

Symposium Van hielprik tot donorlong 2006

Mensen met Cystic Fibrosis worden steeds ouder. Dat een kind met de ziekte de volwassen leeftijd bereikt, was vroeger een uitzondering, nu de regel. De gezondheidsproblematiek verschuift daardoor van de jonge naar de volwassen leeftijd en veel problemen worden daardoor complexer. Het jaarlijkse symposium *Van hielprik tot donorlong* stond daarom dit jaar in het teken van de vergrijzende populatie. Hoewel echte ouderdomskwalen zich nog niet aandienen, wordt de CF-arts van vandaag wel al geconfronteerd met vragen over kinderwens.

Zorg voor volwassenen met de CF, anders dan bij kinderen?

Dr. Harry Heijerman, longarts, Hagaziekenhuis Leyenburg, Den Haag

De gemiddelde leeftijd van de CF-patiënt stijgt. Op het moment is maar liefst 40 procent van de patiënten ouder dan 40 jaar. Dat is een bewerkelijke groep, want met het stijgen van de leeftijd neemt de kans op complicaties toe. Nu het steeds beter lukt de longfunctie te behouden, treden ook steeds meer andere complicaties op. Van de complicaties die worden behandeld, treedt ruim 60 procent op bij patiënten ouder dan 18 jaar, aldus Harry Heijerman, longarts in het Hagaziekenhuis in Den Haag. Het werk van de CF-arts wordt steeds gevarieerder, maar ook complexer.

Dat geldt niet in de laatste plaats voor het primaire behandeldoel: behoud van de longfunctie. Vanaf de leeftijd van 18 jaar stijgt de prevalentie van kolonisatie met *Pseudomonas aeruginosa* tot 80 procent en bij één op de vijf patiënten is de bacterie ongevoelig voor ciprofloxacin: het enige orale middel tegen *Pseudomonas*. Exacerbaties moeten dan ook veel vaker met intraveneuze middelen worden behandeld en vaak in het ziekenhuis. De longfunctie is bij de volwassen patiënten gemiddeld aanzienlijk slechter. Gegevens uit de CFF-registry laten zien dat van de patiënten in de leeftijd van één tot vier jaar slechts een kwart tenminste één exacerbatie per jaar doormaakt, terwijl het bij de volwassenen de helft is. Kinderen maken gemiddeld 0,6 exacerbaties per jaar door, volwassenen één.

Vooruitzien blijft de beste benadering. Zo moet het verwerven van epidemische stammen zoveel mogelijk worden vermeden. Epidemische stammen zijn gemakkelijk overdraagbaar en vaker resistent tegen antibiotica. Patiënten met epidemische stammen zijn vaker en ernstiger ziek en tonen een sneller verlies van longfunctie. Een onderzoek van Al Aloul uit 2004 toonde een afname van de longfunctie van 0,4 procent per jaar bij patiënten die waren gekoloniseerd met een unieke stam tegen 4,8 procent per jaar bij patiënten met een epidemische stam. Het toepassen van optimale hygiëne is niet afdoende ter voorkoming van nieuwe infecties, volledige segregatie is dat wel, zo blijkt onder meer uit Deens onderzoek. Ook in Nederland wordt sinds kort een segregatiebeleid gevoerd en volgens Heijerman is het van groot belang dat ook volwassenen zich daaraan houden. Daarnaast moet middels opsporen en behandelen nog steeds actief worden gestreefd naar het voorkómen van *Pseudomonas* infecties.

Diabetes

Typische complicaties voor de lange termijn zijn diabetes en osteoporose. Gegevens van de CFF-registry laten zien dat in de leeftijdscategorie van 35 tot 44 jaar de prevalentie van

diabetes oploopt naar 25 procent, en de prevalentie van osteoporose - en overigens ook depressie - naar 10 procent. Diabetes is volgens Heijerman op de lange duur een onontkoombare complicatie van exocriene pancreasdisfunctie en slecht een fractie van de patiënten heeft géén exocriene pancreasdisfunctie.

De primaire oorzaak van diabetes bij CF is het tekortschieten van de aanmaak van insuline. Daarnaast kunnen patiënten in wisselende mate insulineresistentie hebben. Insulineresistentie kan het gevolg zijn van ontstekingen maar ook van gebruik van corticosteroiden.

Epidemiologische onderzoeken, waaronder die van de Europese databank, laten zien dat patiënten met diabetes een snellere achteruitgang tonen van de longfunctie. Dezelfde gegevens tonen aan dat patiënten in de jaren voorafgaand aan het manifest worden van de diabetes op alle fronten aan gezondheid inboeten. Ze verliezen sneller lichaamsgewicht en longfunctie dan patiënten met een ongestoorde glucoseregulatie. Het ontstaan van diabetes bij patiënten is een geleidelijk proces en het is dan ook belangrijk om patiënten regelmatig te screenen. In een fase waarin de bloedsuikerspiegels nog normaal zijn maar de glucosetolerantie al gestoord is, kan bijvoorbeeld het geven van corticosteroiden leiden tot manifest worden van de diabetes. Screenen dient te gebeuren op basis van een glucosetolerantietest en de behandeling van diabetes is met insuline, want het primaire probleem is immers een aanmaakstoornis.

Complicaties diabetes

Gezien de geringe levensverwachting die patiënten in het verleden hadden, werd zelden gedacht aan de complicaties van diabetes. Het goede en tevens slechte nieuws is dat ze die vandaag de dag wel degelijk krijgen: retinopathie, microalbuminurie, nefropathie en neuropathie; het hoort er allemaal bij. Een vergelijking van complicaties tussen patiënten met diabetes op basis van CF en diabetes type 1 liet zien dat retinopathie aanmerkelijk minder vaak voorkomt, nefropathie ruim even vaak en microalbuminurie veel vaker (zes keer zoveel). Volgens Heijerman is dit een gegeven om in de toekomst rekening mee te gaan houden; veel van de medicatie die patiënten met CF krijgen is nefrotoxisch.

Osteoporose

Ook osteoporose komt bij patiënten veel voor en leidt inderdaad tot fracturen. De kans op een botbreuk is voor gezonde jonge vrouwen 1,7% per jaar en voor vrouwen met CF 3,7% per jaar. Bij de mannen zijn de cijfers respectievelijk 2,8 en 8,5% jaar. Een belangrijke risicofactor voor osteoporose is inactiviteit en daarnaast ondervoeding, ernstige longziekte en gebruik van corticosteroiden. In een onderzoek naar de effecten van bisfosfonaten in combinatie met calcium, verricht bij 35 patiënten, werd een toename van de botmineraaldichtheid aangetoond. Voor de rest zijn er nog veel vragen: wat zijn redenen om de botdichtheid te gaan meten, hoe vaak moet je dat doen, wanneer is behandeling zinnig en/of noodzakelijk. Er valt nog heel wat te onderzoeken.

