

University of Groningen

## Chronische longziekte van de pasgeborene

Vrijlandt, E. J.L.E.; Duiverman, E. J.; Bos, A. F.

*Published in:*  
 Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*  
 Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*  
 2003

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Vrijlandt, E. J. L. E., Duiverman, E. J., & Bos, A. F. (2003). Chronische longziekte van de pasgeborene: Pathofysiologie en behandeling na de eerste levensweken. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 147(49), 2412-2417. <https://www.ntvg.nl/artikelen/chronische-longziekte-van-de-pasgeborene-pathofysiologie-en-behandeling-na-de-eerste>

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

- <sup>20</sup> Meulen FW van der, Manni JJ, Poublon RML. Chirurgische en prothetische behandeling. In: Groen JHM de, Keimpema ARJ van, Meulen FW van der, redacteurs. Diagnostiek en behandeling van het obstructieve slaapapneusyndroom (OSAS) (bij volwassenen). Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO; 2001. p. 109-23.
- <sup>21</sup> Sher AE, Schechtman KB, Piccirillo JF. The efficacy of surgical modifications of the upper airway in adults with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 1996;19:156-77.
- <sup>22</sup> Janson C, Gislason T, Bengtsson H, Eriksson G, Lindberg E, Lindholm CE, et al. Long-term follow-up of patients with obstructive sleep apnea treated with uvulopalatopharyngoplasty. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123:257-62.
- <sup>23</sup> Hedner J, Grote L. Pharmacological therapy of sleep apnea. In: McNicholas WT, Phillipson EA, editors. *Breathing disorders in sleep*. Londen: Saunders; 2002. p. 149-56.
- <sup>24</sup> Schmidt-Nowara W, Lowe A, Wiegand L, Cartwright R, Perez-Guerra F, Menn S. Oral appliances for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea: a review. *Sleep* 1995;18:501-10.
- <sup>25</sup> Loube DI. Oral appliance treatment for obstructive sleep apnea. *Clin Pulm Med* 1998;5:124-8.
- <sup>26</sup> Hoekema A, Stegenga B, Bont LGM de. Efficacy and co-morbidity of oral appliances in the treatment of obstructive sleep apnea-hypopnea: a systematic review. *Crit Rev Oral Biol Med* [ter perse].
- <sup>27</sup> Millman RP, Rosenberg CL, Carlisle CC, Kramer NR, et al. The efficacy of oral appliances in the treatment of persistent sleep apnea after uvulopalatopharyngoplasty. *Chest* 1998;113:992-6.
- <sup>28</sup> American Sleep Disorders Association. Practice parameters for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea with oral appliances. *Sleep* 1995;18:511-3.

Aanvaard op 9 juli 2003

## *Chronische longziekte van de pasgeborene; pathofysiologie en behandeling na de eerste levensweken*

E.J.L.E. VRIJLANDT, E.J. DUIVERMAN EN A.F. BOS

De term 'chronische longziekte van de pasgeborene' (CLD), vroeger ook wel 'bronchopulmonale dysplasie' genoemd, wordt gebruikt om een ziekte te beschrijven die ontstaat tijdens intensieve therapie voor respiratoire problemen bij premature pasgeborenen.

Oorspronkelijk sprak men van CLD bij zuurstofafhankelijkheid op de leeftijd van 28 dagen post partum.<sup>1</sup> Nu wordt vaker gekozen voor een andere definitie, die een betere indicatie geeft voor de prognose van longafwijkingen op latere leeftijd. Volgens deze definitie is er sprake van CLD wanneer een pasgeborene op de leeftijd van 36 weken na de laatste menstruatie van de moeder nog zuurstofafhankelijk is, terwijl er bovendien specifieke afwijkingen te zien zijn op de thoraxfoto, zoals hyperinflatie, reticulair tekening, fibrose, atelectase of emfysemateuze afwijkingen.<sup>2</sup> De prevalentie van CLD wordt geschat op 15 à 20% van alle te vroeg geboren jonger dan 30 weken.<sup>3</sup> Elk jaar treft dit ziektebeeld in Nederland enkele honderden patiënten. Een klein percentage van hen overlijdt, en de meesten overleven met verschijnselen van chronisch longlijden. Meestal ontstaat de CLD in aansluiting aan een idiopathisch 'respiratory distress'-syndroom (IRDS), een ziektebeeld waarvan inmiddels duidelijk is dat het veroorzaakt wordt door structurele onrijpheid van de longen en gebrek aan surfactant. Hierbij heeft de ernstigste vorm van IRDS de meeste kans in een CLD over te gaan. Naast deze klassieke vorm wordt de laatste jaren in toenemende mate een nieuwe vorm van CLD herkend, voor-

