellen is wel enige literatuur te vinden. Over de maatschappelijke factoren die de werkstatus bij CF-patiënten beïnvloeden zijn geen literatuurgegevens gevonden.

##### **Samenvatting van de literatuur**

###### *Kenmerken van de onderzoeksgroep*

Ten gevolge van betere behandelingsmogelijkheden worden patiënten met CF ook in Nederland steeds ouder (Slieker 2005). Hierdoor wordt de deelname van deze categorie aan het arbeidsproces steeds omvangrijker (Gillen 1995).

In Nederland (Henneman 1999) hadden van de 287 geënquêteerde volwassenen met CF 210 personen die geen voltijds onderwijs meer volgden meer dan de helft (n = 122) een betaalde baan waarvan 43% fulltime. Uit recentere gegevens (2004) van de Cystic Fibrosis Foundation blijkt dat 41% van de geregistreerde patiënten de volwassen leeftijd heeft bereikt en dat 37% hiervan een fulltime functie heeft.

Het opleidingsniveau van volwassen CF-patiënten is vergelijkbaar met dat van gezonde volwassenen. Van de CF volwassenen was van de groep 25 tot 44 jarigen 29% hoog opgeleid (HBO of universiteit). Van dezelfde groep Nederlanders betrof dit 26% (Henneman 1999).

Beroepsadvies wordt zelden verstrekt aan CF-patiënten (Gillen 1995). Uit dit onderzoek blijkt dat 55% van de onderzochte populatie arbeid verricht; een resultaat dat overeenkomt met het verslag van Henneman (1999). Bij de groep 35 – 44 jarigen was dit 50%. Ook blijkt dat 47% van de onderzochten van Gillen (1995) zijn/haar beroeps- en/of carrièrekeuze door CF heeft laten beïnvloeden maar minder dan een derde van deze groep heeft ooit de keuze besproken met de behandelende artsen.

148 respondenten uit het onderzoek van Henneman (1999) vermeldden dat zij een ziekteverzuim hadden van gemiddeld 33 dagen waarvan 26 veroorzaakt door CF en 7 door andere factoren. CF-patiënten zijn met name in de kantoorsector werkzaam (Burker 2004). Derhalve is een vergelijking met het belastingspatroon van ambtenaren te verdedigen.

CBS cijfers laten voor bij de rijksoverheid in Nederland een aantal dagen verzuim zien in 1997 (het jaar waarin het onderzoek van Henneman heeft plaatsgevonden) van gemiddeld 12,2 dagen. Voor de gemeentelijke overheid bedraagt dit getal 17,6.

### *Relatie CF en arbeid*

Enkele auteurs hebben onderzoek gedaan waarbij de relatie tussen CF en arbeid aan de orde wordt gesteld. Gillen (1995) onderzocht CF met werkhistorie (vragenlijst), spirometrie (FEV<sub>1</sub>), Schwachman-Kulczycki scores (SK-scores) en ziekenhuisopnames als maat van de ernst van de ziekte tezamen met demografische factoren. De getrokken conclusie is dat buiten de bepalingen die de ernst van de ziekte aangeven, vrouwen en vrijgezellen die niet sexueel actief zijn een significant hoger risico lopen op arbeidsongeschiktheid. Frangolias (2003) liet zien dat buiten de longfunctie en de SK-scores er geen klinische metingen zijn die bijdragen tot de voorspelling van de beperkingen op school of in de werksituatie. Burker vond in 2004 dat de FEV<sub>1</sub> bij werkenden CF-patiënten en niet werkende geen significant verschil vertoonde ondanks het gegeven dat de gemiddelde FEV<sub>1</sub>% voorspeld op 32% uitkwam. Ook het aantal te werken uren per week vertoonde geen verschil in FEV<sub>1</sub>% voorspeld. Werkenden lieten lagere depressiescores zien en hogere opleidingsniveaus. Burker verklaart dit doordat de hoger opgeleiden langer kunnen blijven werken, omdat de fysieke belasting van het werk minder is dan dat van lager geschoolden en omdat aanpassingen aan verminderde arbeidscapaciteit gemakkelijker zou zijn bij banen voor hoger opgeleiden. De lagere depressiescores bij werkenden zouden een gevolg kunnen zijn van een stijging van de kwaliteit van het leven en van de eigenwaarde door het werk. Tot slot vermeldt hij dat er nog te weinig onderzoek is verricht naar CF en arbeid. De richtlijn: "Handelen van de bedrijfsarts bij werknemers met Astma en COPD (2003) vermeldt dat de werkzaamheden die een minimale uitwendige belasting vereisen 4 – 7 ml O<sub>2</sub>/min/kg (referentie: American Heart Association) vergen. Tezamen met de algemeen aanvaarde norm dat de uitwendige belasting van een persoon over een 8 uren werkdag 30% van de VO<sub>2</sub>max mag bedragen (referentie: Wiedeman 1984) komt dit tot een eis dat de VO<sub>2</sub>max 12 ml/min/kg moet bedragen. Dit geldt voor gezonde personen. Hierbij is geen rekening gehouden met belastende werkomstandigheden (stof, allergenen e.d.). Frangolias (2003) geeft aan dat een persoon met een VO<sub>2</sub>max van < 15 ml O<sub>2</sub>/kg/min niet in staat is om de meeste banen uit te oefenen.

### *Kansen en bedreigingen vanuit de werkomgeving voor individu/groep.*

Het opleidingsniveau van volwassen werkende CF-patiënten is hoog (Burker 2004). Gezien onze huidige kenniseconomie en de stijgende vraag in de arbeidsmarkt ligt hier een kans naar werkgevers.

Verzuim bij CF-patiënten anders dan door CF veroorzaakt is laag (Henneman 1999 en CBS gegevens 1997). Dit wijst op een hoge motivatie. Ook Gillen (1995) wijst op een hoge motivatie bij werkende CF-patiënten. Dit scoort hoog bij werkgevers.

Het totaal verzuim ligt bij CF-patiënten hoger dan gemiddeld (Henneman 1999 en CBS 1997) Dit is een negatieve factor bij werkgevers vanwege hogere personele kosten. Een wisselend aanwezigheidspatroon verstoort de continuïteit in het bedrijf en vereist meer bemoeienis van werkgevers (vervanging + inwerken) en verhoogt personele kosten. Dit is een negatieve factor voor de werkgever.

De kans op WIA (wet inkomen naar arbeidsvermogen; vanaf 01-01-2006 in de plaats gekomen van de WAO) is hoger dan normaal bij CF. Dit is zeer kostenverhogend voor de werkgever: 2 jaar ziekte loondoorbetaling zonder tegenprestatie (Wet ULBZ) plus mogelijk verhoogde WIA premie (Bonus/Malus systeem). In de nieuwe WIA wetgeving zijn de

loonkosten t.g.v. arbeidsongeschiktheid van minder dan 35% voor rekening van de werkgever.

Het in dienst nemen van personen in de WIA biedt financieel voordeel aan werkgevers. Bovendien is wet Amber van toepassing (uitkering van ziekgeld bij herhaling van ziekte bij werknemers die een WIA uitkering (hebben) ontvangen wordt overgenomen door UWV).

De werkgever hoeft in principe geen weet te hebben van CF want aannamekeuring is alleen toegestaan als er sprake is van specifieke eisen behorende bij de betrekking (Wet Medische Keuringen) en sollicitanten hoeven hun ziekte niet aan te melden.

### Conclusies

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>Niveau 3</b> | Het aantal patiënten met CF dat deelneemt aan het arbeidsproces stijgt nog steeds. Door betere behandeling stijgt de gemiddelde leeftijd en de gezondheidstoestand en wordt deelname aan productieve arbeid een haalbare optie.<br><br>B <i>Slieker 2005</i><br>C <i>Burker 2004; Gillen 1995</i> |
|-----------------|---|

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Niveau 3</b> | Er zijn aanwijzingen dat de fysieke conditie van de werkzame CF-patiënten beperkt van invloed is op hun arbeidsgeschiktheid.<br><br>C <i>Gillen 1995</i> |
|-----------------|--|

### Overige overwegingen

FEV<sub>1</sub>% en gewicht zijn betrouwbare parameters voor het meten van de actuele belastbaarheid van CF-patiënten (zie vraag 12 werkgroep 2). Het meten van FEV<sub>1</sub>% en gewicht zijn in de bedrijfsartsenpraktijk goed uitvoerbaar. Dit biedt de bedrijfsarts een mogelijkheid tot begeleiding van CF-patiënten gedurende hun arbeidzame leven. Deze parameters zijn overigens niet geschikt om conclusies te trekken over belastbaarheid op individueel niveau op langere termijn (expert opinion).

CF is een chronisch progressieve aandoening met veel comorbiditeit. De fysieke conditie neemt af in de tijd en noopt de CF-patiënt tot steeds intensievere training en zelfzorg om in staat te zijn het niveau dat vereist is om zijn/haar werkzaamheden uit te oefenen, te kunnen handhaven. Deze inspanningen kunnen in combinatie met de belasting door het werk de belastbaarheid van de CF-patiënt overstijgen. Dit kan weer leiden tot een terugval van de klinische situatie. Hiermee moet rekening gehouden worden bij de beoordeling van de arbeidsgeschiktheid door de bedrijfsarts en de beoordeling van het recht op uitkering (de bepaling van het arbeidsongeschiktheidspercentage in het kader van de WIA) door de verzekeringsgeneeskundige en arbeidsdeskundige. Dit kan betekenen dat een ogenschijnlijk normaal belastbare patiënt ontraden moet worden zijn/haar werk te hervatten of dat een werkaanpassing noodzakelijk is respectievelijk dat betrokkene in aanmerking komt voor een (hogere) uitkering in het kader van de WIA.

Het Nederlands Centrum Arbeid en Longaandoeningen ([www.nkal.nl](http://www.nkal.nl)) is een kenniscentrum waar expertise op het gebied van longziekten en werk aanwezig is. Complexe vragen van CF-patiënten in relatie tot werk kunnen hier voorgelegd worden.

## Aanbevelingen

Geef CF-patiënten die het lager onderwijs verlaten en een verdere opleiding wensen en degenen die op zoek zijn naar arbeid voorlichting over de (on)mogelijkheden die voortvloeien uit het door hen gewenste beroep.

Geef CF-patiënten die een baan hebben de mogelijkheid tot bedrijfsgeneeskundige begeleiding in de vorm van een periodieke beoordeling van de belasting van het werk in relatie tot de belastbaarheid van de persoon. Dit kan door een in de Arbowet genoemd periodiek bedrijfsgezondheidskundig onderzoek (PAGO) en een actieve verzuimbegeleiding.

Het is wenselijk om in de opleiding voor arbeids- en bedrijfsgeneeskundigen en verzekeringsgeneeskundigen meer aandacht te besteden aan CF.

Meer onderzoek naar betrouwbare meetmethoden naar niet fysieke factoren, die de relatie tussen CF en arbeid beïnvloeden, is noodzakelijk waardoor bedrijfsgeneeskundige begeleiding kan worden geoptimaliseerd.

Omdat verzekeringsgeneeskundigen hun beoordeling m.b.t. recht op uitkering objectief moeten kunnen onderbouwen is het aan te bevelen te streven naar een effectieve uitwisseling van documentatie tussen de betrokken medische instanties inzake de belastbaarheid van de CF patiënt.

## Referenties

- Burker EJ, Sedway J, Carone S. Psychological and educational factors: better predictors of work status than FEV1 in adults with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonol* 2004; 38 (5); 413-18.
- Frangolias DD, Holloway CL, Vedal S, Wilcox PG. Role of exercise and lung function in predicting work status in Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 150-57.
- Gillen M, Lallas D, Brown C, Yelin E, Blanc P. Work disability in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152 (1) 1-2.
- Henneman L, van Os ThAM, ten Kate LP, van der Ploeg HM, Bramsen I, Reuling IEW. Cystic Fibrosis in Nederland. Rapport werkgroep "CF in Nederland" Amsterdam 1999.
- Sliker M, Cuno S, Uiterwaal MD. Birth prevalence and survival in CF: a national cohort study in the Netherlands. *Chest* 2005; 128: 2309-15.

## 6.5 Hoe de thuisbehandeling te organiseren, rekening houdend met de belastbaarheid van de patiënt en zijn omgeving?

### Inleiding

Met de toename van de mogelijkheden om diverse medische en verpleegtechnische (be)handelingen thuis uit te voeren, neemt de belasting voor de CF-patiënten en hun omgeving toe. Dit geldt zowel voor de tijd die de handelingen vergen als voor het organiseren ervan en het up-to-date houden van de benodigde kennis en vaardigheden. Therapietrouw is van belang voor de gezondheidsuitkomsten op langere termijn, maar niet elke patiënt heeft het er voor over om veel extra tijd aan behandelingen te spenderen. Het

onderhandelen met de patiënt over wel of niet behandelen, al dan niet in het ziekenhuis, voegt een nieuwe dimensie toe aan de arts-patiëntrelatie.

Veel organisaties spelen een rol bij thuisbehandeling: (lokale) ziekenhuizen, apotheken, thuiszorgorganisaties, zorgverzekeraars en facilitaire bedrijven. Afstemming van de zorg tussen de organisaties onderling en op de behoeften van de patiënt is van groot belang.

### **Samenvatting van de literatuur**

Door verbeterde technieken kan apparatuur die tot voor kort alleen in het ziekenhuis werd gebruikt, nu ook thuis worden ingezet. Deze ontwikkeling bevordert het verschuiven van zorg naar de thuissituatie (Bosma 1993). Thuisbehandeling kan net zo effectief zijn als behandeling in het ziekenhuis. Zowel artsen als patiënten prefereren antibiotische thuisbehandeling boven een ziekenhuisopname, als veiligheid en kwaliteit tenminste gegarandeerd zijn (Bakker 1993, Bosma 1993, Van Aalderen 1993).

Voor thuisbehandeling moet aan de volgende *voorwaarden* worden voldaan:

- De patiënten moeten volgens gestandaardiseerde criteria worden geselecteerd;
- De behandeling moet worden vergoed door de zorgverzekeraar;
- De behandeling moet patiëntvriendelijk zijn: apparatuur en accessoires moeten gemakkelijk in gebruik, niet te zwaar, en handig te bedienen zijn;
- De thuissituatie moet veilig en stabiel zijn; er moet goede hygiëne worden betracht; patiënt en verzorger zijn verstandig en hebben verantwoordelijkheidsgevoel;
- Tevoren wordt (in het ziekenhuis) instructie gegeven en worden de vaardigheden als voldoende gekwalificeerd. Deze informatie en training zijn geprotocolleerd;
- Het ziekenhuis moet 24 uur per dag bereikbaar zijn, zodat er een goede en continue supervisie gewaarborgd is; patiënt en verzorgers moeten bij problemen 24 uur per dag, 7 dagen per week op ondersteuning kunnen rekenen door bijv. thuiszorgorganisatie en leverancier van de apparatuur;
- Bij intraveneuze behandeling wordt de eerste dosis in ziekenhuis of polikliniek gegeven, de eerste behandeling met intraveneuze antibiotica zelfs de eerste 2 doses. Waar nodig vindt spiegelcontrole regelmatig plaats;
- Bij thuisbehandeling met antibiotica worden de patiënten in het CF-team besproken. De CF-centra moeten de uitkomsten van thuisbehandeling regelmatig evalueren;
- Andere vormen van behandeling thuis (fysiotherapie, training; voedingssuppletie) mogen niet in het gedrang komen;
- Als de reactie op thuisbehandeling onvoldoende is, moet de patiënt alsnog worden opgenomen of de behandeling worden herzien. Bij complicaties (hemoptoë en/of pneumothorax) is opname altijd noodzakelijk (Van Aalderen 1995, Cottrell 1998, CF Trust 2001, CF Trust 2002, Box 1993, Wolter 1997).