De niet ontdekte CF-patiënt

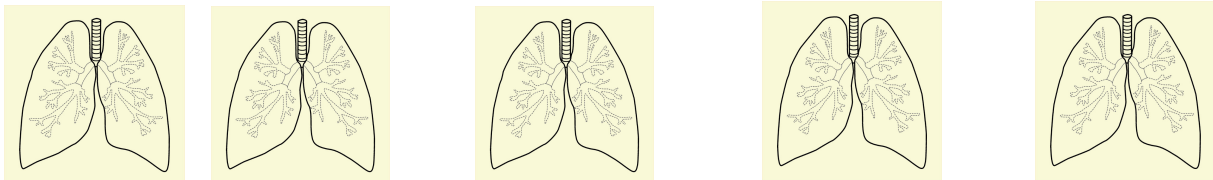
De laatste jaren worden ook steeds meer patiënten op latere leeftijd gediagnosticeerd. Uiteraard is de manifestatie dan milder. Pancreasinsufficiëntie komt voor bij slechts 12 procent van deze patiënten, tegenover 81 procent voor de patiënten bij wie de diagnose op kinderleeftijd is gesteld. Laat gediagnosticeerde patiënten komen bijna altijd met klachten van achteruitgang van de longfunctie, al is de longfunctie aanzienlijk beter dan bij patiënten met een vroege diagnose (FEV₁ gemiddeld 72 vs. 52 procent van voorspeld). Chronische infectie met *Pseudomonas* komt veel minder voor, evenals diabetes. Een dubbele delta F508 mutatie wordt bij deze patiënten nooit gevonden. Een veelvoorkomende variant is de A455E mutatie.

Ook in de eigen praktijk wordt Heijerman met zekere regelmaat geconfronteerd met patiënten die zijn verwezen door een collega longarts met de mededeling dat de patiënt Pseudomonas in de longen heeft, bronchiëctasieën maar een negatieve zweetest, en met het verzoek de patiënt in te stellen op inhalatieantibiotica. Waarschijnlijk toch meer patiënten met CF dan op het moment bekend is. Het probleem met deze mildere vormen is dat de zweetest je in de steek laat en ook genetisch onderzoek kan - als een beperkt aantal mutatieanalyses verricht - je dus op het verkeerde been zetten.

De zwangere CF-patiënt

Dat het de CF-patiënt het tegenwoordig relatief goed gaat, komt wellicht nog het best tot uiting in het toenemend aantal vragen over kinderen. Een antwoord op de vraag of het verstandig is zwanger te worden, is moeilijk te geven. Onderzoek naar 72 zwangerschappen bij 55 vrouwen met CF in Engeland tussen 1977 en 1996 laat zien dat bij patiënten in slechte conditie ($FEV_1 < 40\%$ / BMI 18,6) de kans op een levend geboren kind klein is (43%) en de kans op een á terme geboorte nog kleiner (33%). Bovendien is er een forse kans dat de moeder binnen vijf jaar komt overlijden. Bij vrouwen in betere conditie zijn uitkomsten beter. De vraag blijft echter waar de grens ligt en Heijerman wees ook op de betrekkelijkheid van deze cijfers. Het lijkt vrij nauwkeurig, maar waarschijnlijk is hier sprake van positieve vertekening. Het gaat ongetwijfeld om patiënten die tevoren uitvoerig hebben overlegd met hun artsen. Je kunt de longfunctie en gewicht dus niet standaard koppelen aan een bepaalde kans op een succesvolle zwangerschap.

De steeds gecompliceerder wordende problematiek bij volwassen patiënten vraagt volgens Heijermans om artsen die in vele specialismen thuis zijn en daarmee groeit behoefte groeit aan een specifieke opleiding tot CF-arts. De Europese CF-verenigingen zullen zich de komende jaren in toenemende gaan bezighouden met de opleiding daarvan.



Op weg naar een nieuwe richtlijn diagnostiek en behandeling van CF

Teus van Barneveld, epidemioloog, Kwaliteitsinstituut Gezondheidszorg, Utrecht

Medisch handelen wordt steeds meer vastgelegd in richtlijnen en protocollen. De huidige CBO-consensus Cystic Fibrosis dateert van 1998 en is hard aan vervanging toe. Onder voorzitterschap van dr. Cor van der Ent wordt momenteel gewerkt aan de opzet van een nieuwe richtlijn Diagnostiek en behandeling van CF. Volgens Teus van Barneveld, epidemioloog en programmaleider richtlijnen, audit en visitatie van het CBO, zal de wetenschappelijke onderbouwing van de nieuwe richtlijn veel degelijker zijn en zal de betekenis ervan sterk toenemen.

De technische mogelijkheden in de zorg zijn de laatste jaren flink toegenomen, maar het vertrouwen in zorg neemt af. Sommige kranten schetsen graag het beeld van een 'zootje in zorg'. Beoordeling van de kwaliteit van zorg is moeilijk, maar er wordt wel steeds meer om gevraagd. Volgens Teus van Barneveld is dat terecht. Niet alleen om het vertrouwen van

Wakker Nederland terug te winnen, maar vooral omdat meten en normeren het fundament leggen voor verbetering.

Kwaliteitsmodellen

De totale kwaliteit van zorg wordt bepaald door vele aspecten, waaronder de professionele kwaliteit, de kwaliteit van de organisatie en de relationele kwaliteit (hoe er met mensen wordt omgegaan). De eisen die aan de zorg worden gesteld, zijn divers en soms tegengesteld: het moet veilig zijn, effectief, efficiënt, tijdig, voor ieder gelijk maar ook specifiek op de patiënt gericht. Bij de beoordeling van kwaliteit wordt uitgegaan van twee verschillende modellen. Het goed-slecht model stelt een minimumnorm en alles wat die norm niet haalt is slecht. Het goed-beter model gaat ervan uit dat steeds verbetering mogelijk is. In principe spreekt het laatste model de meeste mensen aan, maar toch is de praktijk doorgaans gericht op het eerste model. Volgens Van Barneveld past het eerste model vooral bij de benadering van de inspectie, het tweede bij de benadering van professionals.