### SAMENVATTING

- Chronische longziekte van de pasgeborene ontstaat als resttoestand na ademhalingsmoeilijkheden bij prematuur geboren kinderen.
- Door verbetering van de neonatale intensivecarebehandeling zullen in de toekomst meer kinderen met chronische longziekte overleven en de volwassenheid bereiken.
- De symptomen zijn hypoxemie, hypercapnie, tachypnoe, sub- en intercostale intrekkingen, vochtretentie, een verminderde inspanningsmogelijkheid en hyperreactieve luchtwegen.
- De behandeling na de eerste levensweken is symptomatisch en omvat:
  - zuurstoftoediening via neusbril of -slang (0,1-1 l/min); te snel afbouwen van deze behandeling leidt tot meer klachten en slechtere groei;
  - een normaal vochtbeleid; bij een neiging tot vochtretentie zijn diuretica en zo nodig vochtbeperking geïndiceerd;
  - bij bronchospasmen: inhalatiecorticosteroïden (de laagste effectieve dosering gedurende enkele maanden) en proefbehandeling met  $\beta$ -sympathomimetica; in geval van aanhoudende klachten of beperkingen zijn met longfunctieonderzoek obstructieve van restrictieve afwijkingen te onderscheiden;
  - een normaal vaccinatiebeleid; men kan overwegen te vaccineren tegen griep (leeftijd: 6-12 maanden) en tegen het respiratoir syncytiaal virus (leeftijd < 2 jaar).

al bij erg jonge prematuren met initieel weinig ademhalingsproblemen (tabel 1).<sup>4</sup>

Een optimale behandeling en begeleiding van patiënten met CLD kan in eerste instantie bereikt worden door samenwerking van met name kinderartsen en huisartsen. Bij het ouder worden van de patiënten kan dit ziektebeeld echter ook een zaak worden van andere medici, zoals longartsen en bedrijfsgeneeskundigen. In dit artikel bespreken wij de aanpak van CLD na de eerste levensweken, tegen de achtergrond van pathofysiologie en kliniek.

Academisch Ziekenhuis, Beatrix Kinderkliniek, Hanzeplein 1, 9713 GZ Groningen.

Sectie Kinderlongziekten: mw.E.J.L.E. Vrijlandt en prof.dr.E.J. Duiverman, kinderartsen.

Sectie Neonatologie: dr.A.F. Bos, kinderarts.

Correspondentieadres: mw.E.J.L.E. Vrijlandt.

TABEL 1. Verschillen tussen klassieke en nieuwe chronische longziekte van de pasgeborene (CLD)

	<i>klassieke CLD</i>	<i>nieuwe CLD</i>
beschreven vanaf zwangerschapsduur	1960	1980
prevalentie	gemiddeld 32 weken	minder dan 28 weken
beginfase	20%	15-20%; bij dysmaturen (< 750 g) tot 70%
factoren die een rol spelen bij de pathogenese	ernstige IRDS met grote zuurstofbehoefte	geringe IRDS met kleine extra zuurstofbehoefte
	prematuriteit ontsteking zuurstoftoxiciteit perinatale infecties persisterende ductus arteriosus volu- of barotrauma	prematuriteit (belangrijkste factor) ontsteking zuurstoftoxiciteit perinatale infecties persisterende ductus arteriosus
histologische veranderingen	ontstekingscellen endothelproliferatie hyperplasie van bronchusmusculatuur fibrosering van adventitia alveoli onregelmatig gevormd (emfysemateus of juist atelectatisch) basaalmembraan en septa verdikt vasculaire afwijkingen zoals bij pulmonale hypertensie	alveolaire hypoplasie achterstand van secundaire septumvorming geringe fibrose van de septa achterstand van vascularisatie met dysmorf vasculair patroon als gevolg

IRDS = idiopathisch 'respiratory distress'-syndroom.

#### PATHOFYSIOLOGISCHE INZICHTEN

Bij het ontstaan van de klassieke CLD speelt het ontstekingsproces dat in de longen begint tijdens het IRDS waarschijnlijk een belangrijke rol. Bij de opvang en behandeling van prematuur geboren kinderen probeert men het ontstaan van CLD te voorkomen door predisponerende factoren zoveel mogelijk te vermijden (zie tabel 1). De toepassing van corticosteroïden vóór de geboorte en surfactant erna blijkt een positief effect te hebben.

