

## COPD & ASTMA BULLETIN HUISARTSGENEESKUNDE

Nr. 3. 2012

### E-nose, diagnostisch instrument van de toekomst?

Gerrit van Roekel, kaderhuisarts astma/COPD, Den Bosch



Onze neus is een ondergewaardeerd zintuig, terwijl het toch in diverse situaties nuttige diagnostische informatie kan verschaffen bijvoorbeeld bij detectie van een alcohollicht (intoxicatie) en acetonlicht bij bijvoorbeeld diabetes. Onze uitademingslucht zou zo'n kleine 3000 vluchtige organische componenten (VOC)<sup>1</sup> bevatten. Er zijn elektronische apparaten, die de uitademingslucht-samenstelling kunnen analyseren. Al langer bestaande apparaten zijn de gaschromatografen en de massaspectrofotometers. Deze kunnen de samenstelling van gassen/vloeistoffen redelijk exact vaststellen. Deze apparaten zijn kostbaar en omslachtig in het gebruik. De e-nose (de elektronische neus) is op een ander principe gebaseerd<sup>2</sup>. De e-nose bevat verschillende sensoren, die een bepaalde laag bevatten van polymeren, die met speciale delen van deze VOC's reageren en daardoor van structuur veranderen, waarbij de elektrische stroom, die door deze sensoren stroomt, meer of minder weerstand tegenkomt<sup>3</sup>. In een e-nose zitten veelal 30 reeksen verschillende sensoren, waarbij combinaties van VOC's een activering van deze sensoren bewerkstelligen en een min of meer specifieke reactie (stroomsterkte) genereren, die verwijzen naar bepaalde samenstelling van VOC's. Men spreekt hier van een breathprint in analogie van een fingerprint (uniek). Deze VOC's kunnen ziekte specifiek zijn en in potentie een indicator zijn voor een specifieke aandoening (al in een vroeg stadium) en dus potentieel een bruikbaar diagnostisch instrument bij onder andere longziekten.

#### Principe van het olfactorisch systeem en e-nose

De neus registreert een bepaalde geur; er vindt een detectie van deze geur plaats, deze wordt vastgelegd in ons geheugen en later herkent bij een (toekomstig) nieuw reukcontact. Een vorm van identificatie vindt plaats, waarnaar de geur verwijst. Het ontrafelen van ons olfactorisch systeem is een ingewikkeld proces geweest en in 2004 door Axel en Buck beschreven, waarvoor ze de Nobelprijs hebben gekregen<sup>4</sup>. De elektronische tegenhanger werkt op een gelijksoortige wijze. Detectie van de VOC's, registratie en vastleggen en herkenning van eerdere "ervaringen". Deze zogenaamde eerdere ervaringen zijn vastgelegd met andere systemen<sup>5</sup>. Bijvoorbeeld diagnostiek van astma en COPD middels spirometrie, longcarcinoom door middel van X-thorax en cytologie. Het blijkt dat deze aandoeningen een specifieke combinatie van VOC's via de uitademingslucht verspreiden. De

detectie van deze specifieke VOC's via de e-nose kan de diagnose in een vroeger stadium vaststellen.

#### Potentiële mogelijkheden

Astma met een persisterende obstructie heeft een andere pathogenese (een ander soort inflammatie) dan COPD<sup>6</sup>. In de dagelijkse praktijk kan het lastig zijn om astma met een persisterende obstructie te onderscheiden van COPD met reversibiliteit. Binnen de standaard hebben we afgesproken, dat COPD met reversibiliteit van de FEV<sub>1</sub> (>12%) kan wijzen op een dubbeldiagnose van astma met COPD. De diagnose astma impliceert al snel het voorschrijven van inhalatiecorticosteroiden als men meer dan 2x/week een luchtwegverwijder nodig heeft, terwijl dit bij COPD niet het geval is. De e-nose kan helpen om het onderscheid tussen COPD en de dubbeldiagnose astma met COPD nog beter te maken. Ook andere aandoeningen, zoals bronchiëctasieën, pneumonieën, sinusitiden en longcarcinoom produceren hun specifieke VOC's en zijn door de e-nose te detecteren. Het voordeel van deze (nieuwe) methode van diagnostiek is niet invasief en men kan de diagnoses real time (aan bed) vaststellen. De apparatuur wordt steeds handzamer en is vergelijkbaar met een eenvoudige FeNO meter, een handzaam apparaat, dat NO (stikstofmonoxide) kwantitatief in de uitademingslucht kan vaststellen die verhoogd is bij bijvoorbeeld niet goed ingesteld astma. Op dit moment loopt er onderzoek (onder andere door het Astma Fonds gesubsidieerd) naar de betrouwbaarheid van de e-nose apparatuur bij de diagnostiek van astma en COPD<sup>7</sup>.