Hoeksteen kwaliteitsbeleid

Voor verbetering van de zorg is meten essentieel. Meten stimuleert verbetering en het doen van technische innovaties. Wordt er gemeten, dan moet er worden vergeleken met een norm. Wordt de norm eenmaal gehaald, dan wordt hij ook voorbijgestreefd en weer aangepast, wat leidt tot een opgaande spiraal. Wanneer meer verantwoording wordt afgelegd over de processen en resultaten kunnen we er volgens Van Barneveld vanuit gaan dat niet alleen de kwaliteit van de zorg vooruitgaat, maar dat ook het vertrouwen erin zal toenemen. Richtlijnen staan in een dergelijk mechanisme centraal. De richtlijn beschrijft immers de 'state of the art'. Vanuit de richtlijn kunnen protocollen voor het praktische beleid worden ontwikkeld en prestatie-indicatoren worden opgesteld waarmee de implementatie kan worden beoordeeld. De richtlijn is dus de hoeksteen van het geïntrigeerd kwaliteitsbeleid en er kan nog meer aan worden opgehangen, zoals de invulling van DBC's, patiëntenvoorlichting en de organisatie van de zorg.

Het opstellen van een medische richtlijn kost ongeveer twee jaar en gaat in vijf fasen. In de voorbereidingsfase, die meestal zo'n drie maanden duurt, moet een commissie worden samengesteld en worden de uitgangsvragen bedacht. In de tweede fase - de ontwerpfasen - wordt het meeste praktische werk verricht. De wetenschappelijke literatuur wordt uitgezocht, en de onderzoeksresultaten worden gewogen. Op grond hiervan worden aanbevelingen opgesteld. In de derde fase wordt de richtlijn voor commentaar aan de beroepsverenigingen gestuurd, waarbij iedereen drie maanden de tijd krijgt om te reageren. Nadat het commentaar is verwerkt, wordt van alles in het werk gesteld om richtlijn te implementeren. In de vijfde fase, de evaluatiefase, wordt vervolgens beoordeeld of de richtlijn praktisch bruikbaar is en inderdaad wordt nageleefd.

Het bijstellen van richtlijnen moet eigenlijk een continu proces zijn. Richtlijnen die betrekking hebben op terreinen waar de ontwikkelingen snel gaan en de belangen groot zijn, bijvoorbeeld borstkanker en aids, worden al jaarlijks bijgesteld. De bedoeling is om dat met steeds meer richtlijnen te gaan doen.

Evidence & praktijk

Richtlijnen zijn evidence based en ook dat begrip is steeds verder uitgekristalliseerd. Bij het beoordelen van literatuur gaat men als volgt te werk: alle publicaties krijgen een hiërarchische beoordeling. Systematisch overzichtsartikelen en meta-analyses van meerdere studies krijgen de hoogste waardering. Een trap lager staan de randomized controlled trials. Deze worden gevolgd door cohortstudies en case-controle studies; vervolgens komen de niet

gecontroleerde onderzoeken en uiteindelijk de meningen van deskundigen. Bestuderen en wegen van uitkomsten van onderzoek leidt uiteindelijk tot conclusies met een oordeel over de mate van bewijskracht. Deze conclusies moeten worden gerelateerd aan de klinische relevantie, de voorkeur van de patiënt en factoren als kosteneffectiviteit, juridische consequenties, beschikbaarheid van voorzieningen en organisatie van de zorg, waarna men uiteindelijk tot praktische aanbevelingen komt.

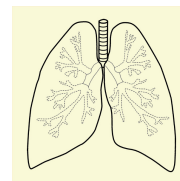
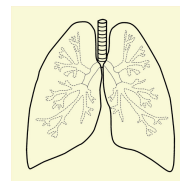
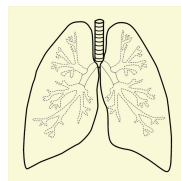
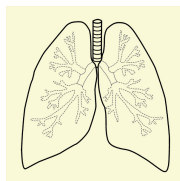
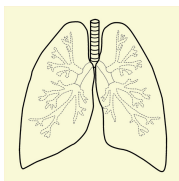
In Evidence based richtlijnen wordt het patiëntenperspectief dus meegenomen en wordt ook rekening gehouden met het feit dat er soms iets moet worden gedaan, waarvan de formele onderbouwing mager is. Van Barneveld verwees hierbij naar de publicatie van Smith en Pell¹, waarin werd vastgesteld dat de effectiviteit van het gebruik van een parachute ter voorkoming van ernstig letsel en overlijden bij het springen uit een vliegtuig niet is vastgesteld middels randomized controlled trials. 'Evidence' slaat op het totaal aan beschikbare gegevens, aldus van Barneveld; het is niet zo dat alleen behandelingen worden geadviseerd waarvan de werkzaamheid formeel is aangetoond.

Ondanks alle nuancerings binnen een richtlijn, blijft een richtlijn een verzameling aanbevelingen waar men zonnodig van af mag en moet wijken. Recentelijk is een tuchtzaak beschreven rond een verloskundige die zich correct had gehouden aan de richtlijnen met als resultaat dat het kind was overleden. Ze werd echter veroordeeld wegens het ernstig verkeerd inschatten van de klinische situatie.

Richtlijnen zijn eigendom van de beroepsverenigingen, ze maken deel uit van de professionele standaard en vormen de basis voor afspraken tussen zorgverzekeraars en zorgaanbieders. De ontwikkeling van richtlijnen gebeurt onafhankelijk van belanghebbenden, zoals de farmaceutische industrie, de overheid en zorgverzekeraars.

De nieuwe richtlijn CF dient ter vervanging van de oude richtlijn uit 1998, die overigens onvoldoende is opgesteld via het evidence based systeem. Er worden 5 uitgangsvragen behandeld over screening en diagnostiek, 21 over de tractus respiratorius, 14 over de tractus digestivus, 6 over de psychosociale aspecten en 13 over late complicaties. Daarnaast zijn er hoofdstukken over zaken als de organisatie van de zorg, implementatie en aanbevelingen voor wetenschappelijk onderzoek. Parallel aan de ontwikkeling van richtlijnen worden ook prestatie-indicatoren opgesteld ten behoeve van visitatie. De richtlijnen zullen worden besproken met Zorgverzekeraars Nederland (ZN), en de zorgautoriteit. Verder word gestreefd naar het opstellen van een integrale DBC voor CF en er wordt gewerkt aan het opstellen van patiëntenvoorlichting op basis van de richtlijn.

