

Heel de mens met chronische luchtwegvernaauwing

Citation for published version (APA):

Franssen, F. (2022). *Heel de mens met chronische luchtwegvernaauwing*. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/spe.20220401ff>

Document status and date:

Published: 01/04/2022

DOI:

[10.26481/spe.20220401ff](https://doi.org/10.26481/spe.20220401ff)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.



dr. Frits M.E. Franssen

Faculty of Health, Medicine, and Life
Sciences

**Heel de mens met chronische
luchtwegvernauwing**

Oratie dr. Frits Franssen 01.04.2022

Geachte mevrouw de pro-rector,

Hoog- en zeergeleerde en gewaardeerde collega's,

Geachte leden van de Raden van bestuur van Maastricht UMC+ en Ciro,

Lieve vrienden en familie,

Beste patiënten en andere belangstellenden,

Dank voor jullie komst naar hier, de aula van de Universiteit Maastricht. Dank voor het aansluiten via de livestream voor degenen thuis of op het werk.

Ik voel mij zeer vereerd vandaag hier te staan en mijn leerstoel met de titel 'gepersonaliseerd management van COPD' in jullie aanwezigheid te mogen aanvaarden.

En ja, het is 1 april. Bij het bekendmaken van deze datum voor mijn oratie kreeg ik van velen van jullie de vraag of mijn benoeming wellicht een grap was. Ik ben blij dat jullie ondanks deze onzekerheid toch de gok hebben gewaagd om mijn lezing bij te wonen. Ik zal jullie vanmiddag laten zien dat de aandoening COPD en het management daarvan géén grap is, maar een uiterst serieuze zaak. Ook zal ik jullie uitleggen waarom mijn leerstoel binnen de onderzoeksschool NUTRIM van de Faculty of Health, Medicine and Life Sciences van belang is en hoe deze tot stand is gekomen. Tenslotte zal ik jullie meenemen in mijn plannen op het gebied van onderzoek, zorg, onderwijs en maatschappij in het kader van deze leerstoel.

De titel van mijn lezing is 'Heel de mens met chronische luchtwegvernauwing'. Ik hoop dat jullie aan het eind van mijn verhaal inzien dat deze titel meerdere betekenissen heeft. Ik doe hiermee een oproep voor integrale diagnostiek en behandeling van de huidige COPD patiënten en spreek een ambitie uit voor de zorg voor toekomstige patiënten.

COPD staat voor chronic obstructive pulmonary disease, in het Nederlands chronische obstructieve longziekte. Het is een ongeneeslijke ziekte die grotendeels veroorzaakt wordt door het roken van sigaretten. Patiënten met COPD worden gekenmerkt door de permanente aanwezigheid van luchtwegklachten, met name kortademigheid, hoesten, opgeven van sputum én door beperking van hun dagelijks functioneren. Hierdoor is de kwaliteit van leven van COPD patiënten vaak verlaagd. Bovendien is de levensverwachting van deze patiënten verkort.

Op het niveau van de longen wordt COPD gedefinieerd door de aanwezigheid van chronische luchtwegvernauwing. Deze vernauwing wordt veroorzaakt door ontsteking van de luchtwegen door de langdurige blootstelling aan schadelijke stoffen. Hierdoor wordt de ademhaling bemoeilijkt.

Het vaststellen van deze luchtwegvernauwing vindt plaats door middel van een longfunctie onderzoek, de spirometrie. Bij dit onderzoek wordt onder andere gemeten hoeveel lucht een persoon in één seconde kan uitblazen. We noemen dit de éénsecondewaarde, ook wel FEV₁. Door vernauwing van de luchtwegen is de éénsecondewaarde bij patiënten met COPD afgenomen. U ziet dit aan de rode lijn in de middelste figuur. De mate waarin deze afgenomen is, wordt traditioneel gebruikt om de ernst van COPD aan te duiden. We spreken van

milde luchtwegvernauwing als de éénseconde waarde boven de 80% van de voorspelde waarde is; van matige vernauwing als deze tussen 50-80% is en van ernstige of zeer ernstige vernauwing onder respectievelijk 50 of 30%.

Het ligt voor de hand om te veronderstellen dat patiënten met meer ernstige luchtwegvernauwing zieker zijn, dat wil zeggen meer kortademig zijn, meer beperkt zijn in hun dagelijks functioneren en een lagere kwaliteit van leven hebben. Als we naar de totale groep patiënten kijken, is dat inderdaad het geval. Maar in mijn dagelijkse praktijk als longarts is de mate van luchtwegvernauwing nauwelijks bruikbaar om te voorspellen hoe de patiënt eraan toe is. Ik demonstreer u dat aan de hand van deze figuur, afkomstig uit het proefschrift van Dionne Smid uit 2017.

Deze figuur toont voor een groep van ruim 18 duizend patiënten het verband tussen de éénsecondewaarde op de horizontale as en hun kwaliteit van leven, gemeten met een voor COPD patiënten ontwikkelde vragenlijst, op de verticale as. De rode kleur duidt op slechte waarden, de groene kleur op betere waarden. Hoewel er sprake is van een statistisch verband tussen de longfunctie en de kwaliteit van leven, ziet u dat het voor een individuele patiënt onmogelijk is om de kwaliteit van leven af te lezen aan de hand van de éénsecondewaarde. Kijk bijvoorbeeld naar patiënten met een longfunctie van 80%: vele daarvan zullen nog een goede kwaliteit van leven hebben, maar er zullen er ook zijn bij wie de kwaliteit van leven ernstig verminderd is.