### *Organisatie*

Het verschilt per organisatie wie verantwoordelijkheid en coördinatie van de thuisbehandeling op zich neemt. Soms doet de arts beide, vaak heeft hij alleen de eindverantwoordelijkheid en zorgt de CF-verpleegkundige voor de coördinatie, de patiëntencontacten en de extramurale contacten (van Aalderen 1995; Box 1993).

De thuisbehandeling geeft patiënt en verzorgers veel verantwoordelijkheid. Om deze verantwoordelijkheid goed aan te kunnen, zijn educatie en ondersteuning nodig. De

coördinator vormt daarbij een sleutelement (Cottrell 1998). Vrijwel iedereen meldt dat de CF-verpleegkundige de coördinatie het best op zich kan nemen. Zij moet op de hoogte zijn van de laatste ontwikkelingen op het gebied van thuisbehandeling (Box 1993, Dodd 1998, Dyer 1997, Kerem 2005).

Bij de organisatie van thuisbehandeling moet men het liefst gebruik maken van de bestaande zorgsystemen (Van Aalderen 1995). Als het CF-centrum te ver weg is, kan de (kinder)arts in het lokale ziekenhuis bij problemen of calamiteiten voor ondersteuning zorgen. Hij moet worden ondersteund door het CF-centrum (CF Trust 2001). Ook de lokale apotheker moet meewerken bij het leveren van medicatie, voeding en accessoires. Huisarts, lokale diëtist en fysiotherapeut moeten van de thuisbehandeling op de hoogte zijn. De thuiszorg wordt ingeschakeld, zodat de vaardigheden thuis nog kunnen worden verbeterd (Van Aalderen 1993, Van Aalderen 1995, Box 1993).

De patiënt moet kunnen kiezen tussen thuisbehandeling en ziekenhuisopname. Als zijn gezondheidstoestand verslechtert of thuisbehandeling niet lukt, moet opname mogelijk zijn. Deze keuzemogelijkheid geldt, mede afhankelijk van het inzicht van de behandelend specialist, bij elke nieuwe behandeling opnieuw (Van Aalderen 1993, Van Aalderen 1995).

#### *Voordelen van thuisbehandeling*

Behandeling thuis is goedkoper dan behandeling in het ziekenhuis; er is minder kans op kruisinfecties met *Pseudomonas aeruginosa* en de kwaliteit van leven van patiënt, familieleden en verzorgers verbetert erdoor (CF Trust 2001, Van Aalderen 1995, Kerem 2005, Cottrell 1998, CF Trust 2002, Bramwell 1995). Thuisbehandeling betekent meer vrijheid voor de patiënt. Kinderen kunnen gewoon naar school gaan, wat hun ontwikkeling en op den duur, schoolkeuze en beroepsvooruitzichten ten goede komt (Box 1993, Cottrell 1998). Volwassenen missen minder werkdagen. Buitenschoolse en sociale activiteiten kunnen doorgang vinden; dit houdt de sociale banden in stand (Box 1993, CF Trust 2002).

Het leven van de patiënt en zijn familie wordt dan ook minimaal verstoord. Men heeft het comfort van eigen huis en omgeving (CF Trust 2002, Bakker 1993, Wolter 1997). Thuisbehandeling verbetert eetlust, slaap, energie, welzijn en stemming (Bramwell 1995, Dyer 1997).

Thuisbehandeling betekent betrouwbare onafhankelijkheid van de patiënt ten opzichte van het ziekenhuis bij gegarandeerde continuïteit in de behandeling (Bakker 1993). Mogelijk gaan de patiënten ook eerder over tot behandeling dan wanneer dat tot opname zou leiden (Bakker 1993, Van Aalderen 1993).

#### *Aandachtspunten bij thuisbehandeling*

Naarmate CF-patiënten ouder worden, neemt het beroep op thuiszorg en mantelzorg toe. Het behandelingsregime is lichamelijk zwaar en kost (steeds meer) tijd, en als de gezondheid afneemt, wordt het moeilijker om zelfzorg goed vol te houden. Hoe groter de benodigde tijdsinvestering, hoe slechter de therapietrouw. De levensstijl van de patiënt en de gevolgen van de therapie voor patiënt en verzorgers moeten dan ook regelmatig terugkerende gespreksonderwerpen zijn, waarbij kan worden geïnventariseerd wat nog op te brengen is en wat niet. De behandeling moet aansluiten bij de mogelijkheden van patiënt en verzorgers. Zij moeten goed op de hoogte worden gehouden van de nieuwe ontwikkelingen. Zo kunnen zij zelf de keuzes maken die passen bij hun manier van leven. Het CF-team moet

hen daarbij ondersteunen. Daarbij kan discussie ontstaan over welke behandeling minimaal nodig is (Cottrell 1998, Abbott 1998, Kendrick 1993).

Problemen ten aanzien van bijvoorbeeld therapietrouw bij thuisbehandeling komen gemakkelijker ter sprake als de CF-verpleegkundige of een ander lid van het CF-team op huisbezoek gaat. Dit kan het vertrouwen in het eigen kunnen vergroten. (CF Trust 2001, Dyer 1997). Bovendien kan zo ook worden nagegaan of de procedures goed worden gevolgd, wat uiteindelijk de therapietrouw ten goede komt (Jakobsson 2000).

Thuisbehandeling pakt voor de patiënten niet in alle opzichten positief uit. Zij voelen zich ten aanzien van hun inspanningen onvoldoende gewaardeerd en ontlenen weinig motivatie aan (nog onzichtbare) langetermijneffecten. Achteruitgang in gezondheid wordt als onvermijdelijk ervaren en de behandelingen houden nooit op. Ze herinneren hen dagelijks aan hun ziekte en aan het feit dat ze anders zijn dan leeftijdsgenoten, ze kosten tijd en verstoren het dagelijkse leven.

Belangrijke aspecten van goede therapietrouw zijn dat de patiënt zelf aandacht houdt voor de ziekteverschijnselen, de ernst ervan goed interpreteert en het CF-team informeert over de klachten en het behandelplan. De zorgverleners moeten de kwaliteit van leven monitoren en zo inzicht krijgen in het perspectief van de patiënt. Dit beïnvloedt immers de therapietrouw (Abbott 1998). Vragenlijsten over kwaliteit van leven bestrijken de domeinen fysieke conditie, fysieke gesteldheid en symptomen; mogelijkheid tot uitoefenen van arbeid; dagelijks functioneren; psychische status en welzijn; deelname aan sociale activiteiten; algemene gezondheidstoestand zoals ervaren door de patiënt.

## Conclusies

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Niveau 2</b> | <p>Thuisbehandeling behoort een integraal onderdeel te zijn van de behandeling van patiënten met CF.</p> <p>B <i>Van Aalderen 1995; Wolter 1997</i><br/>C <i>Bosma 1993; Box 1993; Cottrell 1998; Kerem 2005</i><br/>D <i>CF Trust 2001; CF Trust 2002</i></p>   |
| <b>Niveau 2</b> | <p>Macrobudgettair is thuiszorg goedkoper dan behandeling in het ziekenhuis. Intraveneuze thuisbehandeling moet, ongeacht de medicatie, daarom als poliklinische verstrekking worden vergoed.</p> <p>B <i>Van Aalderen 1995; Bakker 1993; Bramwell 1995</i><br/>C <i>Cottrell 1998; Kerem 2005</i><br/>D <i>CF Trust 2001; CF Trust 2002</i></p> |
| <b>Niveau 2</b> | <p>Thuisbehandeling geeft minder verstoring van het dagelijks leven en biedt maatschappelijke voordelen: werk en school kunnen doorgang vinden.</p> <p>B <i>Bakker 1993; Wolter 1997</i><br/>C <i>Box 1993; Cottrell 1998; Dyer 1997</i><br/>D <i>CF Trust 2002</i></p>  |



|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Niveau 2</b> | <p>Het is aan te bevelen thuisbehandeling in het ziekenhuis te starten. De allereerste behandeling met intraveneuze antibiotica moet altijd in het ziekenhuis worden gegeven. Waar nodig vinden regelmatige spiegelcontroles plaats.</p> <p>B <i>Van Aalderen 1993; Bakker 1993; Bramwell 1995</i><br/> C <i>Van Aalderen 1995</i><br/> D <i>CF Trust 2002</i></p> |
|-----------------|--|

### Overige overwegingen

In één onderzoek werd gevonden dat patiënten die thuis behandeld werden met antibiotica meer vermoeid waren na beëindiging van de kuur dan patiënten die in het ziekenhuis behandeld waren. In dit onderzoek werd na ziekenhuisbehandeling een totale verbetering van kwaliteit van leven gezien, terwijl na thuisbehandeling een gedeeltelijke verbetering werd gezien; deze gedeeltelijke verbetering bij thuisbehandeling trad wel eerder in de behandeling op dan bij de ziekenhuisbehandeling (Wolter 1997).

Hoewel thuisbehandeling voor veel patiënten een uitkomst is, is het voor het welzijn van de patiënt soms toch beter om een ziekenhuisopname te overwegen. In het ziekenhuis krijgt men meer rust, kan de situatie beter in kaart worden gebracht en is soms veel meer verbetering in de klinische toestand te verkrijgen dan bij thuisbehandeling.

Hoewel in een aantal ziekenhuizen de CF-verpleegkundige of CF-consulent de aangewezen persoon is om de coördinatie bij thuisbehandeling op zich te nemen, wordt dit in andere ziekenhuizen door de liaisonverpleegkundige gedaan. In de toekomst zullen er wellicht nog anderen zijn die deze taak op zich nemen. Voor patiënten dient duidelijk te zijn wie de coördinatie op zich neemt en tot wie zij zich moeten wenden bij zorgen of problemen.

### Aanbevelingen

Er dient één functionaris te zijn, die alle stappen rondom thuisbehandeling coördineert.

De werkgroep is van mening dat de verschillende componenten van thuisbehandeling door het CF-team moeten worden voorgeschreven, opdat zij goed mogelijk op elkaar worden afgestemd. De verantwoordelijkheid voor het afstemmen van de zorg rond thuisbehandeling ligt bij de voorschrijver.

Lokale ziekenhuizen, thuiszorgorganisaties, facilitair bedrijven en het ziekenhuis dat de behandeling heeft geïnitieerd, zijn voor zover zij betrokken zijn bij de behandeling, continu bereikbaar, zodat ondersteuning aan patiënt en verzorgers gewaarborgd is.

De belasting van het managen van de zorg komt bij thuisbehandeling neer op patiënt, ouders en verzorgers. Zij nemen daarbij veel verantwoordelijkheid op zich en zijn daarmee als gelijkwaardige partners van de behandelaars te beschouwen.

Huisbezoeken door leden van het CF-team kunnen bij thuisbehandeling deel uitmaken van het behandelplan. Ze vergroten het gevoel gesteund te worden en zorgen voor een betere therapietrouw.

CF-vragenlijsten die kwaliteit van leven meten, zouden een aanvulling kunnen zijn bij de behandeling van CF-patiënten. Zij kunnen een goed hulpmiddel zijn om belastende factoren bij patiënten en hun verzorgers in kaart te brengen en problemen vroegtijdig op te sporen .

## Referenties

- Abbott J, Gee L. Contemporary psychosocial issues in Cystic Fibrosis: treatment adherence and quality of life. *Disability and Rehabilitation* 1998;20 (6/7) 262-71.
- Bakker W, Vinks AATMM, Mouton JW, Jonge de P, Verzijl JG, Heyerman HGM. Continue intraveneuze thuisbehandeling van luchtweginfecties met ceftazidim via een draagbare pomp bij patiënten met cystische fibrose; een multicentrisch onderzoek; *Ned Tijdschr Geneeskunde* 1993; 137 (48)2486-491.
- Bosma ES, Thie J, Heymans HSA. Introductie van geavanceerde medische apparatuur in de thuissituatie. *Ned Tijdschr Geneeskunde* 1993; 137(48) 2480-482.
- Box J. Child Health. A family affair. *Nursing Times* 1993; 89(39):38-9
- Bramwell EC, Halpin DMG, Duncan-Skingle F, Hodson ME, Geddes DM. Home treatment of patients with Cystic Fibrosis using the 'Intermate': the first year's experience. *Journal of Advanced Nursing* 1995; 22:1063-1067.
- Cottrell J, Burrows E. Community-based care in Cystic Fibrosis: role of the cystic fibrosis nurse specialist and the implications for patients and families. *Disability and Rehabilitation* 1998;20(6/7): 254-61.
- Cystic Fibrosis Trust. Antibiotic treatment for CF. 2002; 48-50.
- Cystic Fibrosis Trust. Clinical standards of care. 2001; 21-22, 33-34.
- David TJ. Family Life and the daily cystic fibrosis routine. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2003; Volume 96.
- Dodd ME, Haworth CS, Webb AK. A practical approach to oxygen therapy in cystic fibrosis; *Journal of the Royal Society of Medicine* 1998;91: Supplement no 34.
- Dyer J. Cystic fibrosis nurse specialist: a key role. *Journal of the Royal Society of Medicine* 1997; 90 Supplement no 31.
- Jakobsson BM, Hjelte L, Byström B; Low level of bacterial contamination of mist tents used in home treatment of cystic fibrosis patients. *Journal of Hospital Infection* 2000;44: 37-41.
- Kendrick R. Child Health Night School. *Nursing Times* 1993;89 (30).
- Kerem E, Conway S, Elborn S, Heyerman H. Standards of care for patients with CF; a european consensus. *Journal of CF* 2005;4:7-26.
- Lowton K; Parents and partners: lay carers' perceptions of their role in the treatment and care of adults with cystic fibrosis. *Journal of Advanced Nursing* 2002;39(2): 174-81.
- van Aalderen WM, Mannes GP, Bosma ES, Roorda RJ, Heymans HS; Home care in cystic fibrosis patients. *European Respiratory Journal*, 1995; 8:172-75.
- van Aalderen WMC, Mannes GPM, van Bommel G, Voorthuis I, Bosma E, Heymans HSA. Continue intraveneuze thuisbehandeling met antibiotica van luchtweginfecties bij 11 patiënten met cystische fibrose in Noord Nederland. *Ned Tijdschr Geneeskunde* 1993; 137 (48): 2482-486.
- Wolter JM, Bowler SD, Nolan PJ, McCormack JG; Home intravenous therapy in Cystic Fibrosis: a prospective randomized trial examining clinical, quality of life and cost aspects. *European Respiratory Journal* 1997 April; 10(4): 896-900.

## **6.6 Transitie: hoe kan de overgang van zorg van het CF-team voor kinderen naar dat voor volwassenen het beste worden vormgegeven?**

### **Inleiding**

In de literatuur wordt onderscheid gemaakt tussen transitie (het proces) en transfer (de gebeurtenis) (Schidlow 2002, Van Staa 2004). Transitie wordt omschreven als een doelgericht en gepland proces leidend tot de overgang van zorg gericht op kinderen naar zorg gericht op volwassenen bij adolescenten met een chronische aandoening. Transitie wordt ook omschreven als overgang van de ene levensfase, fysieke of psychische gesteldheid of van de ene sociale rol naar de andere en vraagt om aanpassing (Van Staa 2004).