1) Smith GC, Pell JP. Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: a systematic review of RCT's, BMJ 2003; 327: 1459-61



Preïmplantatie genetische diagnostiek

Joep Geraedts, Hoofd Klinische Genetica, AZM, Maastricht

Mensen met een sterk verhoogde kans op genetische aandoeningen kunnen de geboorte van een kind met een aangeboren aandoening voorkomen door bij een

zwangerschapsduur van 12 tot 16 weken prenatale diagnostiek te verrichten. Heeft het kind de aandoening, dan kan abortus worden verricht. Er zijn echter stellen die dit al meerdere malen hebben meegemaakt en er psychisch niet meer tegen kunnen. Daarnaast hebben sommige mensen er principiële bezwaren tegen. Voor hen is er een alternatief in de vorm van genetische preïmplantatiediagnostiek. Prof. dr. Joep Geraedts, hoofd van de afdeling klinische genetica van het Academisch ziekenhuis Maastricht, gaf uitleg over werking en resultaten.

De behandeling is op zich geen kleinigheid: er wordt een in vitro fertilisatie (IVF) behandeling toegepast, waarbij het te implanteren embryo van tevoren genetisch wordt onderzocht. Dit betekent onder meer dat de rijping van eicellen wordt gestimuleerd met follikelstimulerend hormoon (FSH) en de spontane eisprong wordt geremd met Gonadotrofine Releasing Hormoon analogen. Op de 14^{de} dag worden eicellen gepuncteerd en bevrucht. Hierna komt de ontwikkeling van het embryo op gang. Op de 17^{de} dag bestaat het embryo in principe uit acht cellen. Hiervan wordt er één (soms twee) verwijderd en genetisch onderzocht. De bevruchting wordt niet gedaan via de normale IVF - waarbij de eicel wordt blootgesteld aan zaadcellen - maar met intracytoplasmatische zaadcel injectie (ICSI). Deze techniek waarbij één zaadcel in een de eicel wordt geïnjecteerd wordt bij vruchtbaarheidsbehandelingen toegepast wanneer het probleem ligt bij de kwaliteit van het sperma. Bij preïmplantatiediagnostiek wordt dit gedaan om te voorkomen dat het te onderzoeken embryo omgeven is met de zaadcellen die het niet zijn geworden maar waarvan het DNA wel kan worden meegenomen met de gebiopteerde embryocel. Het gevonden DNA wordt vervolgens voor onderzoek vermenigvuldigd met de polymerasekettingreactie. Het aanprikken, de polymerasekettingreactie, het onderzoek van het DNA en het terugplaatsen van het embryo moeten bij voorkeur binnen 24 uur plaatsvinden.

Met de gehanteerde techniek worden doorgaans meerdere embryo's geproduceerd waar meestal wel enkele 'gezonde' tussen zitten. De techniek levert een probleem op bij mozaïcisme: het naast elkaar voorkomen van genetisch verschillende cellen. Dit komt voor bij sommige chromosomale afwijkingen, maar speelt bij CF geen rol van betekenis. Mutaties zoals de Delta 508 zijn in principe vrij gemakkelijk te herkennen, maar om meerdere mutaties tegelijk te kunnen opsporen is gekozen voor het controleren op markers aan weerszijden van het gen, waarmee het wildtype kan worden herkend, zodat duidelijk wordt of het embryo één, twee, of nul keer het wildtype heeft. Voordeel van deze methode is bovendien dat de homogeniteit van het DNA kan worden gecontroleerd.

Verbeterde techniek

Van 1995 tot 2005 zijn in het Academisch Ziekenhuis Maastricht 911 paren verwezen met 916 indicaties. Negentien procent had te maken autosomaal recessief overervende aandoeningen en daarbij ging het in ruim een derde van de gevallen om CF. Van deze patiënten zijn er slechts 158 behandeld. In het verleden waren de mogelijkheden beperkter, maar tegenwoordig wordt ongeveer de helft van de verwezen paren behandeld. In totaal zijn 343 cycli behandeld: gemiddeld twee per stel. Bij deze 343 cycli is in een kwart van de gevallen géén punctie verricht, in 19 procent was er geen goed embryo en weden veel patiënten niet zwanger. Uiteindelijk is in totaal 28 procent van de patiënten zwanger geworden en de kans per cyclus was 17 procent.

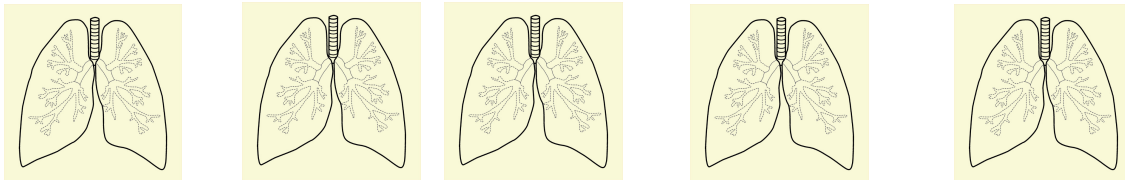
Hoewel het uiteindelijke percentage zwangerschappen dus niet hoog is, was de techniek op zich wel efficiënt. Uit de 249 cycli die eicellen opleverden ontstonden 238 embryo's; hierbij werd in 227 gevallen een diagnose gesteld. Voor zover bekend zijn geen onjuiste diagnoses gesteld. De patiënten zijn afkomstig uit het hele land, met een lichte voorkeur voor het zuiden.

In totaal zijn 17 stellen met een verhoogd risico op het krijgen van CF behandeld met 50 behandelingscycli. Dit resulteerde in 37 eicelpuncties, 35 embryotransfers, vijf doorgaande zwangerschappen en uiteindelijk vijf kinderen.