De nieuwe vorm van CLD vertoont een ander histologisch beeld.<sup>5</sup> Een specifiek kenmerk is een achterstand in de alveolarisatie (alveolaire hypoplasie).<sup>6</sup> Bij de normale ontwikkeling van de long begint de vorming van luchthoudende ruimten vanaf de 24e week en die van alveoli rond de 32e week van de zwangerschap. Bij prematuren die ruim voor deze termijn worden geboren, verloopt deze ontwikkeling gestoord, waardoor zij later blijvend minder alveoli hebben dan kinderen die na een voldragen zwangerschap geboren zijn. Hoewel de klinische verschijnselen van beide vormen van CLD na de initiële fase grotendeels overeenkomen, is het onderscheid van belang in verband met de prognose en de behandelmogelijkheden. Overigens wordt soms een combinatie van het klassieke en het nieuwe beeld gezien.

#### KLINISCHE VERSCHIJNSELEN

Bij patiënten met CLD blijven langdurig klachten en symptomen bestaan. Deze zijn hypoxemie, hypercapnie, tachypnoe, sub- en intercostale intrekkingen, vochtretentie, een verminderde inspanningsmogelijkheid en hyperreactieve luchtwegen. In een enkel geval is er langdurige beademingsbehoefte. Als gevolg van de verhoogde druk in de Aa. pulmonales kan uiteindelijk het klinische beeld worden gecompliceerd door het ontstaan van een cor pulmonale.

De pulmonale problemen staan in de eerste levensjaren het meest op de voorgrond. Tijdens de peuterleeftijd kan herstel plaatsvinden, maar de helft van de kinderen houdt klachten van hyperreactieve luchtwegen.<sup>7</sup> Onderzoek bij ex-premature kleuters en schoolkinderen heeft aangetoond dat in wisselende mate afwijkingen in de perifere luchtwegdoorgankelijkheid, in de diffusiecapaciteit van de long of in de statische volumina gevonden worden, welke terug te voeren zijn op beschadiging van bij de geboorte niet volledig uitgerijpte structuren, zoals perifere luchtwegen en longweefsel.<sup>8-10</sup> Voor jongvolwassenen zijn hierover slechts beperkte gegevens bekend.

Hoewel weinig onderzoek is gedaan naar inspanningsmogelijkheden, valt, gezien de eerder gevonden afwijkingen, een inspanningsbeperking te verwachten. Het lijkt daarom verstandig bij patiënten de longfunctie te bepalen wanneer klachten of beperkingen blijven bestaan, waarbij het ook mogelijk is obstructieve van restrictieve afwijkingen te onderscheiden.

#### BEHANDELING

De behandeling van CLD is voornamelijk symptomatisch, dat wil zeggen gericht op het bevorderen van een goede oxygenatie van het bloed en een goede groei van het kind. Tot dusver zijn er geen mogelijkheden om de ontstane longafwijkingen te verhelpen. Als gevolg van voortgaande groei van de long kan de betekenis van de longafwijkingen in de loop van de tijd wel minder worden.

De begeleiding van deze patiënten na de neonatale IC-periode is multidisciplinair, waarbij huisarts, kinderarts en eventueel het neonatologisch centrum nauw samenwerken. De behandelmogelijkheden in deze fase bestaan uit respiratoire ondersteuning, aanpassing van vocht- en voeding, en medicamenteuze behandeling (tabel 2).

TABEL 2. Aanpak van chronische longziekte van de pasgeborene (CLD)