### **Samenvatting van de literatuur**

Door de toegenomen levensverwachting van patiënten met CF (circa een derde van de CF-patiënten heeft de volwassen leeftijd bereikt, (Anderson 2002, Bryon 2001, Schidlow 2002), neemt de behoefte aan verplaatsing van de zorg naar een kliniek voor volwassenen toe (Viner 2001). Deze zorg is volop in ontwikkeling. Het heeft de voorkeur ook de zorg voor volwassenen op dezelfde wijze vorm te geven zoals dat in de zorg voor kinderen gebruikelijk is, nl. binnen een multidisciplinaire setting. Dat schept continuïteit van zorg, maar ook vertrouwen bij ouders en patiënten en bij het CF team voor kinderen (Anderson 2002, Brumfield 2004, Boyle 2001, Conway 1998, Flume 2001, 2004, Madge 2002, Schidlow 2002, Viner 2001).

Er worden diverse modellen van transitie beschreven, veelal specifiek voor de setting waarin die moet plaats vinden. De betrokkenen bij transitie kunnen worden onderscheiden in vier groepen, namelijk de patiënt, de ouders/verzorgers, de zorgverleners in het CF-team voor kinderen en de zorgverleners in CF team voor volwassenen. Iedere groep vertegenwoordigt eigen behoeften en verwachtingspatronen, waarop de transitie dient te worden afgestemd (Flume 2001, Boyle 2001, Anderson 2002, Flume 2004).

Er wordt beschreven dat transitie en transfer dienen plaats te vinden afgestemd op de ontwikkeling van de patiënt. Hierbij worden leeftijden genoemd, maar ook andere belangrijke levensgebeurtenissen zoals de overstap naar de middelbare school, het afronden van een (beroeps)opleiding etc. die een rol zouden moeten spelen in de planning van transitie. Over de leeftijd waarop transitie zou moeten beginnen en het moment waarop de transfer uiteindelijk moet plaats vinden verschillen de experts van mening. Voor de start van het transitieproces wordt de leeftijd van 12-14 jaar genoemd. De leeftijd voor de uiteindelijke transfer ligt tussen de 16 en 21 jaar (Bryon 2001, Conway 1998, Viner 2001, Flume 2001).

De ontwikkeling tijdens de adolescentie wordt gekenmerkt door een toenemende autonomie naast een bredere spreiding van afhankelijkheidsrelaties.

Veel jonge patiënten met CF hebben sterkere banden met de ouders dan niet zieke leeftijdsgenoten. Ouders kunnen (over)bezorgd zijn ten aanzien van de activiteiten en leefstijl van hun kind en daarom terughoudend zijn om het kind eigen verantwoordelijkheden ten aanzien van de behandeling te geven. De jonge CF-patiënt ontwikkelt dan onvoldoende ervaring in het plannen van een eigen dagschema of het omgaan met de gevolgen van ondernomen acties. De CF-patiënt is minder vertrouwd in het voeren van de regie over het eigen leven dan leeftijdsgenoten (Bryon 2001).

Transitie kan gepaard gaan met heftige emoties (Conway 1998, Van Staa 2004, Viner 2001, Madge 2002), maar kan ook als een positieve ontwikkeling worden ervaren (Boyle 2001, Schidlow 2002). Echter, onderzoek heeft aangetoond dat er een discrepantie bestaat tussen de gevoelens die door ouders en patiënten worden beleefd en de inschatting die de zorgverleners van die gevoelens hebben (Flume 2001, 2004, Boyle 2001, Anderson 2002). Een welomschreven transitieprogramma, gedragen door zowel het CF team voor kinderen als het CF team voor volwassenen draagt bij aan een zo goed als naadloze transfer, betere gezondheidsuitkomsten en kwaliteit van leven (Viner 2001, Van Staa 2004). De transitie wordt voorbereid en gestuurd door het CF team voor kinderen. De coördinatie van de transitie is veelal in handen van een verpleegkundig consultant CF. Een actieve belangstelling voor en deelname aan dit proces van zowel het CF team voor kinderen als het CF team voor volwassenen is onontbeerlijk (Cowlard 2002). Zorgvuldige informatie uitwisseling waarborgt continuïteit van zorg, waarbij gezamenlijke transitieklinieken een belangrijke rol kunnen spelen. Multidisciplinaire zorg en integrale aandacht voor het individu zijn noodzakelijk. Kennismaking met het nieuwe team bevordert het vertrouwen in een goede transfer bij patiënt en familie (Brumfield 2004, Boyle 2001, Bryon 2001, Conway 1998, Viner 2001).

### Conclusies

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Niveau 4</b> | <p>Gebeurtenissen zoals de overstap naar de middelbare school, het afronden van een (beroeps)opleiding etc. spelen een rol in de planning van de transfer. De leeftijd van 12-14 jaar lijkt de meest geschikte periode om met het transitieproces te beginnen, maar al eerder kan geleidelijk worden voorbereid op de uiteindelijke transfer.</p> <p>D <i>Mening werkgroep</i></p> |
| <b>Niveau 3</b> | <p>Er zijn aanwijzingen dat, nu meer CF-patiënten de volwassen leeftijd bereiken, de overgang naar een kliniek voor volwassenen kan worden gezien als een natuurlijk proces. Transitie wordt daarmee een proces in de tijd, waarbij onthechting en verzelfstandiging een belangrijke rol spelen.</p> <p>C <i>Flume 2001; Boyle 2001; Anderson 2002; Flume 2004</i></p>             |
| <b>Niveau 4</b> | <p>Een transitieprogramma kan leiden tot betere gezondheidsuitkomsten en kwaliteit van leven en een succesvolle overgang naar het CF team voor volwassenen.</p> <p>D <i>Mening werkgroep</i></p>   |
| <b>Niveau 4</b> | <p>Continuïteit van zorg kan worden gewaarborgd als de zorg voor volwassenen en de zorg voor kinderen op elkaar is afgestemd.</p> <p>D <i>Anderson 2002; Brumfield 2004; Boyle 2001; Conway 1998; Flume 2001, 2004; Madge 2002; Schidlow 2002; Viner 2001</i></p>  |

## Overige overwegingen

Met de daadwerkelijke transfer is de transitie nog niet afgerond. Eenmaal in zorg bij het CF team voor volwassenen heeft de patiënt nog tijd nodig aan de cultuur en het regime te wennen. Een ziekenhuisopname in deze setting kan confrontaties met zeer zieke (oudere) patiënten en de dood tot gevolg hebben.

De zorgverleners van het CF team voor volwassenen dienen oog te hebben voor de behoeften en verwachtingen die bij deze specifieke leeftijdsgroep horen en behoren in staat te zijn om te gaan met de behoeften en verwachtingen van ouders/verzorgers en andere gezinsleden (Conway 1998).

## Aanbevelingen

Transitie is gericht op het realiseren van allesomvattende, goed gecoördineerde en continue zorgverlening op het juiste moment in de ontwikkelingsfase.

Vroegtijdig contact met het CF team voor volwassenen en zorgvuldige informatie uitwisseling waarborgt continuïteit van zorg, waarbij gezamenlijke transitieklinieken cq. gecombineerde spreekuren een belangrijke rol kunnen spelen. Multidisciplinaire zorg en integrale aandacht voor het individu zijn noodzakelijk.

## Referenties

- Anderson DL, Flume PA, Hardy KK, Gray S. Transition programs in cystic fibrosis centers: perceptions of patients. *Ped Pulmonology* 2002; 33:327-331.
- Boyle MP, Farukhi Z, Nosky ML. Strategies for improving transition to adult cystic fibrosis care, based on patient and parent views. *Ped Pulmonology* 2001; 32:428-436.
- Brumfield K, Lansbury G. Experiences of adolescents with cystic fibrosis during their transition from paediatric to adult health care: a qualitative study of young Australian adults. *Disabil. Rehabil.* 2004; 26[4], 223-234.
- Bryon M, Madge S. Transition from paediatric to adult care: psychological principles. *J R. Soc Med.* 2001;94 Suppl 40, 5-7.
- Conway SP. Transition from paediatric to adult-orientated care for adolescents with cystic fibrosis. *Disabil. Rehabil.* 1998; 20 [6-7], 209-216.
- Cowlard J. Cystic fibrosis: transition from paediatric to adult care. *Nurs. Stand.* 2003;18[4], 39-41.
- Flume PA, Anderson DL, Hardy KK, Gray S. Transition programs in cystic fibrosis centers: perceptions of pediatric and adult program directors. *Ped Pulmonology* 2001; 31:443-450.
- Flume PA, Taylor LA, Anderson DL, Gray S, Turner D. Transition programs in cystic fibrosis centers: perceptions of team members. *Ped Pulmonology* 2004; 37:4-7.
- Madge S, Bryon M. A model for transition from paediatric to adult care in cystic fibrosis. *J Pediatr Nurs.* 2002;17(4):283-8.
- Schidlow D V. Transition in Cystic fibrosis: Much ado about nothing? A pediatricians view. *Ped Pulmonology* 2002; 33:325-326.
- Van Staa AL. Te klein voor het tafellaken, te groot voor het servet? De uitdaging voor kinderverpleegkundigen bij transitie in zorg voor jongeren met chronische aandoeningen. *Tijdschrift voor Kinderverpleegkundigen* 2004;8 (4): 4-6.
- Viner R. Barriers and good practice in transition from paediatric to adult care. *J R. Soc Med.* 2001;94 (40): 2-4.

## 6.7 Wat is de psychosociale impact voor patiënten, hun ouders of partners, van de onlangs ingevoerde segregatiemaatregelen?

### Inleiding

De pulmonale conditie van de CF –patiënt wordt in hoge mate beïnvloed door de gevolgen van infecties. Zijn op jonge leeftijd *Staphylococcus aureus* en *Haemophilus influenzae* de meest voorkomende micro-organismen bij infecties, bij oudere kinderen en volwassenen is *Pseudomonas aeruginosa* het meest voorkomende micro-organisme. In de afgelopen 20 jaar hebben sommige CF-centra epidemieën met *Burkholderia cepacia* en epidemische stammen *P. aeruginosa* gekend. Hoewel de meeste patiënten wel reageerden op behandeling met standaard antibiotica, raakten de meesten chronisch geïnfecteerd en was er een snel verslechterende longfunctie waarneembaar (Duff, 2002, Saiman 2003). Na moleculaire typering werd duidelijk dat kruisinfectie hierbij een belangrijke rol speelde (Griffiths 2004, Speert 2002). Dit heeft tot gevolg gehad dat er in veel CF-centra segregatiemaatregelen werden genomen.

### Samenvatting van de literatuur

Er is niet veel literatuur gevonden waarin duidelijk wordt of en in welke mate er sprake is van psychosociale problematiek bij segregatie maatregelen.

Er is een enkele survey uitgevoerd, maar van gerandomiseerde studies is geen sprake. Veelal wordt een lokale beschrijving gegeven van knelpunten, meestal na direct invoeren van strikte isolatie na het vaststellen van meerdere infecties met een epidemische stam.

Separatie van patiënten met *B. cepacia* complex en *P. aeruginosa* (cohort *P. aeruginosa* negatief of *P. aeruginosa* positief) laat een afname zien van de verspreiding (kolonisatie) van (epidemische) stammen. Niet door iedereen wordt een dergelijk regime gedragen (zie paragraaf 3.20).

Een ziekenhuisopname heeft een mogelijk negatief effect op het psychosociaal functioneren. Segregatie en isolatie hebben waarschijnlijk een nog groter effect op het emotioneel welzijn. Deze patiënten scoren significant hoger als het om angst en depressie gaat. Op het gebied van zelfbeeld en controle hebben zij significant lagere scores (Duff 2002).

Door patiënten en hun ouders of partners worden met name verveling en verlies van sociale contacten als voornaamste negatieve invloeden genoemd. Ouders of partners voelen zich nogal eens verplicht vaker in het ziekenhuis te zijn om deze negatieve effecten enigszins op te heffen. Dit heeft uiteraard weer invloed op normale familie en arbeidsomstandigheden (Russo 2006).

Mondelinge en schriftelijke informatie aan de patiënt en ouders met betrekking tot het in te voeren segregatiebeleid zijn van groot belang om draagvlak te creëren voor de te nemen maatregelen. Men weegt al gauw het belang van de gezondheid af tegen de risico's die men zou kunnen lopen. Het ziekenhuis wordt gezien als een potentiële bron van op te lopen infecties. Een belangrijke factor in de mate van acceptatie is de leeftijd en de ontwikkelingsfase van de patiënt en eerdere ervaringen met ziekenhuisopnames (Russo 2006).

## Conclusies

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Niveau 4</b> | Segregatie en isolatie om kruisinfectie te voorkomen hebben invloed op het welzijn van CF-patiënten en ouders of partners.   |
| <b>Niveau 4</b> | Heldere en op maat gesneden mondelinge en schriftelijke informatie draagt bij aan het creëren van draagvlak met betrekking tot de te nemen maatregelen.                                |
| <b>Niveau 4</b> | Verlies van met name lotgenotencontacten (en verveling, een gevolg van segregatie en isolatie) heeft volgens de werkgroep een negatief effect hebben op het welzijn van de CF patiënt. |

## Overige overwegingen

In Nederland wordt op uiteenlopende wijze invulling gegeven aan kruisinfectiepreventie. Dit varieert van hoest/handhygiëne tot totale isolatie (*B. cepacia complex*) tot cohort isolatie (*P. aeruginosa*). Zie ook paragraaf 3.20.

Er is een verschil in beleving van de segregatiemaatregelen tussen patiënten die nu opgroeien met deze maatregelen en patiënten die van oudsher gewend waren om veel contacten in de CF gemeenschap te onderhouden. Voor CF-patiënten en ouders die maatregelen ten aanzien van segregatie niet ondersteunen, kan het gevaar bestaan dat zij pas in een laat stadium melding maken van klachten, wat een negatief effect kan hebben op het welzijn van de CF patiënt. Door segregatiemaatregelen kunnen de mogelijkheden tot training van het inspanningsvermogen en krachttraining tijdens een ziekenhuisopname zeer beperkt zijn. Er zijn patiënten die aangeven, als gevolg van de gesloten deur, minder contact te hebben met de afdelingsverpleegkundigen, wat aanleiding kan geven tot een onveilig gevoel.

## Aanbevelingen

Om verlies van lotgenotencontacten en verveling te beperken wordt gedacht aan voorzieningen als internettoegang op de kamer, gebruik van mobiele telefoons, gestructureerde dagprogramma's, speelgoed etc.

Het is de taak van verpleegkundigen en maatschappelijk werkenden om vroegtijdig veranderingen in de gemoedstoestand en copinggedrag te signaleren.

## Referenties

- Duff A J A. Psychological consequences of segregation resulting from chronic Burkholderia cepacia infection in adults with CF. Thorax 2002;57:756-758.
- Griffiths A L, Armstrong D, Carzino R, Robinson P. Cystic Fibrosis patients and families support cross-infection measures. Eur Resp J 2004;24:449-452.
- Russo K, Donnelly M, Reid A J M. Segregation-the perspectives of young patients and their parents. Journal of Cystic Fibrosis 2006;5:93-99.
- Saiman L, Siegel J. Infection control recommendations for patients with Cystic Fibrosis: microbiology, important pathogens, and infection control practices to prevent patient-to-patient transmission. Am J Infect. Control 2003;31 [3 suppl] S1-62.
- Speert D P, Campbell M E et al. Epidemiology of Pseudomonas aeruginosa in Cystic Fibrosis in British Columbia, Canada. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:988-993.