#### Conclusies voor de praktijk:

- Met de e-nose kan de diagnostiek van luchtwegaandoeningen verbeterd worden en de dubbeldiagnose astma/COPD beter gesteld en verfijnd worden.
- Betrouwbaarheid van de e-nose in de 1e lijn wordt op dit moment onderzocht.
- De verwachting is dat in de (nabije) toekomst deze apparaten aan het instrumentele arsenaal van de huisarts worden toegevoegd.

Voetnoten en literatuurverwijzing: [www.cahag.nl](http://www.cahag.nl)

### Is 'priming' noodzakelijk bij reversibiliteitstesten en bij eerste gebruik van een voorzetkamer bij de patiënt?

Ing. P. Hagedoorn en Dr. A.H. de Boer, onderzoekers (inhalatie technologen), Rijksuniversiteit Groningen

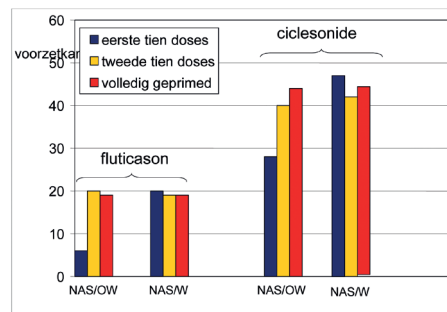
Dosisaërosolen MDI (metered dose inhalers) worden meestal in combinatie met voorzetkamers gebruikt. Een voorzetkamer vangt de aërosol op uit de MDI waarna deze rustig door de patiënt kan

worden geïnhaald. Voordelen van een voorzetskamer zijn:

1. Minder (coördinatie) problemen van het tegelijkertijd moeten afvuren en inhaleren van de inhalatiemedicatie.
2. Meer medicatie in de longen zelf.
3. Minder medicatie neerslag in de mond- en keelholte van de patiënt.
4. Minder lokale bijwerkingen zoals Candida-infecties en heesheid.

Waar echter in de dagelijkse praktijk weinig rekening mee wordt gehouden is dat in voorzetskamers ook aanzienlijke verliezen kunnen optreden en dat deze verliezen afhankelijk van de combinatie (MDI-voorzetskamer) en de omstandigheden flink kunnen variëren. Dit kan de effectiviteit van de therapie en van reversibiliteitstesten zoals deze in de praktijk worden gedaan beïnvloeden. Oorzaken van de verliezen van medicatie bij gebruik van een voorzetskamer zijn onder andere de hoge uittredesnelheid van de aerosol uit de MDI, het uitzakken door de zwaartekracht (sedimentatie), elektrostatische aantrekking van aerosoldeeltjes en de stromingspatronen van de aerosol in de voorzetskamer. Onbekend is welke factor het grootste verlies veroorzaakt, wel is bekend dat andere variabelen hier invloed op hebben. Zo wordt het uitzakken (en dus neerslag) door zwaartekracht (sedimentatie) bepaald door de deeltjesgrootte en de verblijftijd. Om deze neerslag te beperken moet de verblijftijd van de aerosol in de voorzetskamer kort zijn. Elektrostatische aantrekking geeft vooral in een nieuwe voorzetskamer significant hogere verliezen dan in een gebruikt exemplaar. Dit komt doordat 'coaten' met componenten uit de geneesmiddeloplossing of suspensie, ook wel 'priming' genoemd, een verminderde elektrostatische aantrekking van aerosoldeeltjes aan de voorzetskamerwand geeft. Uit onderzoek blijkt ook dat pas na globaal tien doses uit een nieuwe niet-antistatische voorzetskamer de maximale dosis wordt afgegeven. Deze maximale dosis hangt ook af van de relatieve luchtvochtigheid (RV). De relatieve luchtvochtigheid is erg belangrijk omdat deze verantwoordelijk is voor de mate van elektrostatische ladingen. De verliezen in een voorzetskamer worden groter naarmate de luchtvochtigheid afneemt. Bij een lage luchtvochtigheid dus meer oplading en daardoor meer verliezen met als gevolg een lagere beschikbare dosis voor de patiënt. Voor antistatische voorzetskamers, zoals de AeroChamber Plus Flow Vu is priming minder relevant, maar ook de afgeleverde dosis uit dit type kamers is sterk afhankelijk van de relatieve luchtvochtigheid. Een andere en betere methode om te voorkomen dat te veel medicijn neerslaat in de voorzetskamer is voorbehandeling van de voorzetskamer volgens de 'drip and dry' procedure. Dit is het dompelen van de voorzetskamer in een (schoon) lauwwarm sopje van afwasmiddel en het vervolgens aan de lucht laten afdruppen en drogen van de kamer. De voorzetskamer mag niet worden geboend of nagespoeld met schoon water en niet worden afgedroogd met een doek omdat het effect van het 'primen' dan verloren gaat. Het achtergebleven afwasmiddel heeft hetzelfde positieve effect als het afvuren van tien doseringen van het medicijn.