<i>indicaties</i>	<i>medicament en dosering</i>	<i>duur van de behandeling</i>	<i>contra-indicaties</i>	<i>bijwerkingen</i>
hypoxemie bij CLD	zuurstof continu via neus-slang of -bril; minimaal 0,1-1 l/min	afhankelijk van hypoxemie; bij afwennen eventueel 's nachts nog enige maanden continueren		
vochtretentie met toegevoegde zuurstofbehoefte	furosemide 1 mg/kg per os eenmalig		nefrocalcinose, dehydratie	– hypercalciurie – in combinatie met aminoglycoside: kans op doofheid
matig ernstige CLD: – $F_{iO_2} > 0,4$ of $PCO_2 > 7,5$ kPa, en leeftijd $> 3$ weken – neiging tot vochtretentie en meermalen furosemide nodig	hydrochloorthiazide 1-2 mg/kg/dag per os in 2 doses, en spironolacton 1-2 mg/kg/dag per os in 2-3 doses	4-8 weken, eventueel langer; indien er geen zuurstofbehoefte meer is, behandeling met diuretica staken	dehydratie	– hyponatriëmie en hypokaliëmie – hypochloremie
hyperreactiviteit van de luchtwegen: – recidiverende bronchospasmen – afhankelijkheid van systemische corticosteroiden	inhalatiecorticosteroiden: – als dosis-aërosol via voorzetkamer: fluticason 250 µg 2 dd of budesonide 400 µg 2 dd – via vernevelaar: fluticason 500 µg 2 dd gedurende maximaal 10 min, of budesonide 750 µg 2 dd	– afwennen: indien de situatie 6 weken stabiel is; dosering halveren tot laagst mogelijke onderhoudsdosering – staken: na 6 maanden of eerder indien er geen zuurstofbehoefte meer is		– heesheid – orofaryngeale candidiasis – contactdermatitis waar het masker het gezicht raakt
bronchospasmen: – acute of recidiverende bronchospasmen – recidiverende atelectasen	bronchusverwijders: – als dosis-aërosol via voorzetkamer: salbutamol 200 µg 2-8 dd en eventueel ipratropium 40 µg 2-4 dd – via vernevelaar: salbutamol 500 µg 2-8 dd gedurende 4 min en/of ipratropium 125 µg 2-4 dd gedurende 4 min	afhankelijk van het effect: – indien geen effect: stoppen – indien verbetering: continueren gedurende 1-2 weken	tracheomalacie (relatieve contra-indicatie)	– tachycardie, onrust – toename van zuurstofbehoefte bij atelectasen door ventilatie-perfusiemismatch
recidiverende atelectasen of veel slijmproductie	mucolytica via vernevelaar: – fysiologisch zout 3 ml gedurende 4 min – acetylcysteïne 0,5 ml (100 mg) aangevuld met fysiologisch zout tot 3 ml, 2-6 dd gedurende 4 min	afhankelijk van het effect en de klinische verschijnselen: – indien geen effect binnen 3 dagen: stoppen – indien verbetering: continueren gedurende 1-2 weken		bronchospasmen
luchtweginfectie en twijfel over of vermoeden van bacteriële verwekker	antibiotica: zoals bij bacteriële luchtweginfecties zonder CLD	zoals bij bacteriële luchtweginfecties zonder CLD		
vaccinaties: – DKTP/Hib: normaal schema – influenza: leeftijd van 6-12 maanden – RSV-profylaxe: leeftijd $< 24$ maanden, indien in laatste 6 maanden behandeling nodig was wegens CLD	vaccins: – DKTP-Hib – influenza: 0,25 ml (halve dosis), na 4 weken herhalen – RSV-profylaxe (palivizumab): 15 mg/kg per maand	gedurende herfst- en winterseizoen		

$F_{iO_2}$  = zuurstoffractie in inademingslucht; DKTP = difterie, kinkhoest, tetanus en polio; Hib = *Haemophilus influenzae* type b; RSV = respiratoir syncytieel virus.

### *Respiratoire ondersteuning*

Respiratoire ondersteuning bestaat uit het toedienen van bevochtigde zuurstof (0,1-1 l/min). Dit kan enkele maanden tot langer dan een jaar nodig zijn; de zuurstof wordt, ook thuis, toegediend via een neusslang of -bril. Tijdens de slaap of tijdens voedingen is de zuurstofbehoefte vaak groter dan normaal. Controle van de therapie vindt in het ziekenhuis plaats: daar controleert men regelmatig (niet continu) de transcutane zuurstofsaturatie ( $S_aO_2$ ). De streefwaarde van  $S_aO_2$  is in rust 92-96%. Zuurstof is een medicament, en te hoge zuurstofconcentraties zijn toxisch. In de praktijk blijkt zuurstoftoediening vaak langdurig nodig te zijn. Men heeft echter de neiging deze therapie te snel af te bouwen; dit leidt tot meer klachten en slechtere groei. Hypoxemie geeft pulmonale vasoconstrictie en een toename van de luchtwegweerstand, hetgeen zich kan uiten als bronchospasmen.<sup>3</sup> Bij twijfel, en zeker bij toegenomen ademarbeid, is het daarom verstandig zuurstoftherapie te handhaven.

Tot voorbij het eerste levensjaar is er een verhoogde incidentie van (lagere)luchtweginfecties (viraal en bacterieel), wat vaak leidt tot toename van de respiratoire problemen (meestal in eerste instantie resulterend in toename van zuurstofbehoefte) en tot ziekenhuisopnamen. Gezien de ernst van de klinische verschijnselen is het onderscheid tussen een virale en een bacteriële luchtweginfectie soms moeilijk te maken. Wij raden daarom aan te kiezen voor antibiotische behandeling, óók als er twijfel bestaat of het gaat om een bacteriële luchtweginfectie. Het nut van antibiotische profylaxe om luchtweginfecties te voorkomen, is niet bewezen.