Hoog opleidingsniveau

Onlangs is onder 190 stellen die een eerste bezoek brachten aan de afdeling klinische genetica van het AZM een onderzoek verricht naar de psychosociale aspecten van deze behandeling. Vraagstellingen waren wat mensen ertoe brengt te kiezen voor PGD, hoe de kwaliteit van de voorlichting is, en welke factoren van invloed zijn heeft op het maken van een afweging. Patiënten met een hoog opleidingsniveau bleken oververtegenwoordigd. Het hoofdmotief was om samen kinderen te krijgen (alternatieven zijn afzien van kinderen, adoptie, of gebruikmaken van de donorsperma of eiceldonatie, wat overigens steeds moeilijker wordt in ons land). Van een hoge tijdsdruk was sprake bij minder dan een kwart van de stellen, iets wat Geraedts in zekere zin verraste omdat vooral mensen met een hoog opleidingsniveau nogal eens de neiging hebben de kindervens uit te stellen. Honderddertig van de 190 stellen had al eerder zwangerschappen doorgemaakt en in de meerderheid van de gevallen waren daar complicaties bij ontstaan zoals miskramen en zwangerschapsafbrekingen; 77 stellen hadden al kinderen en 47 hadden één of meer aangedane kinderen. De meeste hadden zelf gehoord over PGD, of waren via een genetisch centrum geïntroduceerd. Niemand was via de huisarts gekomen. Opvallend was dat vrouwen veel vaker over de behandeling praten met anderen dan mannen, waarmee volgens Geraedts het vooroordeel dat vrouwen meer kletsen dan mannen objectief was bevestigd.

Na een eerste oriënterend gesprek begon ongeveer de helft van de patiënten aan de behandeling. Bij meer dan één zwangerschapsonderbreking was men eerder geneigd te beginnen. Verder bleek dat als een vrouw er meer voor voelt dan de man dat het doorgaans wel gebeurt, terwijl het omgekeerde niet het geval is. Over het algemeen waren stellen zeer tevreden over de informatie en de aandacht die ze kregen.



Longtransplantatie bij CF.

Hoe krijg je de hoogste opbrengst bij schaarste in de markt?

Dr. Ed van de Graaf, longarts, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht

Sinds 2001 vormen het UMC Utrecht en het Erasmus Medisch Centrum in Rotterdam een gezamenlijk tweede centrum voor longtransplantaties. Ondanks het feit dat hierdoor meer longtransplantaties worden verricht, is de wachtlijst in omvang toegenomen. De invoering van het hoge urgentie systeem heeft er wel toe geleid dat er minder patiënten op de wachtlijst komen te overlijden. Dr. Ed van de Graaf, longarts in het Universitair Medisch Centrum Utrecht, besprak de mogelijkheid om zo effectief mogelijk gebruik te maken van het aanbod van donororganen en de mogelijkheden om het aanbod te vergroten.

CF is samen met emfyseem een van de belangrijkste indicaties voor longtransplantatie. De toepassing is sterk beperkt door de beschikbaarheid van organen. Patiënten worden gescreend

en vervolgens aangemeld voor een centrale beoordeling. Wanneer een donororgaan beschikbaar komt, wordt gekeken wie de meest geschikte ontvanger is, en vervolgens vindt transplantatie plaats in het centrum waar de patiënt werd gescreend. In 2001 werden in Utrecht 17 patiënten gescreend, waarna dit aantal opliep tot 70 in 2005. Bij de indicatiestelling wordt onderscheid gemaakt tussen een enkelzijdige en een dubbelzijdige longtransplantatie. Enkelzijdige transplantaties zijn in principe alleen geschikt voor patiënten zonder infectieproblematiek, omdat anders de in situ blijvende long de getransplanteerde long infecteert. Bij enkelzijdige transplantaties gaat het vaak om patiënten met emfyseem en longfibrose, bij dubbelzijdige transplantaties is de indicatie vaak CF (34%). In Utrecht is CF de reden voor 29 procent van alle de indicatiestellingen voor longtransplantatie. De laatste jaren vindt een gestage uitbreiding plaats van het aantal longtransplantaties van 23 in 2001 tot meer dan vijftig in 2004 en 2005. Ruim de helft vindt plaats in Groningen (27 in 2005), Utrecht is tweede met 17 en in Rotterdam vonden zes transplantaties plaats. Dubbelzijdige transplantaties zijn veruit het meest gebruikelijk: in 2005 waren het er 24 in Groningen, 16 in Utrecht en drie in Rotterdam, dit in tegenstelling tot de Verenigde Staten waar de verhouding ongeveer half om half is. Zou men in Nederland de Amerikaanse verhouding aanhouden, dan zouden er ongeveer 20 transplantaties per jaar méér kunnen worden verricht. Voor patiënten met CF is dat geen optie, want bij deze aandoening zit men altijd vast aan een dubbelzijdige transplantatie. CF-patiënten zouden er dus alleen meer concurrentie door krijgen.

Hoge urgentie

Sinds vijf jaar is het hoge urgentie criterium belangrijk geworden. In het verleden stierf 35 procent van de patiënten op de wachtlijst, met het urgentiesysteem is dat teruggebracht naar 15 procent. Patiënten met CF hebben van de verandering geprofiteerd; de ervaring was dat patiënten met emfyseem vaker de wachttijd overleefden dan patiënten met CF. Een belangrijk criterium voor het hoge urgentie systeem is dat de prognose moet worden geschat in weken. Dat lijkt moeilijk maar in de praktijk blijkt het redelijk te beoordelen of mensen nog drie maanden te leven hebben of langer. De patiënt moet verder permanent zijn opgenomen in het ziekenhuis, en langer dan zes weken op de wachtlijst staan; dit om te voorkomen dat mensen die een acute complicatie krijgen onmiddellijk worden getransplanteerd. Patiënten moeten jonger zijn dan 60 jaar.

De wachtlijst kent twee assen: enerzijds het nummer op de wachtlijst, anderzijds de grootte van de totale longcapaciteit. De longen van een man van 1,90 m passen immers niet in de thorax van een meisje van 1,60 m. Voor iedere bloedgroep geldt uiteraard een andere wachtlijst. Worden patiënten hoog urgent, dan verschuiven ze naar de eerste plaats op de wachtlijst.

Het hoge urgentie systeem heeft een duidelijke verschuiving gegeven in de toewijzing van transplantaten. In 2001 werden in Utrecht zeven transplantaties verricht, waarvan niet één met hoge urgentie; in 2005 waren het er 17 waarvan 11 met hoge urgentie (64%). Er dreigt dus een situatie waarin patiënten alleen nog in aanmerking voor transplantatie komen vanuit hoge urgentie. Van de 32 transplantaties die het afgelopen vijf jaar met hoge urgentie hebben plaatsgevonden, werden er elf uitgevoerd bij CF-patiënten, negen bij patiënten met longfibrose, sarcoïdose of sclerodermie en negen bij patiënten met emfyseem.