Het onderstaande figuur laat de invloed van 'primen' en type voorzetskamer op de output (beschikbaarheid voor de patiënt) zien. De gebruikte niet-antistatische voorzetskamers zijn de Volumatic en AeroChamber Plus. De antistatische voorzetskamer in deze studie is de AeroChamber Plus Flow Vu. Hierbij wordt de dosis vanuit de voorzetskamer bij een bepaalde inhalatie flow rate opgevangen in een filter en vervolgens chemisch geanalyseerd en uitgedrukt in percentage van de werkelijke dosis uit de MDI die op dezelfde wijze is bepaald.



Figuur: De invloed van "priming" door wassen in een sopje op de gemiddelde doses (n=10) die uit de voorzetskamers (Volumatic/AeroChamber Plus) wordt geïnhaald in procenten van de dosis uit de dosis-aerosol komt.\*

NAS = niet-antistatische voorzetskamer;  
OW = ongewassen voorzetskamer; W = gewassen.

\* bij 35% RV voor fluticasone en ciclesonide.

#### Conclusies voor de praktijk:

- Spoel/was een nieuwe voorzetskamer altijd eerst in een (schoon) sopje met huishoudelijk afwasmiddel en laat deze vervolgens (zonder naspoelen met schoon water) afdruppen en drogen aan de lucht.
- Antistatische voorzetskamers (AeroChamber Plus Flow Vu en de Vortex) zijn in droge lucht beter dan niet-antistatische en hoeven niet worden voor behandeld via 'priming', maar in vochtige lucht is er weinig onderscheid tussen beide soorten.
- Zelfs uit een 'geprimeerde' of antistatische voorzetskamer is de afgegeven dosis afhankelijk van de luchtvochtigheid. Dit kan onder bepaalde omstandigheden zelfs een verdubbeling in output geven. Gebruik een voorzetskamer daarom bij voorkeur in de meest vochtige ruimte van het huis (bijvoorbeeld de badkamer kort nadat deze is gebruikt).
- De metalen Nebuhaler is nagenoeg ongevoelig voor de luchtvochtigheid en elektrostatische aantrekking en daarmee zeer geschikt voor reversibiliteitstesten.

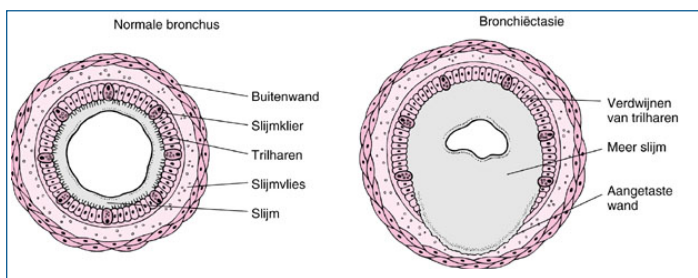
#### Bronchiëctasieën of gewoon een exacerbatie COPD/astma?