### *Aanpassing vochtthuishouding en voeding*

Bij CLD komt vochtretentie nogal eens voor. Deze kan zowel lokaal, in de long, als systemisch optreden. Klinische verschijnselen zijn een toename van benauwdheid en zuurstofbehoefte, oedemen en een excessieve gewichtstoename. Over het nut van vochtbeperking in deze fase lopen de meningen uiteen.<sup>11</sup> Enerzijds kan de pulmonale situatie daardoor verbeteren, anderzijds is er minder energie-inname en een grotere kans op voedingsdeficiënties. De energiebehoefte is voorts door toegenomen ademarbeid vergroot. In een recente studie is aangetoond dat de groei bij kinderen met CLD achterblijft, zowel wat totaal lichaamsvet als wat vetvrije massa betreft.<sup>12</sup> Wij adviseren om bij CLD in principe een normaal vochtbeleid te hanteren, dat wil zeggen een vochtinname van 150-160 ml/kg lichaamsgewicht/dag, met een energieverrijkte prematurenvoeding, die ook in de thuisituatie kan worden voorgeschreven.<sup>13</sup> Bij neiging tot vochtretentie (bijvoorbeeld bij cor pulmonale) worden eerst diuretica gegeven; als dat onvoldoende is, wordt matige vochtbeperking (circa 130-140 ml/kg/dag) aangeraden.

Kinderen met CLD hebben soms langdurig sondevoeding nodig. Dit kan een nadelige invloed hebben op de ontwikkeling van de mondmotoriek en op het zelf leren drinken en eten. Bij de noodzaak van sondevoeding voorbij de leeftijd van 3-5 maanden na de uiterekende geboortedatum, moet men overwegen een logopedist in te schakelen voor preverbaal logopedie.

### *Medicamenteuze behandeling*

*Diuretica.* Als diuretica ter behandeling van CLD komen in aanmerking lisdiuretica (furosemide) en diuretica die aangrijpen op de distale tubulus (hydrochloorthiazide) (zie tabel 2). Furosemide kan bij toename van zuurstofbehoefte worden toegediend en geeft dan een snelle verbetering van oxygenatie en longmechanische parameters (compliantie en luchtwegweerstand), die overigens maar kort – enkele uren – aanhoudt. Deze verbetering berust niet alleen op diurese, maar ook op een direct effect op de bronchioli. Chronisch gebruik wordt ontraden; bij toepassing op de lange termijn is geen vermindering van de CLD aangetoond.<sup>14</sup> Behandeling met hydrochloorthiazide in combinatie met een aldosteron-antagonist (spironolacton) leidt tot een vermindering van de sterfte bij kinderen met CLD die op de leeftijd > 3 weken nog beademd worden.<sup>15</sup> Deze behandeling wordt bij een matig ernstige CLD vaak voortgezet in de thuisituatie, zeker indien er ook neiging bestaat tot vochtretentie. Het is niet duidelijk welke duur van de behandeling met diuretica optimaal is. Men zou met de behandeling kunnen stoppen als er geen luchtwegproblemen meer zijn en het kind goed groeit.

*Systemische corticosteroiden.* Met betrekking tot corticosteroiden bij CLD zijn er de laatste jaren veel studies verricht.<sup>16</sup> Het is gebleken dat hoge doses systemische corticosteroiden (dexamethason) de sterfte en de incidentie van CLD enigszins verminderen als met deze behandeling wordt begonnen in de 2e levensweek bij prematuren aan de beademing; wel zijn er ernstige bijwerkingen.<sup>16</sup> Voor de thuisituatie is van belang dat er bij kinderen die met dexamethason behandeld zijn kans bestaat op bijniersuppressie gedurende 6 maanden.

*Corticosteroiden per inhalatie.* Het gebruik van inhalatiecorticosteroiden is alleen onderzocht in de vroege neonatale periode; het heeft dan weinig effect.<sup>17</sup> In een latere fase van het ziektebeeld is er mogelijk een preventief effect op bronchospasmen, doch dit is niet onderzocht. Bij CLD-patiënten met hyperreactiviteit van de luchtwegen, gekenmerkt door recidiverende perioden met bronchospasmen, adviseren we vooralsnog om een proefbehandeling met inhalatiecorticosteroiden te overwegen. Bij de dosering (zie tabel 2) wordt er rekening mee gehouden dat, als medicijnen worden toegediend via een dosisaërosol met voorzetskamer of via een vernevelaar, de longdepositie bij deze groep patiënten laag is.<sup>18</sup> Aan de hand van observaties van de ouders en bevindingen bij het lichamelijk onderzoek dient de laagst mogelijke dosering te worden gezocht.