## HOOFDSTUK 7. ORGANISATIE VAN ZORG

### CF-centrumzorg

Meerdere studies hebben aangetoond dat de prognose van patiënten beter is wanneer de behandeling plaats vindt in een gespecialiseerd CF-centrum ten opzichte van behandeling buiten een dergelijk centrum (Walthers 1990; Mahadeva 1998; Johnson 2003). Dit heeft er toe geleid dat zowel in de Verenigde Staten als in Europa geleidelijk centralisatie van zorg heeft plaats gevonden. Huidige internationale consensus-rapporten geven aan dat centrumzorg de standaard behoort te zijn (Kerem 2005).

### Kwaliteit van CF-centrumzorg

Een CF-centrum zal alleen dan meerwaarde kunnen bieden indien er ook aantoonbaar meer expertise en meer faciliteiten aanwezig zijn dan buiten het centrum. Er dient binnen het centrum een minimum aan deelspecialistische bezetting aanwezig te zijn. Alle deelspecialisten dienen ook voldoende patiëntcontact te hebben en aantoonbaar jaarlijks deel te nemen aan bij- en nascholing. Het centrum dient zodanig bereikbaar te zijn dat patiënten laagdrempelig van de centrumexpertise gebruik kunnen maken. Daarnaast dient de zorg die het centrum biedt een toetsbaar kwalitatief hoog niveau te hebben. Er dienen protocollen voor diagnostiek en behandeling aanwezig te zijn en uitvoering van deze zorg moet ook toetsbaar zijn. De European Cystic Fibrosis Society geeft richtlijnen waaraan een centrum moet voldoen (Kerem 2005). Er zijn geen redenen denkbaar waarom deze richtlijnen niet voor Nederland zouden gelden (zie Tabel 1). Deze richtlijnen geven daarnaast een aantal toetsbare aanbevelingen voor de diagnostiek en behandeling. CF-Centra dienen deze aanbevelingen aantoonbaar in hun zorg te integreren (Tabel 2).

### Shared Care

In Nederland is afgelopen jaren op diverse plaatsen ervaring opgedaan met zogenoemde shared care. Hierbij wordt een deel van de routinezorg uitgevoerd door een ziekenhuis in de regio van de patiënt. Om de kwaliteit van zorg op een met 'centrum-zorg' vergelijkbaar niveau te waarborgen is het belangrijk dat de eindverantwoordelijkheid en regie van de totale CF-zorg (longziekten, GE, fysiotherapie, maatschappelijk werk, diëtetiek, bacteriologie, etc) bij het centrum ligt. De patiënt wordt tenminste minimaal 2 maal per jaar fysiek in het centrum gecontroleerd en er is goed mondeling en schriftelijk overleg tussen het centrum en de shared care partners. De zorg in het regionale ziekenhuis voldoet aan de zelfde kwaliteitsnormen als in het centrum (Tabel 2). Om ook voldoende expertise en continuïteit in het regionale ziekenhuis te waarborgen worden alle patiënten steeds door dezelfde kinderarts-pulmonoloog gezien. Ook deze regionale specialist dient zich jaarlijks bij te scholen op het gebied van CF. Een minimum aantal van 10 à 20 patiënten is noodzakelijk om voor een lokale specialist voldoende expertise te onderhouden. Het jaarlijks groot onderzoek vindt in het centrum plaats .

### Financiering van CF zorg

CF-zorg is dure zorg. Diverse inventarisaties van de kosten hebben aangetoond dat de kosten vele malen de declarabele verrichtingen overschrijden. Het multidisciplinaire karakter, de hoge herhaalfactor en dure geneesmiddelen dragen hier in belangrijke mate toe bij. Om



de kwaliteit van zorg voor deze patiëntengroep in Nederland op voldoende niveau te krijgen en te houden is het van belang zorg te dragen voor adequate financiering van CF-Centra en hun eventuele shared care partners. Het inrichten van een specifieke Diagnose Behandel Combinatie (DBC) voor CF met welomschreven componenten voor centrum en shared care partners lijkt hiervoor het meest geëigende instrument. De DBC zou alleen moeten worden toegekend aan de CF-centra die aan de beschreven criteria voldoen en aan de door deze centra erkende shared care partners. Opname van thuismedicatie en thuishulpmiddelen, toegevoegd als niet-ziekenhuisgebonden kosten in de centrum-component van de DBC, zou kunnen bijdragen aan een belangrijke verbetering van kwaliteit en service aan de patiënt, maar vereist wel eerst een grondige analyse van deze niet-ziekenhuisgebonden kosten. Indien een adequate financiering van de grond komt is het redelijk te achten dat centra verantwoordelijk worden gesteld voor het toetsen en rapporteren van de eigen kwaliteit en die van de eventuele shared care partners (Tabel 4 en 5), met behulp van een te ontwikkelen auditsystematiek. Naast de centra kunnen ook een vertegenwoordiging van de patiëntenorganisatie en de zorgverzekeraar hierin een belangrijke rol spelen.

### Conclusie

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>Niveau 3</b> | De prognose van patiënten is beter wanneer de behandeling plaatsvindt in een gespecialiseerd CF-centrum ten opzichte van behandeling buiten een dergelijk centrum |
|                 | C <i>Walthers 1990; Mahadeva 1998; Johnson 2003</i>   |

### Aanbevelingen

Iedere patiënt met CF dient in een gekwalificeerd CF-centrum te worden behandeld, desgewenst in een shared care model onder verantwoordelijkheid en regie van een centrum.

Zowel CF-centra als shared care partners dienen aan een aantal minimale voorwaarden te voldoen (Tabel 1 en 2)

**Tabel 4. Criteria voor CF-Centra**

- \* Minimaal 50 patiënten aan wie chronische zorg geboden wordt
- \* Het CF-team bestaat minimaal uit:
  - CF-specialist (kinderarts-pulmonoloog/-gastroenteroloog of longarts)
  - Fysiotherapeut
  - CF-verpleegkundige
  - Diëtist
  - Maatschappelijk werker
  - Psycholoog
  - Klinisch farmacoloog
  - Microbioloog
  - Datamanager
  - Secretaresse
- \* Het CF-centrum is 24 uur per dag bereikbaar voor de patiënt

**Huidige CF-Centra zijn:**

UMC Groningen  
CF centrum Oost Nederland  
UMC Maastricht  
UMC Utrecht  
HagaZiekenhuis  
Erasmus MC  
CF centrum Noord-West Nederland

**Tabel 5. Criteria voor gestandaardiseerde zorg**

Poliklinische controles (a 3 maanden)  
anamnese en lichamelijk onderzoek  
lengte en gewicht  
sputumkweek/hoestwat  
spirometrie (vanaf 5 jaar)  
saturatiemeting (indien FEV1<50%)

Jaarlijks groot onderzoek, als policonrole plus:  
longvolumina (vanaf 8 jaar), laboratorium (bloed/faeces)  
bloedgas (indien FEV1< 50%), radiologische diagnostiek  
Uitgebreide systematische evaluatie door alle teamleden

**Referenties**

- Johnson C, Butler SM, Konstan MW, et al. Factors influencing outcomes in cystic fibrosis. A center bases analysis. Chest 2003 ; 123 : 20-7.
- Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H (For the Consensus Committee), Standards of care for patients with cystic fibrosis : a European consensus. Journal of Cystic Fibrosis 4 (2005) 7-26.
- Mahadeva R, Webb K, Westerbeek RC, et al. Clinical outcome in relation to care in centres specializing in cystic febrosis: cross sectional study. BMJ 1998; 316:1771-5
- Walters S. Docter-patient relationship in cystic fibrosis – a patient’s perspective. Holist Med. 1990; 6:157-62.



## HOOFDSTUK 8. IMPLEMENTATIE VAN DE RICHTLIJN EN INDICATOREN

### 8.1 Hoe kan de implementatie van deze richtlijn bevorderd worden?

#### Achtergrond

De implementatie van multidisciplinaire richtlijnen is in Nederland vooralsnog niet intensief onderzocht. Onderzoek naar de implementatie van standaarden (voor huisartsen) is iets beter beschikbaar. Uit deze onderzoeken kunnen conclusies getrokken worden, die waarschijnlijk ook relevant zijn voor de implementatie van multidisciplinaire richtlijnen.

In een onderzoeksrapport 'Effectieve implementatie: theorieën en strategieën' zijn belemmerende en bevorderende factoren voor de implementatie van standaarden en richtlijnen weergegeven (Hulscher 2000). In dit onderzoeksrapport en in een eerder rapport worden overzichtsartikelen met betrekking tot verschillende implementatiestrategieën becommentarieerd (Hulscher 2000, Grol 2003).

Uit dit onderzoek blijkt dat richtlijnen, die gemaakt en verspreid worden door erkende specialisten op dat gebied, die recht doen aan de gangbare praktijk en die 'interactief' verspreid worden relatief succesvol blijken. Uiteraard hebben ook vorm en inhoud van een richtlijn belangrijke invloed op de acceptatie van de richtlijn en - na acceptatie - op de implementatie (Grol 1998).

Ideale richtlijnen zijn valide, betrouwbaar, reproduceerbaar, multidisciplinair, toepasbaar en flexibel, duidelijk, eenduidig en goed gedocumenteerd. Verder is het bevorderlijk voor de kwaliteit van een richtlijn dat een testtraject voor implementatie wordt uitgezet, dat de uitvoering ervan evalueerbaar is en op basis daarvan aanpasbaar is. Van belang is tevens dat in de richtlijn, waar relevant, behalve aan het zorgverlenerperspectief ook aandacht wordt geschonken aan patiëntperspectief en aan het maatschappelijk perspectief (bijvoorbeeld: kosten en organisatie van zorg). Tenslotte is het van belang dat de richtlijn na implementatie ook daadwerkelijk geëvalueerd wordt en, indien nodig aangepast aan nieuwe inzichten. Een instrument ter controle van deze items is beschikbaar (AGREE-instrument).

De richtlijn CF is zoveel mogelijk opgesteld aan de hand van deze AGREE-criteria. De richtlijn is transparant in de argumentatie voor wat betreft de balans tussen wetenschappelijke overwegingen en overige overwegingen, zoals praktijkorganisatie, patiëntwensen en voorkeuren en maatschappijbelang.

Naast een intrinsiek optimaal opgestelde richtlijn kunnen meerdere maatregelen de implementatie van de richtlijn bevorderen.

De belangrijkste conclusies ten aanzien van de effectiviteit van implementatiestrategieën van richtlijnen zijn (NHS 1999; Bero 1998; Wensing 1994; Wensing 1998):

- Voor optimale implementatie van de richtlijn moet aandacht worden besteed aan factoren die compliantie met de richtlijn kunnen bevorderen of belemmeren (per doelgroep en/of setting); een goede analyse van deze bevorderende en belemmerende factoren is noodzakelijk vóór implementatie.
- Er bestaat geen één-op-één relatie tussen de theorieën betreffende de implementatie en de concrete implementatiestrategieën.

- Het is onmogelijk om één optimale interventie (enkelvoudig of samengesteld) aan te bevelen voor het bevorderen van implementatie van vernieuwing of verandering (richtlijn), meerdere strategieën zullen moeten worden gecombineerd.

### **Implementatie richtlijn CF**

De werkgroep rekent het niet tot haar taak exact weer te geven hoe deze richtlijn geïmplementeerd zal moeten worden. Wel wil zij in deze beknopte bijdrage een aantal voorstellen ter bevordering van de implementatie doen.

De volgende activiteiten zijn reeds ondernomen of in gang gezet ter bevordering van de implementatie van de richtlijn diagnostiek en behandeling van CF:

- De richtlijn zal zo intensief mogelijk worden verspreid onder de leden van de verschillende beroepsverenigingen.
- Informatie over de richtlijn zal worden verstrekt in publicaties in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde en zo mogelijk in andere tijdschriften.
- Formuleren van resterende onderzoeksthema's en vragen die voor verdere onderbouwing van de richtlijn noodzakelijk zijn en doorspelen daarvan aan de verschillende subsidiegevers en beleidsmakers (zie bijlage 1).
- De richtlijn komt integraal op het internet op de website van het CBO ([www.cbo.nl](http://www.cbo.nl)). Daar waar mogelijk wordt de richtlijn gepubliceerd op de websites van de betrokken wetenschappelijke verenigingen.
- Het jaarlijkse door de Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting georganiseerde symposium voor zorgverleners staat de eerstvolgende keer geheel in het teken van de richtlijn. Via mono- en multi-disciplinaire sessies en workshops worden aanbevelingen en mogelijke knelpunten en oplossingen bij het implementatietraject besproken.
- Ontwikkeling van patiëntenvoorlichtingsmateriaal ter ondersteuning van de richtlijn. Hiertoe heeft de NCFS het initiatief genomen.

De werkgroep stelt de volgende activiteiten voor ter bevordering van de implementatie van de richtlijn diagnostiek en behandeling van CF.

- Het gebruik van de richtlijn kan worden vergemakkelijkt door stroomdiagrammen voor diagnostiek en behandeling en een samenvatting van de richtlijn op te nemen.
- Presentatie van de aanbevelingen van de richtlijn op wetenschappelijke bijeenkomsten van betrokken beroepsorganisaties.
- Ontwikkeling en gebruik van hulpmiddelen voor de implementatie van de richtlijn in de dagelijkse praktijk, zoals bijvoorbeeld een PDA-versie van de richtlijn.
- Naleving van de richtlijn kan ook via patiënten worden nagevraagd, bijvoorbeeld via CQ-index vragenlijst.
- De werkgroep adviseert -waar relevant- delen van de richtlijn om te zetten in protocollen, rekening houdend met lokale omstandigheden.
- De lokale implementatie van de richtlijn in de lokale protocollen zal tijdens visitaties voor kwaliteit van zorg en opleiding worden geëvalueerd.
- Een budgetimpact analyse kan worden uitgevoerd om te onderzoeken welke consequenties de geformuleerde aanbevelingen van de richtlijn hebben op de kosten binnen de zorg voor CF-patiënten.

- Regelmatige evaluatie van de voortgang in implementatie en navolging van de richtlijn; dit kan met behulp van indicatoren (zie ook volgende paragraaf).
- Gerichte uitleg van de richtlijn in de media, zodat patiënten via eenvoudige en frequent geraadpleegde bronnen (media van de NCFS, tijdschriften en kranten) op de hoogte zijn van verandering in beleid.

### Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat de uitvoering van de in deze paragraaf genoemde initiatieven en voorstellen zal bijdragen aan implementatie van deze richtlijn en daardoor aan een verbetering van de kwaliteit van zorg.