Dr. Frank Smeenk, longarts, Catharina ziekenhuis Eindhoven

Bronchiëctasieën zijn een persisterende en meestal progressieve ziekte van de longen, gekarakteriseerd door verwijde luchtwegen en verdikte luchtwegwanden (zie figuur 1). Dit wordt veroorzaakt door een (serie van) ernstige gebeurtenis(sen) waarbij een ontsteking van de luchtwegwand centraal staat. De long staat

continu bloot aan geïnhaleerde pathogenen vanuit de omgeving. Om infecties te voorkomen beschikken de longen over uitgebreide primaire en secundaire verdedigingsmechanismen waarbij onder andere ciliaire klaring, complement systeem, humorale en cellulaire afweermechanismen een belangrijke rol spelen. Wanneer er eenmaal door één (of meerdere) ernstige (herhaalde) ontsteking(en) van de luchtwegwand, bronchiëctatische afwijkingen zijn ontstaan, is het gemakkelijk te begrijpen dat, door een tekort schietende mucociliaire klaring en sputum stase in de ectatische afwijkingen, nieuwe infecties sneller kunnen optreden met als gevolg een verergering van de ectatische afwijkingen. Zo kan een patiënt in een vicieuze cirkel komen.

**Figuur 1**



### Incidentie/Prevalentie

Er zijn maar weinig recente gegevens beschikbaar met betrekking tot de incidentie en prevalentie van bronchiëctasieën. Een onderzoek van O'Brien liet een prevalentie van 29% zien in een cohort van eerstelijns COPD patiënten.<sup>1</sup> In een populatie van tweedelijns patiënten met een matig tot ernstig COPD liep deze prevalentie op tot 50%.<sup>2</sup> Deze gegevens laten zien dat bronchiëctasieën bij COPD patiënten een veel vaker voorkomend probleem is dan tot op heden werd aangenomen.

### Diagnostiek

Patiënten met bronchiëctasieën hebben veelal klachten van chronisch hoesten met meestal ook opgeven van wisselend gekleurd sputum. Soms kan dit bijzonder veel (kopjes vol!) en taai zijn, soms samengaan met haemoptoe. Ook deze kan mild zijn, maar soms ook levensbedreigend. Klinische omstandigheden (onder andere recidiverende exacerbaties van een COPD of astma waarvoor geen duidelijke verklaring gevonden wordt en waarbij een bacteriële luchtweginfectie vermoed wordt) waaronder men de diagnose bronchiëctasieën moet overwegen worden vermeld in Tabel 1.<sup>3</sup>

Aanvullende diagnostiek door de longarts geschiedt middels een HR CT van de thorax en nader onderzoek naar een eventuele onderliggende oorzaak. Daarbij moeten aangeboren afwijkingen zoals immotile cilia syndroom, auto immuunziekten, immunodeficiënties etc. worden overwogen.<sup>4</sup> Een thoraxfoto is van belang voor de differentiaal diagnostiek, maar is over het algemeen onvoldoende om de diagnose zeker te stellen.

### Therapie

De primaire therapie van een patiënt met bronchiëctasieën is gericht op het voorkomen van infecties en indien mogelijk op het behandelen van de onderliggende ziekte (zoals reumatoïde artritis, de verschillende vormen van immuun deficiënties, etc.). Centraal in het voorkomen van herhaalde (bacteriële) infecties is het zorgen voor een adequaat bronchiaal toilet. Dit kan door middel van het aanleren van zo genaamde 'active cycles of breathing' technieken en 'forced expiration' technieken. Houdingsdrainage kan het bronchiaal toilet verder ondersteunen, evenals autofysiotherapie technieken zoals een 'flutter'. Aanleren hiervan geschiedt door een deskundig fysiotherapeut. Ter verdere mobilisatie van sputum kan gebruik gemaakt worden van het inhaleren van fysiologisch of hypertoon zout. Indien gebruik gemaakt wordt van hypertoon zout, is het verstandig om patiënten tevoren kortwerkende luchtwegverwijders te laten inhaleren ter voorkoming van een bronchusobstructieve reactie. Indien bij longfunctieonderzoek ook sprake is van een bronchusobstructie (in het kader van de bronchiëctasieën, astma of COPD) dan dient deze behandeld te worden conform de NHG-Standaarden met luchtwegverwijders. Inhalatiecorticosteroiden hebben bij de behandeling hier geen plaats, tenzij er tevens sprake is van astma.