*Bronchodilatatie per inhalatie.* Bronchusverwijders hebben bij kinderen met CLD – net als bij oudere kinderen en volwassenen – een potentieel gunstig effect doordat ze de kleine luchtwegen verwijden. Op de korte termijn wordt dit gunstige effect ook daadwerkelijk aangetoond als een toename van de compliantie en het teugvolume en een afname van de pulmonale weerstand.<sup>19</sup> Studies naar een eventueel preventief effect ten aanzien van het ontstaan van CLD hadden evenwel géén positieve uitkomst.<sup>20</sup> In afwachting van meer onderzoek adviseren we om kinderen met klinische verschijnselen van bron-

chospasmen naast de inhalatiesteroïden ook een luchtwegverwijder te geven.  $\beta$ -sympathicomimetica zijn de effectiefste en krachtigste luchtwegverwijders. Doseringen en toedieningsvormen staan in tabel 2.

Naar de rol van anticholinergica zoals ipratropium bij CLD is weinig systematisch onderzoek gedaan. Vanwege het gunstige effect bij andere indicaties met bronchusobstructie en/of slijmvorming kan een proefbehandeling worden overwogen.<sup>21</sup>

*Mucolytica.* CLD gaat soms gepaard met toegenomen slijmvorming, waarbij atelectasen kunnen ontstaan. Indien slijmverdunding wordt gewenst, kan men beginnen met fysiologisch zout via een vernevelaar. In tweede instantie valt vernevelen van acetylcysteïne te overwegen. Dornase (alfa) is een middel dat bij patiënten met cystische fibrose wordt gebruikt, maar dat nog niet voor de patiëntengroep met CLD is geregistreerd of onderzocht. Terughoudendheid bij het gebruik lijkt daarom op zijn plaats.

*Vaccinaties.* Het Rijksvaccinatieprogramma (tegen difterie, kinkhoest, tetanus en polio (DKTP), tegen bof, mazelen en rubella (BMR) en tegen *Haemophilus influenzae* type b, *Hepatitis-B-virus*, en meningokokken type C) dient normaal te worden gevolgd. Daarnaast is er bij kinderen met CLD die thuis met zuurstof worden behandeld, een indicatie voor griepvaccinatie en voor profylaxe tegen het respiratoir syncytieel virus (zie tabel 2). Maar ook als deze maatregelen genomen worden, is er nog steeds kans op het optreden van respiratoire infecties, die ook heropname nodig kunnen maken.

#### TOT SLOT

CLD is een complex en lastig te behandelen ziektebeeld, waarvan de prevalentie de komende jaren verder toeneemt. Door verbetering van de neonatale intensive-carebehandeling zullen in de toekomst meer kinderen overleven en de volwassenheid bereiken. Vermindering van de klinische verschijnselen treedt geleidelijk op. Nieuwe pathofysiologische inzichten en behandelstrategieën kunnen wellicht in de toekomst de uitkomst van dit ziektebeeld verbeteren.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

#### ABSTRACT

*Chronic lung disease of the neonate; pathophysiology and treatment after the first weeks of life*

– Chronic lung disease of the neonate sometimes occurs as a residual condition following respiratory distress in preterm infants.  
– Improvements in neonatal intensive care treatment will in future lead to a greater number of children surviving chronic lung disease and reaching adulthood.  
– The symptoms of the disease are hypoxaemia, hypercapnia, tachypnoea, subcostal and intercostal retractions, fluid retention, a reduced exertion tolerance and hyperreactive airways.  
– The treatment after the first weeks of life is symptomatic and consists of:  
– providing supplemental oxygen via a nasal mask or cannula (0,1-1 l/min); rapid downward adjustment of oxygen therapy may lead to more complaints and poorer growth;

– a normal fluid therapy; if there is a tendency towards fluid retention, then diuretic therapy is indicated and in severe cases fluid restriction as well;

– in the case of bronchial hyperreactivity: inhaled corticosteroids (the lowest effective dose for a period of several months) and a trial treatment with beta-agonists; in the case of persistent complaints or functional limitations, lung function tests can distinguish obstructive and restrictive disorders;

– vaccinations according to the national programme; consider vaccinations against influenza (age: 6-12 months) and respiratory syncytial virus (age < 2 years).