Vele onderzoeken in de afgelopen decennia hebben laten zien dat de éénsecondewaarde óók een slechte voorspeller is voor andere uitkomsten die voor patiënten belangrijk zijn, zoals de mate van kortademigheid, het

inspanningsvermogen en zelfs het risico op overlijden. Toch is voor veel zorgprofessionals en patiënten deze éénsecondewaarde heilig. Kleine verbeteringen in deze waarde tijdens opvolging op de polikliniek worden hoopvol omarmt als teken dat de ingezette behandeling werkt, of als signaal dat heling wellicht mogelijk is. Een afname daarentegen wordt vaak gezien als een bevestiging van achteruitgang en naderend onheil. We weten echter uit onderzoek dat de longfunctie bij COPD over de tijd kleine variaties laat zien. Deze gaat dus niet per definitie versneld achteruit, zoals vroeger werd gedacht. Ook bij de registratie van nieuwe geneesmiddelen voor COPD houdt men stevig vast aan de éénsecondewaarde. Zo vaart het Europese Medicijnen Genootschap, de EMA, nog steeds sterk op het aantonen van verbetering van éénsecondewaarde bij de beoordeling van nieuwe inhalatiemedicatie. Men gaat ervan uit dat als de longfunctie verbetert, de patiënt zich beter zal voelen en meer zal kunnen. Ik zal jullie laten zien dat deze aanname niet juist is.

Eén van de redenen waarom de éénsecondewaarde zo weinig bruikbaar is, is het feit dat er naast luchtwegvernauwing andere afwijkingen optreden in de longen van COPD patiënten. Één daarvan is het verloren gaan van longblaasjes wat we aanduiden als longemfyseem. Hierdoor neemt het vermogen van de longen om zuurstof op te nemen af. We kunnen dat vaststellen in het longfunctie laboratorium. We kunnen dat ook zichtbaar maken op een computer tomografie scan van de longen, zoals jullie zien aan de rechter kant van de dia. Boven een normale scan; onder de scan van een patiënt met emfyseem, waarbij de gebieden met zwarte gaten opvallen. Dit zijn gebieden waar geen longweefsel meer aanwezig is.

Een andere verandering is dat de longen van COPD patiënten vaak uitzetten, door verlies aan elasticiteit. Hierdoor neemt de hoeveelheid lucht in de longen toe, waardoor de patiënt moeite heeft om goede ademteugen te nemen. We noemen dit fenomeen 'hyperinflatie'. We zien dat op de rechter röntgenfoto, waarbij het middenrif veel lager staat en de longen groter zijn dan op de foto links. Ook zien we dat aan de patiënt zelf, die een zogenaamde tonvormige borstkas heeft. Hyperinflatie draagt bij aan de ernst van kortademigheid en beperking van inspanning.

De hoeksteen van de medicamenteuze behandeling van COPD bestaat uit het dagelijks inhaleren van luchtwegverwijdende medicijnen. Dit heeft als doel de longfunctie te maximaliseren, de symptomen en kwaliteit van leven te verbeteren en het inspanningsvermogen te doen toenemen. In een heel recent gepubliceerd onderzoek van Maud Koopman onderzochten we de effecten van luchtwegverwijders op enkele belangrijke uitkomsten bij patiënten met COPD. We waren met name geïnteresseerd in de sámenhang tussen deze uitkomsten, met andere woorden: als de longfunctie verbetert door deze medicijnen, verbetert dan ook het inspanningsvermogen? En als de éénsecondewaarde verbetert, neemt dat ook de mate van hyperinflatie af? We onderzochten dat door zelforganiserende kaarten te maken waarvan jullie er hier drie zien. Van links naar rechts: de éénsecondewaarde, de hyperinflatie en het inspanningsvermogen. Elke kaart is een soort groepsfoto van de onderzochte groep patiënten, waarbij iedere patiënt op elke kaart op dezelfde plek staat. De patiënt neemt op elke kaart een andere kleur aan op basis van zijn unieke kenmerken. Een rode kleur betekent dat de patiënt door behandeling een goede verbetering laat zien. Groen betekent een gemiddelde verbetering en blauw betekent een verslechtering. Ook zien jullie dat de computer de

patiënten heeft geclusterd, van C1 tot C6. Deze clustering maakt het mogelijk om binnen de totale groep te kijken naar groepjes van patiënten die hetzelfde patroon in uitkomsten laten zien. Patiënten in zo'n cluster lijken dus sterk op elkaar.

Een aantal zaken valt op. Binnen elk van de drie kaarten zijn er patiënten die een goede verbetering laten zien, maar ook patiënten die minder goed of niet reageren. Als we bijvoorbeeld in de linker figuur kijken, dan zijn het vooral de patiënten in clusters C1 en C2 die goed verbeteren in hun éénsecondewaarde. Wat ook opvalt is dat de drie kaarten sterk verschillen. Patiënten die verbeteren op 1 uitkomst, verbeteren dus niet vanzelfsprekend ook op andere uitkomsten. Jullie zien bijvoorbeeld in het rechter figuur dat patiënten uit cluster 2 slechts een gemiddelde toename van hun inspanningsvermogen laten zien, ondanks dat hun éénsecondewaarde zo goed verbeterde.