Wanneer sprake is van een exacerbatie van de bronchiëctasieën (toenemend hoesten, toenemend sputum volume, toenemende purulentie van sputum, toenemende dyspnoe d'effort en/of koorts) op basis van een bacteriële luchtweginfectie dan is prompte behandeling met antibiotica geïndiceerd. Vooraf dient idealiter eerst een sputum kweek ingezet te worden. Meestal kan volstaan worden met amoxicilline. Bij onvoldoende resultaat wordt gericht behandeld op geleide van de kweekuitslag. Bij langer bestaande bronchiëctasieën dient men rekening te houden met onder andere staphylococcus aureus en pseudomonas aeruginosa als mogelijke verwekkers.

Bij patiënten die last hebben van frequente exacerbaties (drie of meer antibiotica kuren per jaar) kan onderhoud antibiotica overwogen worden, eventueel in de vorm van inhalatie. Er is een indicatie voor influenza vaccinatie.

Operatieve behandeling (zelden) kan overwogen worden als conservatieve behandeling onvoldoende is én sprake is van lokale bronchiëctasieën in bijvoorbeeld maar één kwab.

Over het algemeen zullen patiënten door de longarts gecontroleerd worden. Een uitzondering zou gemaakt kunnen worden voor patiënten die een lage ziektelast blijken te hebben, aangehouden hebben zelf zorg te kunnen dragen voor een adequaat bronchiaal toilet en geen last hebben van recidiverende exacerbaties. Zij zouden jaarlijks gevolgd kunnen worden door de huisarts. Er dient dan gelet te worden op het beloop van de hoestklachten, de sputumproductie, eventuele intercurrente infecties, het eventueel optreden van een bronchusobstructie en het naleven van de adviezen met betrekking het bronchiaal toilet.

Tabel 1 Klinische omstandigheden waarbij bronchiëctasieën als mogelijke oorzaak overwogen kunnen worden.

- Persistierend hoesten (langer dan 2-3 maanden zonder andere duidelijke verklaring). Vooral als dit samengaat met één van de volgende factoren:
  1. Jonge leeftijd bij presentatie (jonger dan 45 jaar)
  2. Klachten die 2 jaar of meer bestaan
  3. Afwezigheid van een voorgeschiedenis van nicotine abus
  4. Het dagelijks ophoesten van grote hoeveelheden of juist erg purulent sputum
  5. Haemoptoe
  6. Sputum kweek uitslag *Pseudomonas aeruginosa*
- Onverklaarde haemoptoe of een langdurig niet productieve hoest
- Astma patiënten die instabiel zijn en waarbij geen duidelijke reden bestaat voor deze instabiliteit
- COPD patiënten met één van de volgende factoren:
  1. COPD patiënten met vooral (al dan niet productieve) hoestklachten als belangrijkste symptoom en waarvoor geen andere duidelijke verklaring bestaat (zoals chronische rhinitis, reflux en dergelijke)
  2. COPD patiënten met frequente exacerbaties (arbitrair > 2 per jaar)
  3. COPD patiënten met een traag herstel na luchtweginfecties (kan je iets over traag zeggen?)
  4. COPD patiënten zonder rook voorgeschiedenis.
- Patiënten met persisterende auscultatoire afwijkingen: vooral vroeg inspiratoire crepitaties