#### LITERATUUR

- Northway jr WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967;276:357-68.
- Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics* 1988; 82:527-32.
- Bancalari E, Gonzalez A. Clinical course and lung function abnormalities during development of neonatal chronic lung disease. In: Bland RD, Coalson JJ, editors. *Chronic lung disease in early infancy*. New York: Marcel Dekker; 2000. p. 41-64.
- Jobe AJ. The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatr Res* 1999;46:641-3.
- Coalson JJ. Pathology of chronic lung disease of early infancy. In: Bland RD, Coalson JJ, editors. *Chronic lung disease in early infancy*. New York: Marcel Dekker; 2000. p. 85-124.
- Clark RH, Gerstmann DR, Jobe AH, Moffitt ST, Slutsky AS, Yoder BA. Lung injury in neonates: causes, strategies for prevention and long-term consequences. *J Pediatr* 2001;139:478-86.
- Northway jr WH, Moss RB, Carlisle KB, Parker BR, Popp RL, Pitlick PT, et al. Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1990;323:1793-9.
- Duiverman EJ, Boer JA den, Roorda RJ, Rooyackers CM, Valstar M, Kerrebijn KF, et al. Lung function and bronchial responsiveness measured by forced oscillometry after bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child* 1988;63:727-32.
- Hakulinen AL, Heinonen K, Lansimies E, Kiekara O. Pulmonary function and respiratory morbidity in school-age children born prematurely and ventilated for neonatal respiratory insufficiency. *Pediatr Pulmonol* 1990;8:226-32.
- Hakulinen AL, Jarvenpaa AL, Turpeinen M, Sovijarvi A. Diffusing capacity of the lung in school-aged children born very preterm, with and without bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21:353-60.
- Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants [Cochrane review]. *The Cochrane Library*. Issue 1. Oxford: Update Software; 2003.
- Huysman WA, Ridder M de, Bruin NC de, Helmond G van, Terpstra N, Goudoever JB van, et al. Growth and body composition in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F46-51.
- Brunton JA, Saigal S, Atkinson SA. Growth and body composition in infants with bronchopulmonary dysplasia up to 3 months corrected age: a randomized trial of a high-energy nutrient-enriched formula fed after hospital discharge. *J Pediatr* 1998;133:340-5.
- Brion LP, Primhak RA. Intravenous or enteral loop diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease [Cochrane review]. *The Cochrane Library*. Issue 1. Oxford: Update Software; 2002.
- Brion LP, Primhak RA, Ambrosio-Perez I. Diuretics acting on the distal renal tubule for preterm infants with (or developing) chronic lung disease [Cochrane review]. *The Cochrane Library*. Issue 1. Oxford: Update Software; 2002.
- Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Moderately early (7-14 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants [Cochrane review]. *The Cochrane Library*. Issue 1. Oxford: Update Software; 2003.
- Lister P, Iles R, Shaw B, Ducharme F. Inhaled steroids for neonatal chronic lung disease [Cochrane review]. *The Cochrane Library*. Issue 3. Oxford: Update Software; 2000.

- <sup>18</sup> Fok TF, Lam K, Ng PC, Leung TF, So HK, Cheung KL, et al. Delivery of salbutamol to nonventilated preterm infants by metered-dose inhaler, jet nebulizer, and ultrasonic nebulizer. *Eur Respir J* 1998;12:159-64.
- <sup>19</sup> Fok TF, Lam K, Ng PC, So HK, Cheung KL, Wong W, et al. Randomised crossover trial of salbutamol aerosol delivered by metered dose inhaler, jet nebuliser, and ultrasonic nebuliser in chronic lung disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;79:F100-4.

- <sup>20</sup> Ng GY, da Silva O, Ohlsson A. Bronchodilators for the prevention and treatment of chronic lung disease in preterm infants [Cochrane review]. *The Cochrane Library*. Issue 3. Oxford: Update Software; 2001.
- <sup>21</sup> Brundage KL, Mohsini KG, Froese AB, Fisher JT. Bronchodilator response to ipratropium bromide in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1137-42.