Op basis van de clustering kon de computer uiteindelijk een groep patiënten identificeren die op alle uitkomsten een goede vooruitgang liet zien, cluster C1. Daarentegen stelde de computer ook vast, dat er een aantal groepen is dat nauwelijks tot niet reageert op deze behandeling met luchtwegverwijders, clusters C5 en C6.

Uit dit onderzoek leren we dat de effecten van luchtwegverwijders bij COPD variabel zijn, zowel tussen, als binnen patiënten. Deze variatie moeten we bestuderen om te kunnen begrijpen waarom sommige patiënten goed reageren en andere niet. Door onderzoek te doen náár en b́innen subgroepen van patiënten zullen we de aandoening beter begrijpen. Ook zullen we beter kunnen garanderen dat patiënten gunstig responderen op voorgeschreven

behandelingen. Daarnaast kunnen we voorkómen dat we patiënten medicijnen voorschrijven waar ze geen baat bij hebben, maar die wel gepaard gaan met kosten en bijwerkingen. Ook zal vergroting van ons inzicht helpen bij de ontwikkeling van nieuwe behandelingen voor patiënten die onvoldoende reageren op de huidige beschikbare interventies.

Baanbrekend onderzoek van de afdeling Longziekten van Maastricht UMC en het toenmalige astmacentrum Hornerheide, het huidige CIRO, toonde eind jaren tachtig al aan dat COPD ook buiten de longen belangrijke veranderingen kent. Een deel van de patiënten verliest namelijk in het beloop van hun ziekte gewicht. Ondergewicht en met name een te lage spiermassa werden geïdentificeerd als onafhankelijke factoren die bijdragen aan de ziektelast en het voortijdige overlijden bij COPD. Belangrijker nog: waar altijd werd verondersteld dat COPD niet behandelbaar was, toonden Maastrichtse onderzoekers aan dat verbetering van lichaamsgewicht en spiermassa gepaard gaat met beter functioneren en zelfs een langere overleving.

Inspanningstraining en voedingsinterventies kregen een vaste plaats in de behandeling van COPD. Professor Emiel Wouters en professor Annemie Schols zetten Maastricht en CIRO internationaal op de kaart als centra waar déze en andere systemische uitingen van COPD diepgaand en gestructureerd onderzocht worden.

Één van de andere systemische uitingen van COPD is het vóórkomen van andere chronische ziekten, zogenaamde comorbiditeiten. Onderzoek uit het proefschrift van Lowie Vanfleteren liet al in 2013 zien dat bij COPD patiënten verwezen voor behandeling in CIRO vele andere aandoeningen aanwezig zijn. In het onderzoek bestudeerden we het vóórkomen van 13 klinisch relevante

bijkomende aandoeningen. Deze staan genoemd onder de figuur. Van alle deelnemende patiënten had 98% tenminste 1 van deze bijkomende ziektes, zo'n 30% had er zelfs 5 of meer. In deze figuur zien jullie dat ruim de helft van de patiënten een verhoogde bloedsuikerspiegel had, als teken van diabetes of een voorstadium daarvan. Jullie zien dat ook andere risicofactoren voor hart- en vaatziekten zoals hoge bloeddruk, verstoord lipiden profiel en obesitas heel vaak voorkomen. Omdat we weten dat COPD patiënten vaker aan hart- en vaatziekten overlijden dan mensen zonder COPD, biedt dit mogelijkheden voor preventief ingrijpen. Ook andere comorbiditeiten, zoals botontkalking, nierfunctiestoornissen en psychologische klachten in de vorm van angst en depressie kwamen vaak voor de patiënten in ons onderzoek. Deze bijkomende aandoeningen dragen bij aan het verlies van door patiënten ervaren gezondheid en aan beperkingen.

De wetenschap dat COPD gepaard gaat met manifestaties buiten de longen en comorbiditeiten, heeft consequenties voor het management van patiënten in de klinische praktijk. Klachten als kortademigheid, vermoeidheid en moeite met het leveren van inspanning bij een persoon met COPD worden vaak toegeschreven aan de eerder door mij genoemde afwijkingen in de longen. Zowel zorgverleners als patiënten zijn zich er nog onvoldoende van bewust dat deze klachten ook kunnen optreden in het kader van bijkomende aandoeningen, zoals hart- en vaatziekten of obesitas.

Sarah Houben-Wilke deed voor haar proefschrift onderzoek naar de hartfunctie bij COPD. Bij patiënten die verwezen werden naar CIRO werd een echocardiogram gemaakt. Dit was onderdeel van de onderzoeken vóór de start van het derdelijns longrevalidatie programma. Het resultaat zien jullie in het

middelste plaatje. Bij meer dan de helft van de patiënten was er sprake van echocardiografische afwijkingen, waaronder een verdikking van de hartspier, een verhoogde druk in het hart, een verminderde pompfunctie of een hartklepafwijking. Patiënten mét deze afwijkingen hadden een lagere kwaliteit van leven en een lager inspanningsvermogen dan patiënten met een normale hartfunctie. Desondanks was de longfunctie van deze groepen vergelijkbaar.