#### Conclusie voor de praktijk:

- Overweeg bronchiëctasieën als oorzaak bij recidiverende exacerbaties bij astma en COPD (arbitrair > 2 per jaar ondanks adequate preventieve behandeling), vooral als patiënten tevens chronische hoestklachten hebben met het al dan niet opgeven van slijm.
- Bronchiëctasieën blijkt een vaak voorkomend nevenprobleem te zijn bij COPD patiënten (N.B. ook bij een eerstelijns COPD-populatie!).
- De diagnose wordt gesteld middels HRCT scan; met behulp van een conventionele thoraxfoto kan de diagnose over het algemeen niet gesteld worden.
- Primair in de behandeling is het zorgen voor een adequaat bronchiaal toilet, een maximale bronchodilatatie en de behandeling van de eventuele onderliggende ziekte.
- Bij infectieuze exacerbaties is snelle behandeling met antibiotica geïndiceerd, waarbij meestal met amoxicilline uitgekomen kan worden. Geadviseerd wordt om voor het starten van de behandeling een sputumkweek in te zetten, zodat bij onvoldoende reactie op de ingestelde therapie behandeld kan worden op geleide van de uitslag van de sputumkweek.

Voetnoten en literatuurverwijzing: [www.cahag.nl](http://www.cahag.nl)

## Agenda:

### 7<sup>e</sup> CAHAG-conferentie 24 januari 2013 Utrecht

Op deze 7e CAHAG-conferentie wordt u bijgepraat over actuele ontwikkelingen rondom astma en COPD in de eerste lijn. Onderwerpen zijn bijstellingen in de NHG-en zorgstandaarden astma bij volwassenen en kinderen, ontwikkelingen rond inhalatietechnologie, de rol die de ziektelast meting kan hebben bij patiëntempowerment, de stand van zaken bij zorggroepen, (exacerbatie)zelfmanagement bij astma en COPD, optimale diagnostiek, individueel zorgplan, ICT en patiënt portals, etc. Buiten deze thema's is er ook ruimte voor het presenteren van actuele (wetenschappelijke) ontwikkelingen en resultaten van recent onderzoek. Meer informatie en zin om iets te presenteren? zie [www.cahag.nl/agenda](http://www.cahag.nl/agenda)

### POH cursussen dinsdag 19 maart 2013 Amsterdam en donderdag 25 april 2013 Zwolle

Voor meer informatie zie [www.cahag.nl/Scholing](http://www.cahag.nl/Scholing)

### CASPIR en Onderwijs aan zorggroepen

De CAHAG biedt een scholingsaanbod speciaal gericht op zorggroepen. Deze scholing is voor huisartsen, praktijkverpleegkundigen/ondersteuners, eventueel praktijkassistentes en samenwerkingspartners (bv. fysiotherapeuten). Het aanbod is gericht op de zorg zoals die wordt verleend in de huisartspraktijken. Voor een overzicht van de scholingen: [www.cahag.nl/nieuws](http://www.cahag.nl/nieuws) of aanvragen via [onderwijs@secretariaatcahag.nl](mailto:onderwijs@secretariaatcahag.nl).

## Colofon

De CAHAG (COPD & Astma Huisartsen Advies Groep) is een onafhankelijke stichting gevormd door huisartsgeneeskundige experts op het gebied van COPD en astma, zie [www.cahag.nl/](http://www.cahag.nl/) over de CAHAG. Het CAHAG bulletin verschijnt 3x per jaar en heeft als doel de verspreiding van onafhankelijke praktisch toepasbare kennis van belang voor de praktijkvoering in de huisartspraktijk op het gebied van astma en COPD. De beschreven standpunten zijn de verantwoordelijkheid van de auteur en (tenzij anders vermeld) niet het officiële standpunt van de CAHAG.

**Redactie:** dr. Jiska Snoeck – Stroband, dr. Bart Thoonen, dr. Ivo Smeele, Thei Steenkamer, Gerrit van Roekel, Frank Oldenhof, allen (kader)huisarts, drs. Marjan Verschuur - Veltman, gezondheidswetenschapper.

**Redactie-adres:** mevr. Mirjam Sijp, p/a CAHAG secretariaat Domus Medica Postbus 3231 3502 GE Utrecht E-mail: [cahagsecretariaat@nhg.org](mailto:cahagsecretariaat@nhg.org) Tel. 030 - 282 35 58 / Fax: 030 - 282 35 01

De uitgave van dit bulletin is mede mogelijk gemaakt door een unrestricted grant van de subsponsors Chiesi, Takeda, Novartis en de hoofdsponsors:

AstraZeneca

Boehringer  
Ingelheim

gsk  
GlaxoSmithKline