Aanvaard op 8 juli 2003

## Voor de praktijk

# Optimaliseren van het antibioticabeleid in Nederland. VII. SWAB-richtlijnen voor antimicrobiële therapie bij volwassen patiënten met infectieuze endocarditis

D.W.M. VERHAGEN, M.VAN DER FELTZ, H.W.M. PLOKKER, A.G.M. BUITING, M.M. TJOENG EN J.T.M. VAN DER MEER

De Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) ontwikkelt richtlijnen voor intramuraal antibioticagebruik, met als doel het antibioticagebruik te optimaliseren, teneinde een bijdrage te leveren aan de preventie van resistentieontwikkeling en aan de beheersing van de kosten en de omvang van antibioticagebruik in Nederland. De richtlijnen zijn bedoeld voor de volwassen patiënt in het ziekenhuis. Voor richtlijnen bij kinderen wordt verwezen naar de 'Blauwdruk pediatrische antimicrobiële therapie'.<sup>1</sup>

Door de lage incidentie van endocarditis ontbreken grote gerandomiseerde klinische studies naar het effect van bepaalde behandelingen. Deze richtlijn is daarom voor een belangrijk deel gebaseerd op de ervaring van deskundigen bij een relatief gering aantal patiënten en op dierexperimenteel onderzoek.

In dit artikel bespreken wij de hoofdlijnen van de behandeling; voor minder vaak voorkomende verwekkers en uitzonderingssituaties verwijzen wij naar de volledige versie, die verkrijgbaar is bij de SWAB ([www.swab.nl](http://www.swab.nl)).

## INDELING EN VERWEKKERS

Bij infectieuze endocarditis wordt onderscheid gemaakt tussen een acuut en een subacuut beloop en tussen een

Academisch Medisch Centrum, afd. Inwendige Geneeskunde, Postbus 22.700, 1100 DE Amsterdam.

Mw.D.W.M.Verhagen en dr.J.T.M.van der Meer, internisten-infectiologen.

Erasmus Universitair Medisch Centrum, afd. Medische Microbiologie en Infectieziekten, Rotterdam.

Mw.M.van der Feltz, internist-infectioloog.

Universitair Medisch Centrum, afd. Cardiologie, Utrecht.

Prof.dr.H.W.M.Plokker, cardioloog (tevens: Stichting Sint Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein).

Sint Elisabeth Ziekenhuis, afd. Medische Microbiologie, Tilburg.

Dr.A.G.M.Buiting, medisch microbioloog.

Stichting Sint Antonius Ziekenhuis, Ziekenhuisapotheek, Nieuwegein.

M.M.Tjoeng, ziekenhuisapotheeker.

Correspondentieadres: dr.J.T.M.van der Meer

([j.t.vandermeer@amc.uva.nl](mailto:j.t.vandermeer@amc.uva.nl)).

## SAMENVATTING

– De Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) heeft richtlijnen opgesteld voor de antimicrobiële therapie bij volwassen patiënten met infectieuze endocarditis.

– De keuze van het antibioticum en de duur van de behandeling worden bepaald door het infecterende micro-organisme, de gevoeligheid van dit micro-organisme voor antibiotica, de plaats van de endocarditis – links- of rechtszijdig – en de aanwezigheid van een kunstklep.

– Zolang de kweekuitslag niet bekend is, bestaat de antibiotische behandeling bij een patiënt met een geïnfecteerde native klep uit benzylpenicilline (bij een subacuut begin en een langdurig beloop) of flucloxacilline (acuut begin, fulminant beloop of bij intraveneus druggebruik), en gentamicine. Bij een patiënt met een infectie van een kunstklep bestaat de behandeling uit vancomycine en gentamicine.

– Verdere antibiotische behandeling hangt af van de verwekker; de vaakst voorkomende zijn streptokokken, enterokokken en stafylokokken.

native hartklep en een kunstklep. Acute infectieuze endocarditis is een fulminant ziektebeeld dat vaak gepaard gaat met een snelle klepdestructie en perivalvulaire en/of metastatische abscessen. De aandoening wordt veroorzaakt door virulente micro-organismen, zoals *Staphylococcus aureus*, en ontstaat vaak op een voorheen normale hartklep. Subacute endocarditis ontstaat meestal op een al eerder beschadigde hartklep door relatief avirulente micro-organismen, zoals vergroenende streptokokken. Het beloop is indolent en metastatische abscessen zijn zeldzaam.

Endocarditis op een native hartklep bij individuen die niet intraveneus drugs gebruiken, is vrijwel altijd linkszijdig en wordt meestal veroorzaakt door grampositieve kokken, zoals vergroenende streptokokken (60%), *S. aureus* (20%) of enterokokken (10%).<sup>2</sup> Bij patiënten boven de 60 jaar wordt endocarditis in 10% van de gevallen veroorzaakt door *Streptococcus bovis*. Dit gaat vaak gepaard met (pre)maligne afwijkingen in de