Resultaten & indicaties

Van de 22 patiënten die onder hoge urgentie zijn getransplanteerd, overleden er in het eerste jaar zes, waarvan twee perioperatief. Een patiënt met emfyseem bleek diverticulitis te hebben en overleed later aan een acute buik, een patiënt met CF en een actieve cepacia-infectie overleed na een dramatisch beloop met veel abscessen en andere ellende. Volgens Van der

Graaf was dit aanleiding om deze indicatie nog eens goed te heroverwegen. Een patiënt met longfibrose bleek tevens een carcinoom te hebben in de andere long en een patiënt met sarcoïdose overleed acuut aan een hartstilstand. Ten opzichten van de cijfers uit Groningen zijn de resultaten van Utrecht iets minder. Toch was Van der Graaf blij dat de sterfgevallen niet allemaal perioperatief plaatsvonden, maar dat vooral kennelijk de indicaties niet scherp genoeg waren gesteld. De eenjaarsoverleving van alle in Utrecht getransplanteerden is op het moment 43 van de 55 ofwel 78 procent, wat goed overeenkomt met internationale resultaten.

Vraag en aanbod

Het openen van een tweede centrum heeft tot meer transplantaties geleid maar het aanbod schept kennelijk de vraag. Op het moment staan er 123 mensen op de wachtlijst: ruim tweemaal zoveel als het jaarlijks verrichte aantal transplantaties. In de Verenigde Staten is dit overigens niet anders.

De mogelijkheden om vraag en aanbod beter op elkaar af te stemmen zijn volgens Van de Graaf beperkt. Instellen van een leeftijdsgrens is verboden en het uitsluiten van categorieën patiënten zoals rokers zal altijd tot felle discussies leiden. Kiest men de patiënten met de beste kansen, dan is nog niet gezegd dat je daarmee de meeste levensjaren wint. Ernstig zieke patiënten uitsluiten blijkt ook niet volledig rationeel. Van de Graaf heeft een patiënt die vier jaar geleden van de beademing af werd getransplanteerd en nu vader wordt.

Te overwegen valt om enkelzijdige transplantaties tot de norm te verheffen, tenzij er sprake is van contra-indicaties zoals recidiverende infecties of kans op hyperinflatie van de achterblijvende long. Hier tegen pleit dat ook bij patiënten met emfyseem de overleving na een dubbelzijdige transplantatie langer is dan een enkelzijdige transplantatie. Aan de andere kant is het de praktijk dat oudere patiënten vaak een enkelzijdige transplantatie krijgen, dus de vergelijking is ook niet helemaal eerlijk. Met enkelzijdige transplantaties kun je in principe met één donor twee patiënten helpen zodat de winst in overleving bijna verdubbelt. De vraag is dus of je optimaal patiënten wilt behandelen of zoveel mogelijk patiënten op de wachtlijst wilt helpen. Uiteraard moet het gelijktijdig doen van twee implantaties mogelijk zijn: de donor zou bijvoorbeeld in Zwolle moeten worden geopereerd waarna één long in Groningen wordt geïmplantéerd en één in Utrecht.

Meer donoren

Mogelijkheden voor uitbreiding van het aantal donoren zijn onder meer het implementeren van een 'geen bezwaar' -donorsysteem, dat het vorig jaar in Nederland niet heeft gehaald, maar dat wel wordt gehanteerd in Spanje, Oostenrijk en België. Vorig jaar is men in Groningen voor het eerst begonnen met het transplanteren van longen van 'non heart beating donors'. Hierbij worden maximaal 90 minuten na de hartstilstand drains in de thorax ingebracht waarmee de long snel wordt gekoeld. De preservatietijd bedraagt hiermee maximaal vier uur en de totale ischmietijd (tot het functioneren in de donor) 570 tot 680 minuten. De techniek kan worden ingezet bij patiënten die dood binnenkomen op de EHBO, bij mislukte reanimaties, bij patiënten waarbij binnenkort een hartstilstand te verwachten valt en bij patiënten die een neurologisch hoploze toestand op de IC liggen. In Spanje worden patiënten met een codicil die na een ongeluk dood worden binnengebracht direct geïntubeerd, tot de familie binnenkomt om toestemming te geven: qua emotionele belasting 'niet gering' aldus Van de Graaf.

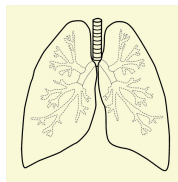
Levende donoren

Een nog ingrijpender procedure is de 'living lobar lung transplanation' waarbij twee gezonde donoren ieder één onderkwab inleveren. In de praktijk komt het er op neer dat beide ouders dit doen. Er zijn drie instituten waar het kan, in Californië, in Washington en in Japan. Aan de

universiteit van Zuid Californië hebben 128 transplantaties plaatsgevonden met 253 donoren. Tweehonderddrie donorprocedures verliepen ongecompliceerd en er waren 55 gecompliceerde procedures, waaronder het opofferen van de middenkwab, het implanteren van de middenkwab, de noodzaak tot het plaatsen van een pacemaker en diverse re-thoracotomieën. In het kader van een oncologische behandeling zou dit een acceptabele complicatiescore zijn, vond Van der Graaf, maar het gaat in dit geval van gezonde mensen die hun gezonde longen opofferen en de rest van hun leven met de gevolgen zitten. ‘Een marathon lopen zit er wel niet meer in’, veronderstelde hij tijdens de discussie, al dachten anderen daar anders over. Er was geen follow up: in de VS moet men dit soort controles en de bijkomende reiskosten zelf betalen.

Van de 123 ontvangers, waarvan 84% aan CF leed, hadden er vijf een re-transplantatie nodig. De overleving was na één jaar 70 procent, na drie jaar 54 procent, en na vijf jaar 45 procent. Lobaire transplantatie van levende donoren is een ingewikkelde procedure: je moet drie ingrepen tegelijk doen, en het uitprepareren van de kwab is bijzonder ingewikkeld. Het screenen van donoren is uiterst belastend, want hoewel het dus nog niet is gebeurd, moet je er als behandelaar niet aan denken dat een van de ouders het leven laat. Bovendien zijn de resultaten bij ontvangers niet erg bevredigend. Er is grote druk op de donor: stel vader wil wel, maar moeder niet; je bezorgt jezelf een levenslange handicap om je kind er hoogstens een paar jaar bij te geven. In geval van meerdere kinderen met CF is er helemaal een probleem; je kunt niet blijven uitdelen. En dan is er ook nog de mogelijkheid van commercialisering.

Wat Van de Graaf betreft kan in Nederland het donortekort dus worden beperkt door meer enkelzijdige transplantaties te verrichten en ook non heart beating transplantaties kunnen een bijdrage leveren. Transplantatie van levende donoren zal voorlopig wel een punt van discussie blijven.