### Referenties

- Bero LA, Grilli R, Grimshaw JM, Harvey E, Oxman AD, Thomson MA. Closing the gap between research and practice: an overview of systematic reviews of interventions to promote the implementation of research findings. The Cochrane Effective Practice and Organization of Care Review Group. *BMJ* 1998;317:465-8.
- Gezondheidsraad: Van Implementeren naar leren; het belang van tweerichtingsverkeer tussen praktijk en wetenschap in de gezondheidszorg. Gezondheidsraad: Den Haag, 2000 publicatie nr 2000/18
- Grol R, Dalhuijsen J, Thomas S, Veld C, Rutten G, Mokkink H. Attributes of clinical guidelines that influence use of guidelines in general practice: observational study. *BMJ* 1998;317:858-61.
- Grol R, Grimshaw J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. *Lancet*. 2003 Oct 11;362(9391):1225-30. Review.
- Hulscher M, Wensing M, Grol R: Effectieve implementatie: Theorieën en strategieën. Nijmegen: Werkgroep Onderzoek Kwaliteit, 2000
- NHS centre for reviews and dissemination. Getting evidence into practice. *Effect. Health Care* 1999. (feb)
- The AGREE collaboration. Agree instrument. [www.agreecollaboration.org](http://www.agreecollaboration.org) (NEJM in press 2001).
- Wensing M, Grol R. Single and combined strategies for implementing changes in primary care: a literature review. *Int J Qual Health Care* 1994;6:115-32.
- Wensing M, Weijden T van der, Grol R. Implementing guidelines and innovations in general practice: which interventions are effective? *Br J Gen Pract* 1998;48:991-7.

## 8.2 Ontwikkeling indicatoren CF

### 8.2.1 Inleiding

Voor het verbeteren van de kwaliteit van zorg kunnen verschillende instrumenten worden gebruikt zoals bij- en nascholing, audits, indicatoren, visitatie en certificatie van praktijken/instellingen. Richtlijnen kunnen hierbij als basis voor verbeterprojecten worden gebruikt en zijn dus een belangrijk hulpmiddel om nieuwe inzichten in de zorg in te voeren. Afstemming met en inzet van andere instrumenten is essentieel om implementatie van richtlijnen te bevorderen. Op basis van de richtlijn CF is een instrument voorbereid om de implementatie van zwaartepunten uit de richtlijn te faciliteren: indicatoren.

## Indicatoren

Indicatoren zijn meetbare elementen van de zorgverlening die een aanwijzing geven over de mate van de kwaliteit van de geleverde zorg. Een indicator heeft een signaalfunctie: het is geen directe maat voor kwaliteit, maar wijst op een bepaald aspect van het functioneren en kan aanleiding zijn tot nader onderzoek. Het betreft hier de kern van de kwaliteitszorg: het daadwerkelijk meten van de kwaliteit van zorg en op grond van die meting het eventueel invoeren van verbeteringen met als doel de kwaliteit van zorg gericht te verbeteren.

Indicatoren kunnen zorgaanbieders inzicht geven in de resultaten van het eigen zorgproces en helpen bij interne sturing en verbetering ervan. Indicatoren met dit doel worden interne indicatoren genoemd. Indicatoren kunnen ook gebruikt worden om de prestaties van instellingen of CF-centra onderling te vergelijken (benchmarken). Door een structurele feedback van de uitkomsten van het medisch-specialistisch handelen en de introductie van benchmarking kan een voortdurende procesverbetering plaatsvinden.

Indicatoren kunnen ook een ander doel dienen. De overheid, Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) en patiënten / consumenten willen beoordelen of zorgaanbieders voldoende kwaliteit leveren en streven daarvoor naar geschikte indicatoren. Indicatoren met dit doel worden ook wel externe indicatoren genoemd. De externe indicatoren kunnen ook bij DBC-onderhandelingen worden ingezet.

## Doelstelling indicatoren Cystic Fibrose (CF)

- *Externe indicatoren*

Het is de bedoeling dat de komende jaren door alle CF centra in Nederland dezelfde informatie wordt geleverd over de kwaliteit van zorg aan de hand van de gekozen indicatoren. Deze informatie zal in de toekomst openbaar zijn en voor het publiek toegankelijk via de websites van ziekenhuizen en van de overheid (KiesBeter.nl).

De ontwikkelde externe indicatoren worden reeds door Zorgverzekeraars Nederland (ZN) gebruikt voor de zorginkoop (Zorgverzekeraars Nederland 2006).

- *Interne indicatoren*

Interne indicatoren hebben als doel het inzichtelijk maken van het zorgproces met betrekking tot de diagnose en behandeling van CF. De indicatoren kunnen worden gebruikt voor bijsturing en ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering binnen het eigen centrum. Op grond van meting van de indicatoren kunnen gerichte verbeteracties in gang gezet worden. Daarnaast kunnen de indicatoren als basis dienen voor het opzetten van een kwaliteitskader rondom CF-zorg (bijvoorbeeld door opname van de indicatoren in kwaliteitsvisitatie/medical audit).

Uiteindelijk zal dit moeten resulteren in een verbetering van de kwaliteit van zorg voor CF-patiënten in Nederland en de variatie tussen ziekenhuizen/centra reduceren.

## Ontwikkeling indicatorenset

Een belangrijke gedachte bij het opstellen van de indicatoren is geweest, die onderdelen van het zorgproces te kiezen waar verwacht wordt dat de meeste winst behaald kan worden.

In opdracht van de Orde van medisch specialisten is een methodologisch instrument ontwikkeld dat dient als evaluatie- en toetsingskader voor indicatoren. In de toekomst te ontwikkelen zorginhoudelijke indicatoren dienen aan de methodologische eisen van dit

zogenaamde AIRE – instrument (Appraisal of Indicators, Research and Evaluation). Bij het opstellen van de indicatoren zijn relevante elementen uit het AIRE-instrument toegepast. Iedere indicator is uitgewerkt in een factsheet. In onderstaand kader wordt een toelichting gegeven op de onderdelen genoemd in de factsheets.

Het daadwerkelijk invoeren en meten van de indicatoren valt buiten de verantwoordelijkheid van de richtlijnwerkgroep.

#### **Toelichting bij factsheets**

##### **Type indicator**

|           |  |
|-----------|--|
| Structuur | Beschrijven voorwaarden voor goede zorg.   |
| Proces    | Zeggen iets over het verloop van het zorgproces.   |
| Uitkomst  | Geven aan of de zorg voor patiënten op het gewenste niveau is, bijvoorbeeld of de zorg effectief en veilig is bereikt. |

##### **Kwaliteitsdomein**

|                    |   |
|--------------------|---|
| Veiligheid         | Richt zich op voorkomen van fouten en complicaties.   |
| Effectiviteit      | Richt zich op opbrengsten of resultaten.  |
| Doelmatigheid      | Gaat over de relatie tussen opbrengsten en kosten.  |
| Tijdigheid         | Richt zich op toegangstijd, doorlooptijd, wachttijd.  |
| Gelijkheid         | Bekijkt of bepaalde patiëntengroepen niet worden achtergesteld.   |
| Patiëntgerichtheid | Sluit de zorg aan bij de context van de patiënt, bv goede klachtopvang, adequate informatievoorziening, gedeelde besluitvorming over behandeling etc. |

##### **Achtergrond en variatie in kwaliteit van zorg**

Dit criterium benadrukt het belang van het selecteren van onderwerpen waarvan bekend is dat er een grote variatie in de kwaliteit van de geleverde zorg bestaat.

##### **Mogelijkheden tot verbetering**

In het verlengde van onderwerpen waarvan bekend is dat er een grote variatie in de kwaliteit van de geleverde zorg bestaat wordt beschreven of (en zo ja, hoe) er mogelijkheden tot verbetering zijn.

##### **Validiteit**

Bij validiteit gaat het om de vraag of de indicator daadwerkelijk meet wat hij beoogt te meten. Met een valide indicator is het mogelijk een onderscheid aan te geven tussen goede, minder goede, en slechte zorg. Daarnaast moeten de uitkomsten afkomstig van valide indicatoren overeenkomen met andere (valide) meetinstrumenten die overeenkomstige aspecten van de zorg beoordelen.

##### **Betrouwbaarheid**

De betrouwbaarheid van een indicator is de mate van overeenstemming tussen de resultaten die verkregen worden wanneer een meting meerdere malen wordt uitgevoerd door dezelfde of verschillende personen. Wanneer de meetcondities gelijk blijven mag worden verwacht dat bij herhaling van de meting de resultaten gelijk blijven.

##### **Discriminerend vermogen**

Het gaat hierbij om de gevoeligheid van de indicator voor verandering. Veranderingen in de kwaliteit van zorg moeten te detecteren zijn, zodoende dat verschillen in prestaties aantoonbaar zijn. Dit is een belangrijk criterium voor de kwaliteit.

##### **Minimale bias / beschrijving relevante case-mix**

Controle voor verschillen in patiëntengroepen (case-mix en mogelijk andere co-variabelen) is belangrijk wanneer wij prestaties tussen bijvoorbeeld verzekeraars, zorginstellingen, maatschappen, of andere groepen professionals onderling willen vergelijken. Hierbij spelen factoren als leeftijd, geslacht, comorbiditeit, ernst van de aandoening, en sociaal economische omstandigheden een belangrijke rol. Controle voor verschillen in patiëntengroepen maakt het mogelijk om verschillen aan te tonen die daadwerkelijk berusten op verschillen in prestaties van



zorgverleners en niet op verschillen in de samenstelling van de geïncludeerde onderzoekspopulatie. Controle voor verschillen in patiëntengroepen is minder belangrijk in situaties wanneer de indicatoren gebruikt worden voor interne kwaliteitsverbetering.

#### **Registreerbaarheid/ haalbaarheid registratie/tijdsinvestering**

Voor het vullen van indicator wordt veelal gebruikt gemaakt van verschillende bronnen; bijvoorbeeld uit administratieve data, patiëntendossiers, onderzoeksbestanden en patiëntenvragenlijsten. Elk van deze bronnen heeft zijn voor- en nadelen. Voor het meten van bijvoorbeeld prestaties op het niveau van de individuele specialist wordt idealiter gebruik gemaakt van klinische data uit patiëntendossiers. Het extraheren van relevante en gedetailleerde gegevens uit patiëntendossiers is in veel gevallen arbeidsintensief en daarom kostenverhogend. Met name in die gevallen waarbij de kwaliteit van de registratie in de dossiers beperkt is.

#### **Referenties**

- Zorgverzekeraars Nederland / Kenniscentrum DBC. Kwaliteitsindicatoren ten behoeve van de zorginkoop 2007. Kenniscentrum DBC september 2006

#### **8.2.2 Externe indicatoren**

De volgende 4 externe indicatoren zijn geformuleerd:

1. Minimale voorwaarden voor een CF-centrum
2. Longfunctie
3. Voedingstoestand
4. Tenminste 80% van de routinecontroles volgens Europese consensus

#### **1. Voldoet centrum aan 3 minimale voorwaarden voor een CF-centrum**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| <b>Relatie tot kwaliteit</b> | Behandeling van CF-patiënten dient plaats te vinden in CF-centra uit een oogpunt van effectiviteit en doelmatigheid. Aan CF-centra zijn in de Europese consensus voorwaarden gesteld.  |
| <b>Definitie (s)</b>         | <p>Voldoet de te contracteren instelling aan de volgende 3 minimale voorwaarden voor een CF centrum:</p> <p>Minimale voorwaarden voor een CF-centrum:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Volume per CF-centrum: minimaal 50 patiënten aan wie continue/chronische zorg wordt geboden</li><li>2. CF-team: CF-specialist (kinderarts/longarts), fysiotherapeut, diëtist, CF verpleegkundige, maatschappelijk werker, psycholoog, klinisch farmacoloog, microbioloog, secretaresse, database manager</li><li>3. Het CF-team is 24 uur bereikbaar voor de patiënt, inclusief de dossiers van CF-patiënten</li></ol> <p>Toelichting:</p> <p>Ad 2: De diverse leden van het CF-team zijn aanwezig (en tot een specifieke persoon herleidbaar) en wekelijks betrokken bij CF-zorg.</p> <p>Ad 3: Men dient aan te tonen hoe de 24 uren bereikbaarheid (inclusief de toegankelijkheid van dossiers) is gegarandeerd, hoe de patiënt hierover geïnstrueerd is en welk protocol de instelling hiervoor hanteert (o.a. zijn de diverse leden van het CF-team voor de patiënt herkenbaar toegankelijk zijn, bv. middels schriftelijke</p> |

|                             |  |
|-----------------------------|--|
|                             | informatie met bereikbaarheidsgegevens)  |
| <b>Rapportage</b>           | Voldoet de instelling aan de 3 minimale voorwaarden voor een CF-centrum:<br>Ja/Nee Toelichting:..... |
| <b>In/ exclusiecriteria</b> | N.v.t.   |
| <b>Type indicator</b>       | <b>Structuurindicator</b>  |
| <b>Kwaliteitsdomein</b>     | <b>Effectiviteit, Doelmatigheid</b>  |

### Achtergrond en Variatie in kwaliteit van zorg

Cystic Fibrosis is een aangeboren ziekte met een beperkte levensverwachting en met een progressief verloop. Het is een complexe ziekte (aangezien meerdere orgaansystemen aangedaan zijn) die een gespecialiseerde aanpak vereist wat betreft diagnostiek en behandeling. Bij de behandeling is een groot aantal disciplines betrokken. De organisatie van de zorg rond deze patiëntengroep is eveneens een uiting van de complexiteit van deze ziekte (Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting, 2002).

Behandeling in een CF centrum, waar ervaring, deskundigheid, multidisciplinaire benadering en faciliteiten aanwezig zijn, is te prefereren boven een ziekenhuis dat hierover niet kan beschikken. De volgende overwegingen spelen hierbij een rol (Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting, 2002):

- centrumbehandeling geeft een betere prognose en levensverwachting alsmede een betere kwaliteit van leven voor patiënten met CF. In Nederland leidt behandeling in een CF-centrum ook tot een aanzienlijke winst in levensjaren.
- Een centrum garandeert een continu en consistent beleid ten aanzien van de behandeling,
- behandeling en follow-up worden in een CF-centrum volgens de meest recente wetenschappelijke inzichten uitgevoerd,
- in een centrum is ervaring aanwezig op alle probleemgebieden van CF, ook in geval van meer complexe problematiek,
- door nauw contact tussen het team voor volwassenen en het team voor kinderen is in een CF-centrum een geplande en gestructureerde transitie mogelijk.

Om voldoende ervaring en deskundigheid op te kunnen bouwen, behoren de zorg en de behandeling van patiënten met CF tot de dagelijkse werkzaamheden van de teamleden. Hiertoe is een minimumaantal van 50 patiënten per locatie in behandeling aan wie continue/chronische zorg wordt geboden (Kerem 2005). Door deze complexiteit van de ziekte zijn gespecialiseerde CF teams in de centra noodzakelijk.

Een aantal ziekenhuizen in Nederland heeft zich gespecialiseerd in de behandeling van patiënten met CF. Deze ziekenhuizen worden aangeduid als CF centra. Een formele erkenning door overheid of andere instantie is op dit moment (nog) niet tot stand gekomen.

### Validiteit

De werkgroep is van mening dat de indicator betrekking heeft op een belangrijk aspect van de kwaliteit van zorg. Deze indicator is een entry-criterium; een voorwaarde voor een instelling voordat overige indicatoren relevant zijn.

#### *CF-centra:*

- UMC Groningen
- CF centrum Oost Nederland
- UMC Maastricht
- UMC Utrecht
- HagaZiekenhuis
- Erasmus MC
- CF centrum Noord-West Nederland

#### **Betrouwbaarheid**

De werkgroep is van mening dat de indicator onder gelijkblijvende omstandigheden (min of meer) dezelfde resultaten oplevert.

#### **Discriminerend vermogen**

De indicator is gevoelig voor veranderingen in kwaliteit van zorg. Wanneer een centrum aan de entry-criteria voldoet, wordt dit direct weerspiegeld in de uitkomsten van de indicator.