Opzienbarend was ook de bevinding dat bij tweederde van de patiënten deze afwijking niet eerder bij de huisarts of verwijzend longarts geconstateerd was. Vergelijkbare data hebben we ook gepubliceerd over andere comorbiditeiten. Ik concludeer hieruit dat we in de huidige zorg onze COPD patiënten tekort doen, door onvoldoende oog te hebben voor klinisch relevante comorbiditeiten en door deze onbehandeld te laten. Maar ik realiseer me óók dat we niet alle patiënten aan uitgebreide en kostbare diagnostiek kunnen onderwerpen, zonder dat de toegevoegde waarde hiervan is aangetoond. We zullen dus op zoek moeten naar manieren om patiënten met een verhoogde kans op het vinden van afwijkingen te herkennen. Dat doen we door te bestuderen of er binnen de grote groep van COPD patiënten, subgroepen met vergelijkbare kenmerken te herkennen. Voor deze subgroepen kan doelgerichte diagnostiek, zoals een echo van het hart of een meting van de spiermassa, en gerichte behandeling van meerwaarde zijn.

Collega longarts Filip Triest doet onderzoek naar deze subtypes van patiënten. Hij vergeleek het vóórkomen van comorbiditeiten bij COPD patiënten met die bij oudere rokers en niet-rokers. Ook hij maakte gebruik van de clustertechniek om deze subtypes te herkennen. Patiënten die veel op elkáár maar niet op de overige patiënten lijken worden hierbij in hetzelfde cluster geplaatst. Jullie zien

de uitkomst hiervan in de bovenste figuur. Hij constateerde dat er op basis van comorbiditeiten binnen de COPD groep 5 clusters geïdentificeerd kunnen worden C1-C5, terwijl dit er bij de gezonde ouderen maar 3 zijn X1-X3.

In de onderste drie figuren zien jullie dat cluster C5, van patiënten met een laag gewicht, een lage spiermassa en botontkalking specifiek bij COPD bleek voor te komen. De patiënten in dit cluster werden ook gekenmerkt door een uitgesproken verlaging van de zuurstofopnamecapaciteit als uiting van longemfyseem. Deze groep patiënten wordt herkend als relevante subgroep van COPD.

Een ander COPD specifiek cluster bestond overwegend uit vrouwelijke patiënten met veel symptomen van angst en depressie en een bijzonder lage kwaliteit van leven.

Dit onderzoek bevestigt het bestaan van verschillende subtypes van patiënten binnen COPD.

Een belangrijke focus van mijn leerstoel is het vergroten van ons inzicht in het ontstaan van deze verschillende subtypes. Ook wil ik instrumenten ontwikkelen voor gepersonaliseerde diagnostiek en behandeling voor deze subtypes.

Hoewel niet formeel zo vastgelegd, beschouw ik het als mijn verantwoordelijkheid om met mijn leerstoel in synergie met alle collega's in het onderzoek en in de kliniek, de internationale positie van Maastricht UMC en CIRO op het gebied van onderzoek naar COPD als longziekte met systemische uitingen te behouden en waar mogelijk uit te breiden.

Veel patiënten met COPD krijgen vroeg of laat te maken met longaanvallen, in de medische wereld ook wel exacerbaties genoemd. We spreken van een

longaanval als een patiënt een plotselinge toename van luchtwegsymptomen ervaart. Hij is dus meer kortademig, hoest meer of hoest verkleurd sputum op en heeft vaak een gespannen gevoel op de borst. Een longaanval is dus een heel subjectieve ervaring. Deze is volledig gebaseerd op een toename van symptomen door de patiënt. Dat neemt niet weg dat een longaanval grote gevolgen voor de patiënt.

De meeste patiënten hebben acuut medicatie nodig voor gebruik in de thuissituatie. Deze bestaat uit extra gebruik van luchtwegverwijders en meestal een kuur met de ontstekingsremmer prednison al dan niet in combinatie met een antibioticum.

Ook maakt zo'n longaanval regelmatig ziekenhuisopname noodzakelijk, vooral wanneer de patiënt vernevelingen met medicijnen, behandeling met zuurstof of beademing nodig heeft. We spreken dan van een ernstige longaanval. Toch zegt de ziekenhuisopname op zich vaak niks over de ernst van de longaanval. Ontbreken van een sociaal netwerk, angst bij de patiënt of presentatie in de nacht kunnen redenen zijn voor ziekenhuisopname bij patiënten die geen dwingende opname indicatie hebben.

Roy Sprooten deed in zijn proefschrift onderzoek naar de impact van ernstige longaanvallen op de korte en langere termijn. Hij verzamelde de kenmerken en uitslagen van patiënten die werden opgenomen op de longafdeling in Maastricht en volgde deze patiënten een tijd op. Het onderzoek liet zien dat 5 tot 10% van de COPD patiënten tijdens ziekenhuisopname overlijdt. Dit percentage steeg zelfs tot 14% bij patiënten met acuut longfalen waarvoor beademing met een positieve druk masker noodzakelijk was. Ook liet hij zien

dat na 90 dagen zo'n 16% van de patiënten niet meer in leven was en na 1 jaar zelfs een kwart. Je kunt dus terecht spreken van een ernstige gebeurtenis in het beloop van de ziekte.