Workshop Fysieke training bij volwassen CF-patiënten: evidentie en praktische invulling

Wietze Doeleman & Erik Hulzebos, beiden fysiotherapeut, werkzaam in het UMC Utrecht

Iedereen die werkzaam is in de zorg voor patiënten met CF is overtuigd van het nut van training om spierkracht, conditie en effectiviteit van beweging te verbeteren. Toch is er rond de effecten van fysiotherapie formeel weinig bewezen. In een recente Cochrane review werd dan ook gesteld dat fysieke training al deel uitmaakt van de standaardzorg bij CF, dat er in ieder geval geen bewijs is om dit te ontmoedigen en dat nooit schadelijke effecten van training zijn aangetoond. De studies die de effectiviteit van oefenprogramma's moeten aantonen, zijn echter beperkt in bewijskracht door kleinschaligheid, korte duur en onvolledigheid van de rapportage.

Volgens Wietze Doeleman, fysiotherapeut betrokken bij de zorg voor volwassen patiënten met CF in Utrecht, kom je echter met gezond verstand ook een heel eind. Wat hem betreft spreekt het vanzelf dat de fysiotherapeut in de meest recente Europese consensusrichtlijnen een belangrijke positie krijgt toegewezen in het multidisciplinaire team. Gezien de beperktheid van het beschikbare bewijs blijft het echter belangrijk om het eigen vak kritisch te bekijken en open te staan voor vernieuwing.

Wat Erik Hulzebos betreft staat vast dat *iets* doen in ieder geval nuttig is, maar wat er precies moet gebeuren, daarover is nog veel discussie over mogelijk. Hij wees op het belang van meten van kracht en conditie: 'het zegt niet alles, maar je weet dan wel waar je ongeveer staat ten opzichte van andere patiënten. Daarnaast is het heel belangrijk het effect van je trainingsprogramma te beoordelen. Blijkt een goed uitgedacht trainingsschema werkelijk geen zin te hebben, dan moet je misschien concluderen dat de weinig méér inzet en naar alternatieven zoeken zoals strategieën voor energiemangement en het inschakelen van ergotherapie om mensen toch nog zo goed mogelijk te kunnen laten doen wat ze willen.' Hulzebos benadrukte echter dat dát absoluut de laatste stap moet zijn.'

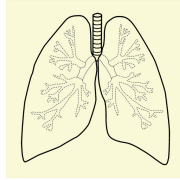
De fysiotherapeut heeft een belangrijke functie bij het aanleren van technieken om de luchtwegen vrij te maken, het stimuleren van lichaamsbeweging, het implementeren van oefenprogramma's, het geven van algemene voorlichting en het jaarlijks beoordelen van de conditie en het welzijn van de patiënt. In Utrecht komen patiënten in het kader van de jaarlijkse check-up bij voorkeur eerst bij de fysiotherapeut. Dan wordt de CFQ-14 afgenomen, de handknijpkracht en de knie-extensiekracht worden getest en het inspanningsvermogen wordt beoordeeld met een gemodificeerde shuttle test. Hierbij moet de patiënt in de steeds kortere tijd een standaardafstand afleggen. De resultaten kunnen dan worden meegenomen en andere hulpverleners.

Een algemeen probleem bij patiënten met chronisch longlijden is dat de conditie zodanig afneemt dat de spieren zwak worden en door de spierzwakte de conditie niet meer kan worden getraind. Patiënten passen zich enorm aan bij de achteruitgang van hun conditie, waarschuwde Doeleman, met als voorbeeld uit zijn praktijk een patiënt die zich zelf nog te goed vond voor de wachtlijst voor transplantatie, maar wel de volgende dag was overleden. Een essentieel doel van training is het doorbreken van de vicieuze cirkel van kracht- en conditieverlies. Daarom moet zowel op kracht als op conditie worden getraind, en intervaltraining is een manier om dit te integreren. Korte episodes van ongeveer 30 seconden heel intensief trainen, gevolgd door 60 tot 90 seconden rust hebben een gunstige invloed op zowel de aërobe als de anaërobe conditie. Op het moment dat de longen te slecht zijn om überhaupt nog enige conditietraining mogelijk te maken is krachttraining nog altijd wel mogelijk.

De kunst van het opstellen van een trainingsprogramma is te zoeken naar de zwakste schakel in het systeem en die te versterken. Een nieuwe techniek die daar wellicht een belangrijke bijdrage aan kan leveren is het specifiek trainen van de ademhalingsspieren met apparaten die weerstand geven bij de ademhaling. De eerste gerandomiseerde studie naar de effecten van ademhalingstraining liet een gunstig effect zien op fysieke capaciteit, vitale capaciteit, totale longcapaciteit en de kwaliteit leven. De grootste winst zit echter bij het mensen met een inspiratoire monddruk lager dan 60 cm water. De fysiotherapeut moet dus ook monddruk gaan meten bij patiënten met CF. Dat dit enige oefening vraagt, bleek al tijdens de workshop; de eerste cursist die het probeerde schrok nogal van zijn score, na een aantal pogingen ging het beter.

Volwassenen en kinderen met CF zijn regelmatig niet helemaal lekker en presteren dan minder. Er was de nodige discussie over de vraag in hoeverre je dan door moet trainen, of juist zeggen: doe maar rustig aan. De meningen hierover verschilden. Volgens Hulzebos, die veel ervaring heeft met de behandeling van patiënten met hartfalen, klagen patiënten nogal eens dat hun hele leven in het teken komt te staan van de fysiotherapie, omdat ze inderdaad flink worden aangesproken. Wat hem betreft valt daar niet onderuit te komen. 'Een topsporter

die naar de Olympische Spelen wil, kan ook niet naar de disco. Soms moet je prioriteiten stellen.’ Aan de andere kant kun je volgens Hulsebos ook overtrainen en dat is niet effectief. Het blijft dus zaak om je verstand te gebruiken rekeningen met houden met alle factoren die van invloed kunnen zijn, zoals infecties of de voedingstoestand. Verder moet je goed overleggen en - ook hier weer - regelmatig het effect van je aanpak te meten.’