#### **Mogelijkheden tot verbetering**

Verbeteringen van de minimale voorwaarden kunnen deels door de leiding van het centrum worden gerealiseerd (beschikbaarheid van voldoende formatie van de diverse disciplines). Een ander deel kan door de professionals zelf bewerkstelligd worden en zal met name gaan over het optimaliseren van de interne organisatie (bv 24-uurs bereikbaarheid).

#### **Minimale bias/beschrijving relevante case-mix**

Controle voor verschillen in demografische en sociaal-economische samenstelling of in gezondheidsstatus van patiëntengroepen is niet nodig volgens de werkgroep.

#### **Registratie**

Deze structuurindicator heeft een lage registratielast.

#### **Referenties**

- Walters S. Doctor-patient relationship in cystic fibrosis – a patient's perspective. *Holist Med* 1990;6:157-62
- Mahadeva R, Webb K, Westerbeek RC, et al. Clinical outcome in relation to care in centres specializing in cystic fibrosis: cross sectional study. *BMJ* 1998; 316:1771-5
- Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting. CF Centrum Zorg. Gespecialiseerde zorg voor patiënten met Cystic Fibrosis. Baarn, 2002
- Johnson C, Butler SM, Konstan MW, et al. Factors influencing outcomes in cystic fibrosis. A center based analysis. *Chest* 2003;123:20-7
- Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H (For the Consensus Committee), Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *Journal of Cystic Fibrosis* 4 (2005) 7 – 26

## 2. Longfunctie (FEV1), percentage van voorspeld

|                              |  |
|------------------------------|--|
| <b>Relatie tot kwaliteit</b> | Longfunctie is een belangrijke maat voor de ernst en prognose van patiënten met cystic fibrosis (Kerem 2005). Het percentage van voorspeld FEV1 (forced expiratory volume in 1 seconde) is hiervoor een goede en veelgebruikte maat. |
| <b>Definitie (s)</b>         | Percentage FEV1 van voorspeld.   |
| <b>Teller</b>                | Som van de hoogste FEV1 (percentage van voorspeld) van alle patiënten onder behandeling in het centrum tussen 1 januari t/m 31 december  |
| <b>Noemer</b>                | Totale aantal patiënten dat onder behandeling is van het centrum tussen 1 januari t/m 31 december  |
| <b>Rapportage</b>            | Percentage FEV1 van voorspeld:<br><br>6 tot 18 jaar ..... %<br>18 jaar en ouder ..... %  |
| <b>In/ exclusiecriteria</b>  | Exclusie:<br>-Patiënten op wachtlijst voor transplantatie.<br>-Kinderen jonger dan 6 jaar  |
| <b>Type indicator</b>        | Uitkomstindicator  |
| <b>Kwaliteitsdomein</b>      | Veiligheid, Effectiviteit  |

### Achtergrond en Variatie in kwaliteit van zorg

Kerem (2005) komt in de European consensus tot de conclusie dat de longfunctie een belangrijke maat is bij de beoordeling van de morbiditeit en mortaliteit van CF. FEV<sub>1</sub> % pred. is de sterkste klinische voorspeller van de mortaliteit en wordt als primaire parameter in veel clinical trials ingezet.

De variatie tussen centra is niet bekend en zal bij de eerste meting (0-meting) zichtbaar worden. Naar verwachting zijn er duidelijke verschillen.

### Validiteit

Uit de literatuur blijkt dat de indicator betrekking heeft op een belangrijk aspect van de kwaliteit van zorg.

### Betrouwbaarheid

De werkgroep is van mening dat de indicator onder gelijkblijvende omstandigheden (min of meer) dezelfde resultaten oplevert.

### Discriminerend vermogen

De werkgroep is van mening dat de indicator veranderingen in de kwaliteit van zorg detecteert.

### Mogelijkheden tot verbetering

De waarden van de longfunctie kunnen verbeterd worden door meer te werken volgens de richtlijn: bij patiënten met CF dient bij ieder polikliniek bezoek (minimaal 4x per jaar) microbiologisch diagnostiek te worden verricht om zo vroeg mogelijk *Pseudomonas aeruginosa* infecties op te sporen.

### Minimale bias/beschrijving relevante case-mix

Controle voor verschillen in demografische en sociaal-economische samenstelling of in gezondheidsstatus van patiëntengroepen is nodig volgens de werkgroep. Deze indicator wordt sterk beïnvloed door leeftijdsverdeling van de populatie onder behandeling. Bij 0-6 jaar is de FEV1 niet betrouwbaar te meten (Emerson 2002). Daarnaast wordt onderscheid gemaakt tussen de groepen 6 tot 18 jaar en 18 jaar en ouder.

### Registratie

De FEV1-waarden worden in de patiëntenstatus vermeld en met ingang van 2007 opgenomen in de Nederlandse CF Registratie, die door de NCFS wordt gecoördineerd en vooralsnog gefinancierd.

### Referenties

- Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S. *Pseudomonas Aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with CF. *Pediatric Pulmonol* 2002; 34 (2); 91-100.
- Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H (For the Consensus Committee), Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *Journal of Cystic Fibrosis* 4 (2005) 7 – 26
- Kerem E, Reisman J, Corey M, et al. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992;326:1187-91
- Ramsey BW, Boat TF. Outcome measures for clinical trials in CF: summary of a cystic fibrosis conference. *J Pediatr* 1994;124:177-92
- Rosenfeld M, Pepe MS, Longton G, et al. Effect of choice of reference equation on analysis of pulmonary function in cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol* 2001;31:227-37

## 3. Voedingstoestand

|                              |   |
|------------------------------|---|
| <b>Relatie tot kwaliteit</b> | CF gaat in ongeveer 80% van alle patiënten gepaard met een exocriene pancreasstoornis. Daarnaast hebben patiënten met CF een hoge calorie behoefte, tot 150% van normaal. De voedingstoestand van de patiënt is naast de longfunctie de belangrijkste indicator voor de prognose. |
| <b>Definitie (s)</b>         | Gewicht voor lengte (Z-score) voor kinderen.<br>Body mass index voor volwassenen.   |
| <b>Teller</b>                | Som van hoogste Z-score (kinderen) of som van hoogste BMI-score (volwassenen) van 1 januari t/m 31 december   |
| <b>Noemer</b>                | Totale aantal kinderen tot 18 jaar of totaal aantal volwassenen van 1 januari t/m 31 december   |
| <b>Rapportage</b>            | Voedingstoestand:<br><br>Tot 18 jaar: gemiddelde Z-score .....<br>18 jaar en ouder: gemiddelde BMI-score .....<br><br>Toelichting.....  |
| <b>In/ exclusiecriteria</b>  |   |
| <b>Type indicator</b>        | Uitkomstindicator   |
| <b>Kwaliteitsdomein</b>      | Veiligheid, Effectiviteit   |

### Achtergrond en Variatie in kwaliteit van zorg

CF gaat in ongeveer 80% van alle patiënten gepaard met een exocriene pancreasstoornis. Daarnaast hebben patiënten met CF een hoge calorie behoefte, tot 150% van normaal (Dray

2005; Modolell 2001). De voedingstoestand van de patiënt is naast de longfunctie de belangrijkste indicator voor de prognose (Steinkamp 2002; Beker 2001; Corey 1988; Sharma 2001). Daarom is toevoeging van pancreasenzymen en een goed gebalanceerde hoogcalorische voeding met vitaminesuppletie belangrijk.

### **Validiteit**

Uit de literatuur blijkt dat de indicator betrekking heeft op een belangrijk aspect van de kwaliteit van zorg.

### **Betrouwbaarheid**

De werkgroep is van mening dat de indicator onder gelijkblijvende omstandigheden (min of meer) dezelfde resultaten oplevert.

### **Discriminerend vermogen**

De werkgroep is van mening dat de indicator veranderingen in de kwaliteit van zorg detecteert.

### **Mogelijkheden tot verbetering**

De waarden van de voedingstoestand kunnen verbeterd worden door meer te werken volgens de richtlijn. Er zijn bewezen effectieve interventies om de voedingstoestand te verbeteren, bijvoorbeeld gebruik van energieverrijkte voeding, verbeteren van opname en goede monitoring van de voedingstoestand.

### **Minimale bias/beschrijving relevante case-mix**

Controle voor verschillen in demografische en sociaal-economische samenstelling of in gezondheidsstatus van patiëntengroepen is nodig volgens de werkgroep.

### **Registratie**

De Z-scores en BMI-waarden worden in de patiëntenstatus vermeld. BMI-scores worden met ingang van 2007 opgenomen in de Nederlandse CF Registratie, die door de NCFS wordt gecoördineerd en vooralsnog gefinancierd.

### **Referenties**

- Beker LT, Russek-Cohen E, Fink RJ. Stature as a prognostic factor in cystic fibrosis survival. *J Am Diet Assoc.* 2001 Apr;101(4):438-42.
- Corey M, Mc Laughlin FJ, Williams M, Levinson H. A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol.* 1988;41(6):583-91.
- Dray X, Kanaan R, Bienvenu T, Desmazes-Dufeu N, Dusser D, Marteau P, Hubert D. Malnutrition in adults with cystic fibrosis. *Eur.J.Clin.Nutrit.* 2005;59:152-154.
- Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H (For the Consensus Committee), Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *Journal of Cystic Fibrosis* 4 (2005) 7 – 26
- Modolell I, Alvarez A, Guarner L, De Gracia J, Malagelada Juan-R. Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Involvement in Adult Patients with Cystic Fibrosis. *Pancreas* 2001;22(4):395-399.

- Sharma R, Florea VG, Bolger AP, Doehner W, Florea ND, Coats AJS, Hodson ME, Anker SD, Henein MY, Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 2001 Oct;56(10):746-50.
- Steinkamp G, Wiedermann B, Relationship between nutritional status and lung function in cystic fibrosis: cross sectional and longitudinal analyses from the German CF quality assurance (CFQA) project. *Thorax*. 2002 Jul;57(7):596-601
- Zemel BS, Jawad AF, FitzSimmonsSF, Stallings VA. Longitudinal relationship among growth, nutritional status, and pulmonary function in children with cystic fibrosis: analysis of the Cystic Fibrosis Foundation National CF Patient Registry. *J Pediatr*. 2000 Sep;137(3):374-80.

| <b>4. Tenminste 80% van de routinecontroles volgens Europese consensus</b> |  |
|--|--|
| <b>Relatie tot kwaliteit</b>   | Tijdens de routinecontroles (gemiddeld 4 keer per jaar) van CF-patiënten wordt de pulmonale conditie van de patiënt poliklinisch gecontroleerd. De Europese consensus beschrijft het optimale controleschema.  |
| <b>Definitie (s)</b>   | Percentage routinecontroles voor CF-patiënten uitgevoerd volgens de richtlijnen in de Europese consensus.  |
| <b>Teller</b>  | Totaal aantal consulten conform de specificatie van routine controles tussen 1 januari en 31 december  |
| <b>Noemer</b>  | Totaal aantal consulten bij alle patiënten die onder behandeling zijn van het centrum tussen 1 januari en 31 december  |
| <b>Rapportage</b>  | -Percentage routinecontroles uitgevoerd volgens de richtlijnen in de Europese consensus:.....<br><br>-Het berekende percentage routine consulten voldoet aan de specificatie: tenminste 80% als ondergrens wordt gehanteerd voor adequate CF-zorg.<br><br>Ja/Nee Toelichting:..... |
| <b>In/ exclusiecriteria</b>  |  |
| <b>Type indicator</b>  | Procesindicator  |
| <b>Kwaliteitsdomein</b>  | Veiligheid, Effectiviteit  |

#### **Achtergrond en Variatie in kwaliteit van zorg**

Tijdens de routinecontroles van CF-patiënten wordt de pulmonale conditie van de patiënt poliklinisch gecontroleerd. De Europese consensus beschrijft het optimale controleschema.

#### *Specificatie routinecontroles volgens Europese consensus:*

Bij dit polikliniekbezoek wordt de pulmonale conditie van de patiënt als volgt in kaart gebracht:

#### **0 – 6 jaar**

Ieder bezoek:

- Symptomen en tekenen van longziekte (Anamnese en lichamelijk onderzoek)
- Lengte en gewicht
- Sputum kweek / hoest wat
- Longfunctie (spirometrie indien mogelijk m.b.t. leeftijd)

Jaarlijks:

- X-thorax
- Longvolumina (indien mogelijk m.b.t. leeftijd)

---

**ouder dan 6 jaar**

Ieder bezoek:

- Symptomen en tekenen van long ziekte (Anamnese en lichamelijk onderzoek)
- Longfunctie (spirometrie)
- Indien FEV1 < 50% pred. dan perifere zuurstof saturatie
- Lengte en gewicht
- Sputumkweek / hoest wat

Jaarlijks:

- Longfunctie onderzoek (longvolumina)
  - Indien FEV1 < 50% dan capillaire PaCO<sub>2</sub> meting
  - X-thorax
- 

In de praktijk blijkt dat niet alle controles volgens het optimale schema verlopen, bijvoorbeeld doordat een onderdeel als de sputumkweek wordt overgeslagen.

De variatie tussen centra is niet bekend en zal bij de eerste meting (0-meting) zichtbaar worden. Naar verwachting zijn er duidelijke verschillen.

**Validiteit**

De werkgroep is van mening dat de indicator betrekking heeft op een belangrijk aspect van de kwaliteit van zorg. Routinematig onderzoek van verschillende parameters draagt bij aan vroege opsporing van infecties, afwijkingen in de voedingstoestand etc. Hierdoor kan effectiever zorg worden verleend met uiteindelijke verbetering van de prognose.

**Betrouwbaarheid**

De werkgroep is van mening dat de indicator onder gelijkblijvende omstandigheden (min of meer) dezelfde resultaten oplevert.

**Discriminerend vermogen**

De werkgroep is van mening dat deze indicator op globale wijze veranderingen in de kwaliteit van zorg detecteert. Er is een norm gesteld van 80%. Verbeteringen die wel worden bewerkstelligd, maar onder de norm vallen worden niet signaleerd. Evenmin worden verbetering van instellingen die reeds aan de norm voldoen opgemerkt.

**Mogelijkheden tot verbetering**

Professionals hebben zelf invloed op de wijze van uitvoering van de controles. Verbetering kan door die onderzoeken volgens genoemde specificatie uit te voeren.

**Minimale bias/beschrijving relevante case-mix**

Controle voor verschillen in demografische en sociaal-economische samenstelling of in gezondheidsstatus van patiëntengroepen is niet nodig volgens de werkgroep.

**Registratie**

Registratielast is hoog aangezien het merendeel van de gegevens uit patiëntendossiers gehaald dienen te worden. Om deze indicator op te kunnen leveren is een elektronisch patiëntendossier nodig.



De Nederlandse CF Registratie biedt de mogelijkheid om deze gegevens op te nemen. Voor de registratie van deze items dient draagvlak bij de behandelend specialisten te worden gecreëerd.

### Referenties

- Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H (For the Consensus Committee), Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *Journal of Cystic Fibrosis* 4 (2005) 7 – 26

### 8.2.3 Randvoorwaarden implementatie externe indicatoren

#### Registratie

Om de gegevens op lange termijn te kunnen analyseren is de beschikbaarheid van een landelijk registratiesysteem noodzakelijk. De Nederlandse CF Registratie, die in 2007 wordt gerealiseerd is hiervoor uitermate geschikt. De NCFS coördineert deze landelijke registratie en financiert deze vooralsnog. Een stuurgroep onder voorzitterschap van de NCFS en met vertegenwoordigers van alle CF-centra bepaalt het beleid ten aanzien van beheer en gegevensverstrekking. Jaarlijkse rapportages worden gegenereerd en zijn beschikbaar voor belangstellenden. De Softwareapplicatie is gebruikersvriendelijk en de NCFS fungeert als helpdesk. Alle centra hebben direct toegang tot hun eigen gegevens en kunnen deze gegevens online benchmarken ten opzichte van (geanonimiseerde ) andere centra.