In zijn proefschrift onderzocht Roy ook mogelijke voorspellers voor overlijden. Oudere patiënten, mannen, patiënten met een lage éénsecondewaarde of zuurstofopname capaciteit, met chronische koolzuurstapeling, frequente opnames en heropnames en patiënten met bijkomende aandoeningen hadden het hoogste risico op overlijden. Dit onderzoek heeft nieuwe inzichten gegeven in ernstige longaanvallen en kan helpen bij risico stratificatie van patiënten. Toch heeft het nog geen dringende implicaties voor de dagelijkse praktijk op de longafdeling. De behandeling van een longaanval bestaat namelijk vrijwel altijd uit dezelfde combinatie van medicijnen om de luchtwegen te verwijderen en de ontsteking te remmen. Dat is dus heel recht toe recht aan. Alle patiënten krijgen dezelfde behandeling. En ondanks deze behandeling is de uitkomst voor veel patiënten dus slecht. In het kader van mijn leerstoel zal ik mij inspannen om deze situatie te doorbreken.

Hoewel de meerderheid van de longaanvallen niet tot ziekenhuisopname leidt, hebben ook deze grote invloed op het beloop van de ziekte. Patiënten met frequente longaanvallen hebben een snellere achteruitgang van longfunctie, hun kwaliteit van leven is lager en ze hebben een verhoogd risico op overlijden. In een recent onderzoek van Felipe Machado waren we onder andere geïnteresseerd in de invloed van longaanvallen op het gewicht en de spiermassa bij COPD patiënten. Dit werd onderzocht door middel van een DEXA scan, waarmee het mogelijk is de spiermassa van de verschillende delen van het lichaam afzonderlijk te meten. COPD patiënten werden wederom

vergeleken met rokers en niet-rokers zonder COPD en gedurende twee jaren opgevolgd. In de figuren op deze dia zien jullie voor elk van deze groepen, de waarden aan de start van het onderzoek en na twee jaar. Jullie zien dat het gewicht van de COPD patiënten stabiel blijft. In de rechter figuur zien jullie echter dat de totale hoeveelheid spiermassa van het lichaam afnam.

Felipe heeft vervolgens ingezoomd op de verschillende delen van het lichaam, de benen, de romp en de armen. Hij vond dat bij de COPD patiënten vooral de spiermassa van de benen en de romp afnam, terwijl de spiermassa van de armen stabiel bleef. Ook liet hij zien dat patiënten met frequente longaanvallen een sterkere afname van spiermassa hadden. Mogelijk speelt verminderde activiteit en conditieverlies door het optreden van longaanvallen een rol bij het gedifferentieerde verlies van spiermassa over het lichaam.

Vanwege de negatieve gevolgen van longaanvallen, is het voorkómen van deze gebeurtenissen één van de centrale doelen bij de medicamenteuze behandeling van COPD. Toch slagen we hier nog niet zo goed in. Weliswaar daalt de frequentie van longaanvallen in veel gerandomiseerde onderzoeken met inhalatiemedicijnen, deze wordt nooit nul. Ook kunnen we niet goed voorspellen bij welke patiënten deze blijven optreden en wannéér deze zullen optreden. Het gevolg is, ook in dít geval, dat de behandeling vaak een kwestie van 'trial and error' is. Dit resulteert in non-respons, bijwerkingen en onnodige kosten. De aanpak van longaanvallen vraagt dus om meer inzicht en maatwerk.

Onderzoek in het afgelopen decennium heeft laten zien dat wat wij longaanvallen noemen, eigenlijk heel gevarieerde gebeurtenissen zijn. Deze variatie speelt zich af op meerdere niveaus. Op de eerste plaats de oorzaak van

de longaanval. Vaak betreft een bacterie of een virus of zelfs een combinatie van beide. Door infectie neemt de ontsteking in de luchtwegen toe en daarmee de mate van luchtwegvernauwing. We weten ook dat er longaanvallen zijn waarbij een bepaald soort witte bloedcellen, de zogenaamde eosinofielen, in verhoogde concentratie voorkomen in het sputum en in de bloedbaan. Ook zijn er longaanvallen waarbij er géén toegenomen ontsteking in de luchtwegen wordt waargenomen, maar de patiënt desondanks meer klachten heeft. Mogelijk speelt acute verslechtering van bestaande ziektes of het acuut optreden van nieuwe ziektes met vergelijkbare symptomen een rol bij déze longaanvallen.

Acute decompensatie van bestaand hartfalen, hartritmestoornis en longembolie zijn voorbeelden van aandoeningen die de symptomen van een longaanval kunnen maskeren of verergeren. Uiteraard vragen deze om een andere behandeling. Ook angst voor kortademigheid en inadequaet gebruik van luchtwegmedicijnen kunnen oorzaken van een longaanval zijn.

Samen met 16 internationale collega's heb ik de afgelopen jaren gewerkt aan een meer objectiveerbare definitie van een longaanval en criteria om de ernst van een longaanval vast te bepalen. We stellen voor dat we voortaan spreken van een longaanval als een patiënt meer kortademig is, meer hoest of meer sputum opgeeft binnen een periode van de afgelopen 14 dagen. Tevens is er sprake van een versnelde ademhaling of versnelde hartslag of toegenomen ontsteking in de bloedbaan of de luchtwegen. Deze gebeurtenis moet uitgelokt door een luchtweginfectie, blootstelling aan verontreiniging of door een andere 'aanval' op de luchtwegen. Andere oorzaken van verslechtering worden dus niet langer geschaard onder een longaanval. Door betere afbakening van

de diagnose en ernst van longaanvallen, zal het mogelijk worden de onderliggende mechanismen beter te bestuderen en gerichte behandelingen te ontwikkelen.