Workshop Voedingstherapie: theoretische richtlijnen praktisch vertaald

Francis Hollander & Willie Woestenenk, beide diëtist, werkzaam in het UMC Utrecht

Op peil houden van het lichaamsgewicht is een belangrijk element in de zorg voor CF-patiënten. Er zijn verschillende methoden om de caloriebehoefte van patiënten te berekenen. Bij CF wordt vaak uitgegaan van een eenvoudige vuistregel van 45 tot 50 kilocalorieën per kilo lichaamsgewicht. Een tweede methode is het vasthouden aan de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid volgens de voedingsmiddelentabel, aangevuld met ‘toeslagen’ voor problemen met de longfunctie, infecties en eventueel het in de groei zijn van de patiënt. Voor wie exact is ingesteld en van rekenen houdt, is er de Schofield-formule (zie kader) die ruimte geeft voor het invullen van vele individuele factoren.

In deze workshop werd echt gewerkt. Deelnemers kregen een casus van een CF-patiënt met de opdracht via de verschillende methoden de caloriebehoefte te berekenen. De casus betrof een jongeman met CF van 21 jaar, met een homozygote delta F508 mutatie, een FEV₁ van 25 procent van voorspeld en pancreasinsufficiëntie met een vetresorptie van 95 procent. Deze jongen was 1,88 m bij een gewicht van 58 kilo, zijn lichaamsbeweging was beperkt tot tweemaal in de week een halfuur fysiofitness; hij volgde thuis een ICT-opleiding zodat hij ook daarvoor niet de deur uit hoefde.

Het berekenen van de Schofieldformule zonder rekenmachine kostte velen moeite; sommigen verstonden de kunst om met een mobiele telefoon te rekenen, anderen ronden de getallen wat af, maar dat was niet oorzaak van dat de Schofieldformule toch tamelijk gevarieerde uitkomsten opleverde. Zo kon het invullen van verschillende waarden van gewichtstoename en al gauw een variatie van 800 kcal opleveren, waarbij het aantal in te nemen calorieën varieerde van 2900 naar 3700. De vuistregel van 45 tot 50 kilocalorieën per kilo lichaamsgewicht leverde een schatting op van 2610 tot 2900 kilocalorieën en met het dieetadvies op basis van de ADH volgens de voedingsmiddelentabel van 2005 kwam men op 2700 kilocalorieën. Ook het invullen van het activiteitsniveau is volgens velen een subjectieve bezigheid. De Schofieldformule geeft dus een zeer exacte berekening van factoren die allerm minst exact zijn. Het commentaar van moderator Willie Woestenenk was ook wat ontzunderend. ‘Je kunt het allemaal keurig berekenen, maar als ontdekt dat de patiënt er niet bij aankomt (de BMI van deze jongen is 15,4) dan zul je toch wat anders moeten.’ Het is bij het geven van advies dan ook essentieel eerst het huidige dieet uit te vragen. Bij navraag bleek een veel toegepaste benadering ook: gewoon niet rekenen. Als iemand aan moet komen vraag je zijn dieet uit, voegt er 500 kcal aan toe en je kijkt na een maand of er wat gebeurt. Bij kinderen wordt overigens wel vaak Schofieldformule gebruikt en bij mensen die helemaal

afhankelijk zijn sondevoeding ook. Volgens Francis Hollander mag de berekening in ieder geval niet de klinische blik vervangen. Als iemand het goed doet op 80 % van de berekende caloriebehoefte moet je daar niet aan gaan sleutelen. Gewaarschuwd werd voor te snel grijpen naar sondevoeding: als je daarmee begint, riskeer je dat het met de eetlust helemaal gebeurd is.

Uitgaande van 3000 kcal moest deze lethargische jongen behoorlijk eten, vooral wanneer onhandig dieet wordt gekozen. Diëtisten ontdekken soms tot hun verbazing dat ondervoede CF-patiënten in navolging van de rest van het gezin hun gezondheid trachten te bewaken door voor magere producten te kiezen. Met standaard sondevoeding zou deze drie liter per dag tot zich moeten nemen en met energiegeconcentreerd sondevoeding de helft. De ervaring hiermee onder de aanwezigen bleek beperkt. In Utrecht heeft men er volgens Francis Hollander echter gunstige ervaringen mee en het wordt de laatste tijd dan ook steeds vaker toegepast.

De patiënt uit de casus bleek al 1995 op de sondevoeding te zijn gezet, omdat hij broodmager was en ieder hongergevoel ontbrak. In december 1995 werd een PEG-sonde geplaatst. In 1999 raakte hij besmet met Pseudomonas, zijn longfunctie ging snel achteruit en het behandelteam begon rekening te houden met de noodzaak van longtransplantatie. Het advies was om dagelijks anderhalve à twee liter sondevoeding te gebruiken die 's nachts moest inlopen. Hoewel hij, afgezien van een paar glazen melk daarnaast helemaal niets meer at, moest dit genoeg zijn. Men bleef zich er dan ook het hoofd over breken hoe hij zo mager kon blijven, tot bleek dat het gebruikte inloopsysteem de aanbevolen hoeveelheid sondevoeding niet eens kon bevatten. Volgens Willie Woestenenk illustreert de casus dat je als diëtist alle aspecten van je behandeling moet controleren.

Kader:

Schofieldformule

dagelijks energiebehoefte is:
$$\frac{BM \times (AF + (ZF-1) \times GF)}{RC}$$

Waarbij de afkortingen staan voor:

BM: basaalmetabolisme

AF: activiteitsfactor

ZF: ziektefactor

GF: Groefactor voor kinderen of gewichtstoename

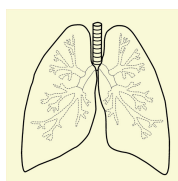
RC: vetresorptiecoëfficiënt.

Het basaalmetabolisme wordt berekend met een eigen formule: $(15,3 \times \text{het lichaamsgewicht in kg}) + 679$

Als activiteitsfactor kan worden gekozen voor getal variërend van 1,0 (bedlegerig) tot 2,1 voor zeer intensieve sportbeoefenaars. Adolescenten krijgen een factor 1,3 tot 1,5; een beperkt actief persoon krijgt een factor 1,1.

De ziektefactor wordt bepaald door de FEV₁:

- 80% van voorspeld: 1,0,
- 40 tot 80% van voorspeld: 1,2
- < 40% van voorspeld: 1,3



De NCFS dankt Roche, Solvay, Pari, Grunenthal, Chiron en Farmadomo voor het mede mogelijk maken van het symposium. Daarnaast zijn we Roche erkentelijk voor het kunnen plaatsen van de verslagen die gepubliceerd zijn in de Pulmoversie, de periodieke uitgave over de behandeling CF van Roche Nederland BV.

De hierna volgende bijdragen zijn geschreven voor het CF-Nieuws.