#### Evaluatie

Een set met indicatoren kan in de loop van de tijd verouderen en indicatoren moeten dan worden aangepast of vervangen worden. Er kunnen verschillende redenen zijn om indicatoren te vervangen. Die redenen worden vaak pas duidelijk als de indicatoren enige tijd zijn gebruikt:

- a. Verandering van 'state of the art'  
Indicatoren en richtlijnen zijn dynamische documenten. Als de 'state of the art' verandert moeten de indicatoren en richtlijnen worden aangepast.
- b. Indicator wel/ niet valide:  
Bij het ontwikkelen van indicatoren is het van belang te controleren dat ze meten wat ze behoren te meten (validiteit). Als men ziekenhuissterfte als indicator voor de kwaliteit van ziekenhuiszorg neemt, is het van belang te controleren of lage ziekenhuissterfte daadwerkelijk samenhangt met goede ziekenhuiszorg en omgekeerd.
- c. Indicator is wel of niet bruikbaar in praktijk.  
Het is van belang te controleren of de ontwikkelde indicatoren ook in de praktijk bruikbaar zijn.
- d. Verschuiving van de aandacht  
Soms veroorzaakt het introduceren van indicatoren een verschuiving of een focus van de aandacht van zorgverleners. Dit zou dan ten koste kunnen gaan van de kwaliteit van zorg op andere gebieden. Hierin moet de "juiste" balans gezocht worden. Dit kan door de indicator aan te passen of door een balansindicator op te nemen.

Er zijn argumenten om regelmatig van indicator te wisselen, maar ook argumenten om een indicator enige tijd te handhaven. Een belangrijk argument om indicatoren onveranderd te

laten is dat een nieuwe indicator altijd enige jaren nodig om het effect van het gebruik van een indicator te kunnen vaststellen. Vooral als daar een normstellende functie uit voortvloeit. Ook zijn er onderwerpen die vanwege een lage incidentie langdurig geregistreerd moeten worden zoals infecties en complicaties. Al deze argumenten pleiten voor een zorgvuldige en systematische evaluatie van de gerapporteerde data en het doorvertalen van de resultaten van deze evaluaties in beslissingen rondom aanpassingen van richtlijnen en indicatoren.

#### 8.2.4 Interne indicatoren

Binnen de werkgroep zijn, o.a. op basis van de aanbevelingen uit de richtlijn, een aantal mogelijke onderwerpen geïdentificeerd voor de ontwikkeling van interne indicatoren.

| Onderwerp                     | Type indicator | Mogelijke operationalisatie   |
|-------------------------------|----------------|---|
| Infectiepreventie/ segregatie | Structuur      | Kunt u aantoonbaar maken dat een infectiebeleid is ingevoerd dat voldoet aan de volgende drie uitgangspunten? Ja/Nee<br>1. Ter voorkoming van kruisbesmetting dient direct én indirect contact via gebruiksvoorwerpen (bijv. computers) tussen CF-patiënten, tot een minimum beperkt te worden.<br>2. Hand en hoest hygiëne (met antisepticum en tissues) dient door alle CF-patiënten, bezoek en medisch personeel strikt te worden gehandhaafd.<br>3. Een CF-patiënt moet onder contactisolatie worden verpleegd. Combinatie met een niet-CF-patiënt is eventueel wel mogelijk, mits deze geen (chronische) longproblematiek met verhoogde vatbaarheid heeft. |
| Influenzavaccinatie           | Proces         | Teller: aantal patiënt dat gevaccineerd is tegen influenza<br>Noemer: totaal aantal CF-patiënten met een leeftijd > 6 maanden   |
| Transitie                     | Structuur      | Kunt u aantoonbaar maken dat afspraken (bijv. een protocol) zijn gemaakt voor transitie? Ja/Nee   |
| Screening CFRD                | Proces         | Teller: aantal CF-patiënten ouder dan 10 jaar met exocriene pancreasdisfunctie, waarbij jaarlijks de glucosetolerantiegucosetolerantietest (OGTT) is uitgevoerd (nuchtere en 2 uurs waarde).<br>Noemer: Totaal aantal CF-patiënten ouder dan 10 jaar met exocriene pancreasdisfunctie   |
| Overleving                    | Uitkomst       | Leeftijd van overlijden afgezet tegen gemiddelde leeftijd.<br>OF<br>Gemiddelde leeftijd van de patiëntenpopulatie afhankelijk van de influx.  |



# BIJLAGE 1. VOORSTELLEN VOOR WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK

## Inleiding

Het ontwikkelen van een richtlijn biedt door de systematische zoekacties inzicht in welke lacunes in kennis over het onderwerp er nog zijn. Dit biedt een goede gelegenheid om aan te geven voor welke deelonderwerpen nader wetenschappelijk onderzoek zou moeten plaatsvinden.

Dit vormt één van de ingrediënten voor het bepalen van een onderzoeksagenda voor de komende jaren met betrekking tot Cystic Fibrosis. In dit hoofdstuk worden vanuit verschillende invalshoeken suggesties voor deze onderzoeksagenda gedaan. Naast dit klinisch wetenschappelijk onderzoek, volgend uit de kennishiaten in de richtlijn, is ook onderzoek naar de oorzaak van CF en behandeling daarvan geïndiceerd.

## Onderzoeksvoorstellen vanuit de richtlijn

In deze CBO-richtlijn worden antwoorden gegeven op vragen betreffende diagnostiek en behandeling van CF. Deze zijn door de gezamenlijke behandelaars zijn aangedragen. Het focus van deze vragen ligt daarbij op de onderwerpen waarover discussie mogelijk is of waarop een grote diversiteit in aanpak tussen behandelaars lijkt te bestaan. De vragen die niet gesteld zijn betreffen dus onderwerpen die voor de behandelaars duidelijk en eenduidig zijn. Het ligt dan ook niet voor de hand om –op korte termijn- klinisch wetenschappelijk onderzoek op te zetten naar onderwerpen die niet in deze richtlijn worden besproken. Dit neemt niet weg dat er –op langere termijn- nieuwe vragen naar voren zullen komen die tot nieuw onderzoek zullen leiden.

Een aantal vragen in deze richtlijn bleken met bestaande literatuur redelijk tot goed te beantwoorden te zijn, resulterend in conclusies op niveau 1 of niveau 2. De vragen waar slechts antwoorden op niveau 3 of niveau 4 mogelijk bleken te zijn hebben het meest behoefte aan verdere onderbouwing en zijn dus potentiële onderwerpen voor de onderzoeksagenda voor de komende jaren.

Naast het bewijsniveau van de antwoorden zijn er andere –ziektespecifieke- prioriteiten aan te geven die van belang zijn voor de onderzoeksagenda. Cystic fibrosis is een letale aandoening. Onderzoeksvragen die leiden tot een betere prognose hebben daarom absolute prioriteit. Door de geleidelijk aan verbeterde prognose wordt een toenemend aantal patiënten geconfronteerd met lange termijn complicaties van de aandoening. Het voorkomen van deze complicaties verdient dus prioriteit. Vervolgens zijn kwaliteit van leven-aspecten van groot belang. Niet alleen de prognose quoad vitam, maar ook de kwaliteit van leven is bij een dergelijke chronische aandoening van belang.

## Conclusies

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>Niveau 4</b> | De werkgroep is van mening dat onderzoeksvragen uit deze richtlijn als onderwerp van onderzoek dienen te worden geprioriteerd indien: <ul style="list-style-type: none"><li>- de vraag met bestaande literatuur niet beantwoord kan worden op niveau 1 of 2</li><li>- de vraag van belang is voor verdere verbetering van de prognose</li><li>- de vraag van belang is voor het voorkomen van lange termijn complicaties</li><li>- de vraag van belang is voor het verbeteren van kwaliteit van leven</li></ul> |
|-----------------|---|

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Niveau 4</b> | Uit deze richtlijn komen de volgende te prioriteren onderzoeksthema's naar voren: <ol style="list-style-type: none"><li>1. Onderzoek naar de behandeling en monitoring van infecties en ontsteking van de bovenste en onderste luchtwegen (vragen 3.1; 3.4 en 3.7)</li><li>2. Onderzoek naar voorspellende factoren met betrekking tot overleving, ziektebeloop en belastbaarheid (vragen 3.12; 3.13; 3.21 en 5.6)</li><li>3. Onderzoek naar diagnostiek en behandeling van gastro-intestinale complicaties, met name van het distaal-intestinaal obstructiesyndroom en CF-gerelateerde leverziekte (vragen 4.10 en 4.14)</li><li>4. Onderzoek naar psychosociale factoren rondom CF, met name naar de rol van voorlichting en educatie van patiënten en naar de organisatie van levensloopgeneeskunde (vragen 6.1 en 6.2)</li></ol> |
|-----------------|--|

## Overige overwegingen

### Onderzoeksmogelijkheden en ambities vanuit het veld

Bij het maken van keuzes voor onderzoeksthema's is het van belang nationale en internationale ontwikkelingen in het oog te houden. Het ligt voor de hand om de Nederlandse bijdragen aan het onderzoek aan te laten sluiten bij de sterke kanten en onderzoekslijnen van het Nederlands onderzoeksveld. In Nederland heeft het CF-onderzoek de afgelopen jaren tot een behoorlijke stroom publicaties geleid. Nationale én internationale samenwerking neemt daarbij toe. Vanaf 2001 tot september 2006 zijn in totaal 126 primair Nederlandse SCI-publicaties over CF via Pubmed verschenen. Er zijn in die periode 22 promotietrajecten afgerond of nu nog lopend, die direct betrekking hebben op CF. Vier NWO/ZonMW-projecten waren c.q. zijn in die periode direct op CF gericht..

De Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting (NCFS) heeft in 2006 een inventarisatie uitgevoerd naar de stand van zaken ten aanzien van CF-onderzoek in Nederland en een Invitational Conference georganiseerd waar vrijwel alle onderzoeksleiders op CF-gebied in Nederland aan hebben deelgenomen. Hierdoor is een goed beeld ontstaan van de onderzoeksthema's, de infrastructuur en de ambities per CF-centrum / onderzoeksinstituut. Tevens zijn de (potentiële) samenwerkingsgebieden tussen onderzoekers geïdentificeerd. In tabel 1 zijn per centrum c.q. afdeling de onderzoeksthema's weergegeven, waarop het betreffende centrum zich heeft geprofileerd, respectievelijk zich de komende jaren wil gaan of blijven profileren.

## Conclusie

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Niveau 4</b> | De werkgroep is van mening dat de te prioriteren onderzoeksthema's aansluiten bij de onderzoekslijnen van de diverse onderzoeksgroepen in Nederland. |
|-----------------|--|

### Voorkeur van de patiënten

Bij de prioritering van onderzoek naar chronische aandoeningen is het perspectief van mensen met CF en/of ouders van kinderen met CF van groot belang. De NCFS heeft in 2007 een peiling uitgevoerd onder de aangeslotenen met de vraag welke thema's prioriteit moeten krijgen bij het verstrekken van subsidies ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek. Een klankbordgroep onderzoek heeft uit 25 voorgestelde mogelijke onderzoeksonderwerpen en nog toegevoegde suggesties een eerste selectie van 9 voorkeursoronderwerpen aangebracht. Vervolgens zijn alle mensen met CF en/of ouders in de gelegenheid gesteld om via de NCFS-website hun voorkeur uit te spreken.

In volgorde van frequentie werden in deze peiling de volgende thema's aangeduid:

1. Het vaststellen en behandelen van het ontstekingsproces in de luchtwegen
2. Ontstaan van CF en behandeling van de oorzaak van CF
3. Het vaststellen en behandelen van luchtweginfecties
4. Onderzoek naar het psychisch en sociaal functioneren
5. Onderzoek naar het effect van segregatiemaatregelen
6. Werking van de lever en galstofwisseling
7. Behandeling van diabetes bij CF
8. Verbeteren van de voedingstoestand
9. Behandeling van KNO-problemen

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Niveau 4</b> | De werkgroep is van mening dat de te prioriteren onderzoeksthema's aansluiten bij de top zes van voorkeuren van mensen met CF en/of ouders van kinderen met CF, zoals in 2007 is geïnventariseerd door de NCFS |
|-----------------|--|

### Aanbeveling

Het is aan te bevelen om bij het financieren van onderzoek naar CF rekening te houden met wetenschappelijke lacunes en relevanties alsmede met de mogelijkheden van het onderzoeksveld en wens van de patiënt. Daaruit voortvloeiend dienen de volgende onderzoeksthema's te worden geprioriteerd:

1. Behandeling en monitoring van infecties en ontsteking van de bovenste en onderste luchtwegen
2. Voorspellende factoren met betrekking tot overleving, ziektebeloop en belastbaarheid
3. Diagnostiek en behandeling van gastro-intestinale complicaties, met name van DIOS en CF-gerelateerde leverziekte
4. Psychosociale factoren rondom CF, met name naar de rol van voorlichting en educatie van patiënten en naar de organisatie van levensloopgeneeskunde

**Tabel 6. Onderzoeksthema's, ambities en samenwerking vanuit perspectief onderzoekers**

| <b>CF-centrum / afdeling</b>   | <b>Onderzoeksthema's 2001-2006</b>   | <b>Ambitie thema's 2007-2010</b>  | <b>(Gewenste) Samenwerking</b>                                 |
|--------------------------------|--|---|--|
| CF-centrum Den Haag            | - Poederinhalatie antibiotica<br>- Diabetes  | - Continueren<br>- Continueren<br>- Voeding en infectie                         | - Groningen<br>- Utrecht<br>- (Maastricht)                     |
| CF-centrum Groningen           | - Poederinhalatie antibiotica<br>- Galzout-en vetmetabolisme<br>- Kwaliteit van leven                      | - Continueren<br>- Continueren<br>- Stoppen                                     | - Den Haag<br>- Biochemie Rotterdam                            |
| CF-centrum Maastricht          | - Maag en darmfunctie<br>- Inflammatiemarkers in uitademingslucht  | Voeding, infectie en inflammatie  | - (Den Haag)   |
| CF-centrum Noordwest Nederland | Screening  | Geen eigen thema  | Aansluiten bij landelijk onderzoek                             |
| CF-centrum Oost Nederland      | Geen specifiek thema   | - Inspanning  | Aansluiten bij landelijk onderzoek                             |
| CF-centrum Rotterdam           | - Long-structuur en functie<br>- Darmfunctie   | - Continueren<br>- Stoppen  | Internationaal   |
| CF-centrum Utrecht             | - Infectie en immuniteit<br>- genotype en fenotype<br>- Voeding en inspanning<br><br>- Kwaliteit van leven | - Continueren<br>- Continueren<br>- Inspanning<br>Continueren<br>- Seksualiteit | Noordwest,<br>Den Haag,<br>Cell. Eiwitchemie Utrecht           |
| Celbiologie Rotterdam          | - Gentherapie  | - Continueren   | CF-centrum Rotterdam<br>Internationaal                         |
| Biochemie Rotterdam            | - CFTR-functie<br><br>- Galzout-en vetmetabolisme  | - CFTR-functie en repair<br><br>- Continueren                                   | CF-centrum Rotterdam<br>Cell. Eiwitchemie Utrecht<br>Groningen |
| Cellulaire Eiwitchemie Utrecht | - CFTR-functie   | - Continueren<br>- CFTR en genotype   | Biochemie Rotterdam<br>CF-centrum Utrecht                      |

## BIJLAGE 2. OVERZICHT UITGANGSVRAGEN

### Hoofdstuk 2. Screening en diagnostiek

- 2.1 Leidt neonatale screening op CF tot vermindering van de ziektelast en verhoging van de levensverwachting?
- 2.2 Welke neonatale screeningsmethode is het meest geschikt om de diagnose CF te stellen c.q. uit te sluiten?
- 2.3 Welke klinische verschijnselen moeten doen denken aan de diagnose CF?
- 2.4 Wat is de meest geschikte diagnostische methode bij een patiënt met klinische verdenking van CF?
- 2.5 Wat zijn de consequenties van genotypering van een patiënt met CF voor prognose en behandeling?