Een onderzoeksgebied waarbinnen de afgelopen jaren veel ontwikkelingen hebben plaatsgevonden is het zogenaamde microbioom. Dit is het totaal van bacteriën, virussen, gisten en schimmels in ons lichaam die in evenwicht met elkaar verblijven. Elke orgaan heeft zijn eigen samenstelling van deze micro-organismen, zo ook de longen. Het microbioom beschermt het lichaam tegen ziekteverwekkers en chronische ontstekingsreacties. Door toegenomen beschikbaarheid van genetisch onderzoek, is het mogelijk geworden veranderingen in het microbioom van de longen bij patiënten met COPD te bestuderen. We kunnen dat doen door sputum te onderzoeken of uitstrijkjes te maken van de neus- en keelholte.

Verstoringsen in het totale aantal, of verhoudingen tussen micro-organismen in de longen spelen mogelijk een rol bij het ontstaan van COPD en het optreden van longaanvallen. Op deze dia zien jullie een voorbeeld van zo'n mogelijke verstoring. Hierbij heeft een bepaalde soort bacterie de overhand heeft gekregen. Hierdoor zijn de longen misschien wel gevoeliger voor chronische ontsteking en infecties. We zijn geïnteresseerd in de effecten van sigarettenrook op het microbioom, maar ook in de mogelijke nadelige effecten van onze huidige behandelingen met antibiotica en ontstekingsremmers. Deze zijn nog grotendeels onbekend. Ook zijn er bescheiden aanwijzingen dat veranderingen in het microbioom van de darmen effecten in de longen sorteren. Mogelijk kan het vaststellen van vroege veranderingen in het

microbioom ons helpen om longaanvallen te voorspellen vóóordat de patiënt deze opmerkt. Hierdoor kan vroeg ingrijpen mogelijk worden.

Samenvattend kan ik een aantal zaken over longaanvallen zeggen. Op de eerste plaats dat deze een grote invloed hebben op de ernst en het beloop van COPD. Ten tweede dat ze moeilijk te voorspellen zijn, waarbij meespeelt dat er meerdere uitlokkende factoren zijn. Bovendien zijn longaanvallen in de praktijk moeilijk van andere acute aandoeningen te onderscheiden. Tenslotte kan ik over de preventie en behandeling van longaanvallen zeggen dat deze onvoldoende rekening houdt met de onderliggende oorzaken en dat de momenteel beschikbare behandelingen tekortschieten.

In het kader van mijn leerstoel zal er in de komende jaren een aantal onderzoeken worden gedaan om de variatie van longaanvallen beter te begrijpen en om te komen tot instrumenten om longaanvallen te voorspellen op het niveau van de individuele patiënt.

In CIRO starten we op korte termijn met de werving van patiënten voor de MARKED studie. In dit onderzoek zullen we COPD patiënten die gedurende 8 weken in CIRO verblijven voor een longrevalidatieprogramma intensief vervolgen. Dagelijks zullen we hun longsymptomen, vitale tekenen en longfunctie opvolgen. Op meerdere momenten per week zullen we monsters afnemen van hun sputum, neusslijmvlies, bloed en zelfs ontlasting. We weten uit eerder onderzoek van Dionne Braeken dat bijna de helft van de patiënten tijdens opname in CIRO een longaanval krijgt. Dat heeft te maken met de kenmerken van de patiëntengroep in CIRO, waarbij het hebben van frequente longaanvallen een reden voor verwijzing is. De verzamelde monsters zullen

gebruikt worden om de longaanvallen gedetailleerd in kaart te brengen. We zijn vooral geïnteresseerd in ontstekingsreacties, veranderingen in het microbioom en interacties tussen het microbioom en de afweer van de patiënt. Door gebruik te maken van de verzamelde gegevens in de periode vóór de longaanval zullen we wiskundige modellen ontwikkelen om de verschillende soorten longaanvallen te voorspellen. Ook beogen we met dit onderzoek nieuwe aangrijpingspunten voor preventie en behandeling van longaanvallen te ontdekken. Deze zullen in een latere fase worden bestudeerd.

De afdeling longziekten van Maastricht UMC zal de komende jaren als een van de grondleggers deelnemen aan CICERO, een multinationale onderzoekssamenwerking van de Europese longvereniging de ERS. Onderdeel hiervan is de CATALINA studie, waarbij we in 20 Europese ziekenhuizen in totaal 1000 patiënten die opgenomen zijn met een longaanval, op gestandaardiseerde wijze in kaart zullen brengen. Dit doen we door onder andere vragenlijsten en beeldvormende en functionele onderzoeken van de longen en het hart. Ook zullen we een biobank aanleggen voor onderzoek naar het microbioom en ontstekingsreacties. Patiënten zullen een jaar lang worden opgevolgd, waarbij we vooral geïnteresseerd zijn in hun overleving en heropnames in het ziekenhuis. Ook dit onderzoek zal bijdragen aan meer inzicht in de variatie van longaanvallen van de ernstigste categorie en in het beloop hiervan. Ik verwacht dat er in het kader van dit samenwerkingsverband over enkele jaren nieuwe behandelingen voor longaanvallen bestudeerd zullen worden.

Binnen het REDALERT project, werken we samen met de afdeling medische microbiologie van Maastricht UMC, onder leiding van prof. Paul Savelkoul. Ook

het Goethe Universitair Ziekenhuis in Frankfurt en een aantal andere partijen maken onderdeel uit van dit consortium. Het onderzoek dat verricht wordt in twee ziekenhuizen richt zich op COPD patiënten onder behandeling bij de longarts. Ook hierin zullen patiënten langere tijd worden opgevolgd. Het doel is om de komende jaren de eerst-beschikbare test te ontwikkelen voor het voorspellen van longaanvallen op basis van analyse van het microbioom in combinatie met kenmerken van de patiënt.

Waarom wil ik mij inzetten voor COPD?

COPD is de meest voorkomende chronische longziekte wereldwijd. Dat vóórkomen neemt door de vergrijzing van de bevolking het komende decennium alleen maar toe. COPD is wereldwijd de vierde oorzaak van verloren gezonde levensjaren door ziekte, beperkingen en overlijden bij personen ouder dan 50 jaar. Eveneens is het de vierde doodsoorzaak wereldwijd. COPD is niet te genezen. Als jullie de CT scan van een patiënt met ernstig COPD zien, dan zullen jullie inzien dat longemfyseem onomkeerbare schade betekent. Ook de plaatjes van de electronen microscoop tonen ernstige verstoringen in de structuur van de longen met alle gevolgen van dien. In de media is er veel aandacht voor behandelingen die de schade in de longen kunnen herstellen, met name de rol van stamcellen. Dat onderzoek is belangrijk. Door het gebruik van mini-longen die in het laboratorium zijn gekweekt, kunnen nieuwe medicijnen in een vroeg stadium worden onderzocht. Of het daadwerkelijk mogelijk is om met stamcellen longen van COPD patiënten te herstellen is onzeker en zal nog decennia aan onderzoek vragen. Daar kunnen we niet op wachten, onze patiënten hebben nu zorg nodig.

Hoewel we COPD anno 2022 dus niet kunnen genezen, wil dat niet zeggen dat we onze patiënten niet gezonder kunnen maken. Gezondheid wordt immers niet langer gedefinieerd als de afwezigheid van ziekte, maar als het vermogen zich aan te passen en eigen regie te voeren in het licht van bestaande uitdagingen. Dus ondanks de chronische luchtwegvernauwing, kunnen we onze patiënten wel helen.

Dat kunnen we door oog te hebben voor de hele mens. Dat begint met onderzoek doen naar factoren die bij de individuele patiënt bepalend zijn voor zijn of haar ziektelast, of een risico vormen verslechtering. Deze factoren kunnen zich bevinden op het niveau van de longen, binnen de overige organen of zelfs in de omgeving van de patiënt. Vervolgens moeten deze factoren worden aangepakt en opgevolgd. Dat vraagt een gepersonaliseerde benadering want iedere patiënt heeft andere behandelbare factoren. Deze variëren van ondersteuning bij het stoppen met roken en het bereiken van gezondere leefstijl, efficiënte inzet van luchtwegmedicijnen en longrevalidatie, tot verwijzing voor longtransplantatie. Ik ben van mening dat patiënten met COPD té vaak te horen krijgen dat er geen mogelijkheden voor verbetering zijn en dat ze zijn uitbehandeld. Dat de dokter niet meer weet wat hij moet doen, weerspiegelt misschien wél dat hij zich onvoldoende heeft verdiept in de hele mens, maar níet het gebrek aan therapeutische opties.

COPD is de meest voorkomende aandoening in de longartsenpraktijk in Nederland. Toch heb ik de indruk dat veel collega's de complexiteit van de aandoening en de zorgbehoefte van patiënten onderschatten en COPD als het ware 'erbij' doen.

Dat vermoeden werd afgelopen zomer versterkt door een artikel in Pulmoscript, het tijdschrift van de Nederlandse longartsenvereniging NVALT. Aan Nederlandse longartsen in opleiding werd gevraagd welk aandachtsgebied zij ambiëren in hun toekomstige baan als longarts. Hier ziet u de resultaten van deze enquête. Longkanker, infecties van de longen en ernstig astma kunnen rekenen op veel interesse van de longartsen in opleiding. COPD wordt niet genoemd. Daar kunnen meerdere redenen voor zijn. Misschien vindt men COPD niet boeiend genoeg vanwege de perceptie dat er weinig gezondheidswinst behaald kan worden. Mogelijk ziet men COPD inderdaad als de véél voorkomende aandoening die iedere longarts wel beheerst. Ook kan het zijn dat er onvoldoende verdiepende opleidingsstages op het gebied van COPD worden aangeboden, waardoor COPD niet als een specifiek aandachtsgebied wordt beschouwd. Wat de oorzaak ook is: ik zal mij inzetten om dit te veranderen. De huidige 600.000 patiënten en alle toekomstige COPD patiënten in Nederland hebben recht op diagnostiek en behandeling door COPD specialisten en met innovatieve methoden. Dat vraagt maatschappelijke aandacht voor de ziekte, organisatie van verdiepende scholingen voor studenten en zorgprofessionals, fondsenwerving voor wetenschappelijk onderzoek, nauwe betrokkenheid van patiënten om te luisteren naar hun behoeften en vooral tijd. En ik wil daar graag mijn professionele tijd voor gebruiken.