### Hoofdstuk 3. Tractus respiratorius

- 3.1. Wat is de beste medicamenteuze therapie bij chronische rinosinusitis / polyposis nasi?
- 3.2. Wat zijn de indicaties voor chirurgische interventie bij chronische rinosinusitis/ polyposis nasi
- 3.3. Hoe wordt identificatie en isolatie van de infectie met *Burkholderia cepacia* complex gesteld?
- 3.4 Wat is de beste behandeling ter primaire profylaxe van infecties?
- 3.5 Wat is de behandeling bij een aangetoonde eerste infectie met *Pseudomonas aeruginosa* (eradicatortherapie)?
- 3.6 Wat is de beste onderhoudstherapie bij chronisch geïnfecteerde patiënten?
- 3.7 Wat is de beste therapie bij infectieuze exacerbatie van pulmonale klachten
- 3.8 Welke vaccinaties zijn bij patiënten met CF geïndiceerd?
- 3.9 Wat zijn de diagnostische criteria voor Allergische Bronchopulmonale Aspergillosis (ABPA) bij CF-patiënten?
- 3.10 Wat is de meeste effectieve therapie om Allergische Bronchopulmonale Aspergillosis (ABPA) te behandelen bij CF-patiënten?
- 3.11 Wanneer is anti-inflammatoire therapie geïndiceerd bij patiënten met CF?
- 3.12 Welke objectieve parameters voorspellen het best de actuele belastbaarheid en de prognose van patiënten met CF?
- 3.13 Wanneer komt een CF-patiënt in aanmerking voor longtransplantatie?
- 3.14 Wat zijn de indicaties voor fysiotherapeutische ondersteuning ter bevordering van sputumexpectoratie?
- 3.15 Wat is de meest effectieve vorm van fysiotherapeutische ondersteuning ter bevordering van sputumexpectoratie?
- 3.16 Wanneer kiest men voor mucolytische therapie en welke vorm van mucolytische therapie is het meest efficiënt?
- 3.17 Wat zijn indicaties voor non-invasieve beademing bij patiënten met cystic fibrosis?
- 3.19 Wat zijn indicaties voor invasieve beademing bij patiënten met cystic fibrosis?
- 3.20 Welke maatregelen zijn geïndiceerd voor adequate infectiepreventie?
- 3.21 Hoe wordt de pulmonale conditie vastgesteld en gecontroleerd bij CF-patiënten?



## **Hoofdstuk 4. Tractus Digestivus**

- 4.1 Hoe wordt de voedingstoestand vastgesteld en gecontroleerd bij CF-patiënten?
- 4.2 Is de voedingstoestand van voorspellende waarde voor de prognose van CF?
- 4.3 Wat is de invloed van exocriene pancreasinsufficiëntie op de voedingstoestand van CF-patiënten?
- 4.4 Hoe kan het effect van enzymsuppletie therapie worden gemeten?
- 4.5 Hoe wordt de dosering pancreasenzymen vastgesteld bij de behandeling van exocriene pancreasinsufficiëntie?
- 4.6 Welke factoren spelen een rol in de energiebehoefte?
- 4.7 Wat is het effect van voedingsinterventie op de voedingstoestand?
- 4.8 Wat is de rol van maagzuurremmende medicatie in de behandeling van aan cystic fibrosis gerelateerde intestinale vetmalabsorptie?
- 4.9 Waaruit dient de diagnostiek en behandeling te bestaan bij een pasgeborene met meconiumileus?
- 4.10 Waaruit dient de diagnostiek en behandeling te bestaan bij een patiënt met CF en een distaal intestinaal obstructiesyndroom?
- 4.11 Hoe moet CF gerelateerde leverziekte gediagnosticeerd worden?
- 4.12 Waaruit dient de diagnostiek en behandeling van portale hypertensie bij een patiënt met CF te bestaan?
- 4.13 Wat is de indicatie voor en effectiviteit van behandeling met ursodeoxycholzuur bij patiënten met CF-gerelateerde leverziekte?
- 4.14 Heeft pre-emptieve levertransplantatie bij CF-gerelateerde leverziekte een betere lange-termijn prognose dan levertransplantatie op basis van eindstadium leverziekte?

## **Hoofdstuk 5. Late complicaties**

- 5.1 Met behulp van welke test en vanaf welke leeftijd en hoe vaak dienen CF-patiënten bij voorkeur gescreend te worden op CF-gerelateerde diabetes mellitus?
- 5.2 Wat is de optimale behandeling van CF-gerelateerde diabetes mellitus (CFRD)?
- 5.3 Welke therapeutische mogelijkheden staan ter beschikking ter bevordering van de fertiliteit van CF-patiënten?
- 5.4 Wat is de invloed van een zwangerschap en het hebben van kinderen op het beloop van CF?
- 5.5 Wat is de invloed van CF op de zwangerschap(suitkomst)?
- 5.6 Wat is de plaats van training van het inspanningsvermogen en spierkrachttraining in de behandeling van CF-patiënten?
- 5.7 Welke bestaande trainingsvormen genieten de voorkeur bij training van het inspanningsvermogen en spierkracht bij CF-patiënten?
- 5.8 Welke indicatoren kunnen worden gebruikt om inspanningstolerantie en spierfunctie te evaueren?
- 5.9 Welke factoren zijn geassocieerd met een veranderde botopbouw en/of afgenomen botmineraaldichtheid bij CF-patiënten?
- 5.10 Hoe toon je afgenomen botmineraaldichtheid aan bij CF-patiënten?
- 5.11 Wat is de beste preventie en behandeling van botmineraaldichtheidsverlies bij kinderen en volwassenen met CF?

- 5.12 Wat zijn de risicofactoren op het ontwikkelen van urine-incontinentie bij CF-patiënten en wat is de prevalentie?
- 5.13 Welke therapie is het meest efficiënt ter preventie en ter behandeling van urine-incontinentie bij patiënten met CF?
- 5.14 Bestaat er een relatie tussen CF en het krijgen van een depressie?

### **Hoofdstuk 6. Psychosociale aspecten**

- 6.1 CF met weinig ziektelast: hoe dient voorlichting en educatie geboden te worden?
- 6.2 Waaruit dient de diagnostiek ten aanzien van therapietrouw bij CF-patiënten te bestaan?
- 6.3 Waaruit dient de behandeling ter bevordering van therapietrouw bij patiënten met CF te bestaan?
- 6.4 Carrièreperspectief en CF: hoe kunnen belemmeringen en kansen zo effectief mogelijk in kaart worden gebracht?
- 6.5 Hoe de thuisbehandeling te organiseren, rekening houdend met de belastbaarheid van de patiënt en zijn omgeving?
- 6.6 Transitie: hoe kan de overgang van zorg van het CF-team voor kinderen naar dat voor volwassenen het beste worden vormgegeven?
- 6.7 Wat is de psychosociale impact voor patiënten, hun ouders of partners, van de onlangs ingevoerde segregatiemaatregelen?

### **Hoofdstuk 8. Implementatie van de richtlijn en indicatoren**

- 8.1 Hoe kan de implementatie van deze richtlijn bevorderd worden?
- 8.2 Ontwikkeling indicatoren CF



### BIJLAGE 3. LIJST MET AFKORTINGEN

|                  |  |
|------------------|--|
| ABPA             | Allergische Bronchopulmonale Aspergillosis                                       |
| ACBT             | Active Cycle of Breathing Techniques   |
| ACT              | Airway Clearance Therapy   |
| AD               | Autogene Drainage  |
| ADL              | Algemeen dagelijks leven   |
| ADP              | Air displacement pletysmography  |
| ALAT             | Alanine-amino-transferase  |
| ASAT             | Asparaat-amino-transferase   |
| BAL              | Broncho alveolaire lavage  |
| BCM              | Body Cell Mass (Celmassa)  |
| BIA              | Bio-electrische impedantie   |
| BIS              | Bio-electrische impedantie   |
| BMD              | Botmineraaldichtheid   |
| BMI              | Body mass index  |
| CBAVD            | Congenitale bilaterale afwezigheid van het vas deferens                          |
| CCPT             | Conventional Chest Physiotherapy   |
| CF               | Cystic Fibrosis  |
| CFLD             | Cystic fibrosis related liver disease (Cystic fibrosis gerelateerde leverziekte) |
| CFRD             | Cystic fibrosis gerelateerde diabetes mellitus                                   |
| CFTR             | Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator                              |
| CGM              | Continue Glucose Monitor   |
| CHHV             | Continue veno-veneuze hemofiltratie  |
| CLD              | Chronische leverziekten  |
| CRP              | C-reactief proteïne  |
| CRS              | Chronische rinosinusitis   |
| D <sub>2</sub> O | Dubbel labeled water   |
| DBC              | Diagnose behandel combinatie   |
| DEXA             | Dual-energy X-Ray Absorptiometry   |
| DIOS             | Distaal Intestinaal Obstructiesyndroom   |
| DIT              | Diet induced thermogenesis   |
| DLW              | Double labeled water   |
| DM               | Diabetes mellitus  |
| DPPV             | Dipeptidylpeptidase  |
| ECPA             | Energy cost for physical activity  |
| ESS              | Endoscopische sinuschirurgie   |

|             |  |
|-------------|--|
| FB          | Vetbalans  |
| FEF 25-75%  | Forced expiratory Flow between 25 and 75% of vital capacity                    |
| FeNO        | Nitrous oxide fraction in exhaled air  |
| FESS        | Functionele endoscopische sinuschirurgie                                       |
| FET         | Forced Expiration Technique  |
| FEV1        | Forced expiratory volume in 1 seconde  |
| FEV1 % pred | Forced expiratory volume in 1 seconde als percentage van voorspeld (predicted) |
| FFM         | Fat free mass  |
| FiO2        | Oxygen fraction in inspired air  |
| FSH         | Folikel stimulerend hormoon  |
| FVC         | Forced vital capacity  |
| GGT         | Gamma glutamyltranspeptidase   |
| HAV         | Vaccinatie tegen hepatitis A   |
| HBV         | Vaccinatie tegen hepatitis B   |
| HFCC        | High Frequency Chest Compression   |
| Hfmax       | Maximale hartfrequentie  |
| HRCT        | High resolution CT scan  |
| HRR         | Heart rate reserve   |
| HS          | Hyperton zout  |
| HVPG        | Hepato-venous pressure gradient  |
| ICM         | Intestinal current measurements  |
| ICS         | Inhalatie corticosteroïd   |
| ICSI        | Intra cytoplasmatische sperma-injectie   |
| IPV         | Intra-pulmonary Percussive Ventilation   |
| IRT         | Immunoreactief trypsinogeen  |
| IS          | Isotoon zout   |
| ISMN        | Isosorbide-5mononitraat  |
| IUI         | Intra-uteriene inseminatie   |
| IV          | Intraveneus  |
| IVAT        | Intraveneuze antibiotica therapie  |
| IVF         | In vitro fertilisatie  |
| LF          | Long functie   |
| LH          | Luteiniserend hormoon  |
| LTX         | Longtransplantatie   |
| MAO         | Middenarmomtrek  |
| MEF25/MEF50 | Maximale Expiratoire Flow op 25 danwel 50% van de FVC                          |
| MESA        | Microscopische epididymale sperma aspiratie                                    |
| MMPT        | Mitochondriale membraan permeabiliteits transitie                              |

|                    |   |
|--------------------|---|
| MP                 | Mechanische Percussie   |
| MRSA               | Meticilline Resistente Staphylococcus aureus  |
| MST                | Modified shuttle test   |
| NBS                | Neonatale screening   |
| NCFS               | Nederlandse Cystic Fibrose Stichting  |
| NP                 | Nasale polyposis  |
| NPD                | Nasal potential difference  |
| NPPV               | Non-invasieve beademing   |
| NSAID              | Non-steroïd anti-inflammatoire drugs  |
| OGTT               | glucosetolerantieglucosetolerantietestOrale<br>glucosetolerantietest                  |
| PaCO <sub>2</sub>  | Arterieel gemeten kooldioxide spanning  |
| PAEE               | Physical activity energy expenditure (energieverbruik bij<br>lichamelijke inspanning) |
| PAGO               | Periodiek bedrijfsgeneeskundig onderzoek  |
| PAL                | Physical Activity Level   |
| PaO <sub>2</sub> % | Arterieel gemeten zuurstofspanning  |
| PAP                | Pancreatitis geassocieerd proteïne  |
| PBC                | Primaire biliare cirrose  |
| PEG                | Polyethylene Glycol oplossing (PEG)   |
| PEP                | Positive Expiratory Pressure  |
| PESA               | Percutane epididymale sperma aspiratie  |
| PFMT               | Pelvic Floor Muscle Therapy   |
| PHTN               | Portale hypertensie   |
| PI                 | Pancreasinsufficient  |
| PS                 | Pancreassufficient  |
| PSC                | Primaire scleroserende cholangitis  |
| PV                 | Portal vein   |
| QCT                | Quantitative Computed Tomography  |
| QoL                | Quality of Life   |
| RCT                | Randomized controlled trial   |
| REE                | Resting energy expenditure (rustmetabolisme)  |
| RSV                | Respiratory syncytial virus   |
| RV/TLC             | Residuaal volume als fractie van de vitale capaciteit                                 |
| SaO <sub>2</sub>   | Arterieel gemeten zuurstofsaturatie   |
| SDS                | Standaarddeviatie scores  |
| SWT                | Shuttle walking test  |
| TBK                | Totaal lichaamskalium   |
| TEE                | Total energy expenditure (totale dagelijkse energiebehoefte)                          |

|                     |  |
|---------------------|--|
| TG                  | Trainingsgroep   |
| TIPS                | Transjugulaire intrahepatische porto-systemische shunt |
| TOBEC               | Total body electrical conductivity                     |
| UDCA                | Ursodeoxylcholzuur                                     |
| UI                  | Urine-incontinentie                                    |
| VC                  | Vitale capaciteit                                      |
| VE                  | Expirator volume                                       |
| Ve max              | Maximaal expiratoir volume                             |
| VM                  | Vetmassa   |
| VO <sub>2</sub>     | Zuurstofopname   |
| VO <sub>2</sub> max | Maximale zuurstofopname                                |
| VVM                 | Vetvrije massa   |
| VZ                  | Vaccinatie tegen varicella                             |
| WCT                 | Wisconsin NBS trial                                    |
| WIA                 | Wet inkomen naar arbeidsvermogen                       |
| Wmax                | Maximale vermogen                                      |