Aan het einde van mijn oratie wil ik een aantal personen bedanken. Ik kan jullie nu al zeggen dat ik dit dankwoord niet met droge ogen zal kunnen afmaken.

Ik dank de rector en het college van bestuur van de Universiteit Maastricht voor het in mij gestelde vertrouwen. Toen ik in 1992 als student

gezondheidswetenschappen van Heerlen naar Maastricht reisde had ik niet kunnen bedenken ooit de Maastrichtse toga te mogen dragen.

Vaak krijg ik de vraag waarom ik longarts ben geworden. Het antwoord daarop ziet u op het scherm. Als derdejaars student Geneeskunde had ik interesse om een keuzevak longziekten te doen. Ik schreef me in, maar het keuzevak werd geannuleerd omdat ik de enige inschrijver was. Ik protesteerde en schreef de brief aan de linker kant. Daarop kreeg een vriendelijk antwoord van de coördinator van het vak, longarts Guul ten Velde, die mij, zoals u aan de rechter zijde ziet, uitnodigde voor een afspraak met Annemie Schols. Ik werd student-assistent, stroomde door in een promotietraject en de rest is bekend. Guul, dank voor de moeite die je destijds nam om deze volhardende student te beantwoorden. Ik vind het heel bijzonder dat je vandaag bij mijn oratie aanwezig bent. De manier waarop jij als longarts je vak beoefende was een groot voorbeeld voor mij als beginnend assistent en ik hoop dat ik net zoveel voor mijn patiënten kan betekenen als jij deed.

Een speciaal woord van dank aan professor en decaan Annemie Schols. Beste Annemie, in alle fasen van mijn professionele ontwikkeling heb jij met me meegedacht, meegeleefd en mij gesteund waar je kon. Je enthousiasme voor onderzoek en vermogen om verbindingen te leggen, bewonder ik zeer.

Dank ook aan professor Emiel Wouters. Beste Miel, vanaf het moment van eerste kennismaking in 1999 op jouw kamer als afdelingshoofd longziekten tot aan jouw afscheidsrede op 21 juni 2019 heb jij mij de mogelijkheden geboden om mij op lokaal, nationaal en internationaal niveau te ontwikkelen als longarts, onderzoeker en spreker. Je introduceerde mij in je netwerk en gaf me

de ruimte om een zelfstandige positie te verwerven. Je visie op zorg en onderzoek proberen we in CIRO dagelijks in praktijk te brengen en vormt de basis voor de doorontwikkeling van het centrum.

Een bijzonder woord van dank wil ik uitspreken voor mijn medebestuurder en collega hoogleraar Martijn Spruit. Beste Martijn, jij bent ongeëvenaard. Met je snelheid van denken en handelen, creativiteit en eindeloze energie ben je de drijvende kracht achter veel van het onderzoek in CIRO. Samenwerken met jou is een feest en heeft in grote mate bijgedragen aan mijn wetenschappelijke groei. Ik hoop dat we samen in synergie nog vele successen mogen beleven en dat we daarbij net zoveel lol beleven als we in de afgelopen jaren hebben gehad.

Dank aan mijn medebestuurder Ingrid Augustin voor de prettige en constructieve samenwerking tijdens ons gezamenlijke streven om CIRO als kennis- en behandelcentrum verder uit te bouwen.

Dank aan Geertjan Wesseling, voor je ondersteuning in de laatste fase voor mijn benoeming en voor onze reflecties over de toekomst van de longafdeling in Maastricht UMC.

In de afgelopen jaren zijn mijn taken als longarts terug geschaald ten bate van onderzoek en bestuur. Dat betekent dat mijn collega's van de medische staf in Ciro en Maastricht UMC een deel van mijn werkzaamheden hebben moeten overnemen. Beste collega's, dank voor jullie collegialiteit en de fijne samenwerking.

Sinds mijn eigen promotie heb ik vele junior onderzoekers mogen begeleiden tijdens het schrijven van hun proefschrift. Beste Maurice, Lowie, Sarah, Ana, Dionne en Dionne, Femi, Roy en Roy, Filip en Felipe, Ianthe, Maud, Alina, Kiki en Carmen, dank voor jullie vertrouwen en harde werk. Zonder jullie inzet had ik hier vandaag niet gestaan.

Graag wil ik mijn ouders bedanken voor de hulp en liefde die ik in mijn hele leven heb mogen genieten. Ik ben bijzonder dankbaar dat mijn vader vandaag aanwezig kan zijn en dat mijn moeder op een plek is waar zij de zorg krijgt waar haar gezondheid helaas om vraagt.

Tenslotte wil ik mijn dreamteam bedanken. Mara, je bent de spil van de familie. Door jouw liefde en steun heb ik alle ruimte gekregen om mijn carrière uit te bouwen en tegelijkertijd een fantastisch gezinsleven te hebben. Marijn en Charlotte, ik hoop dat deze dag een blijvende inspiratie voor jullie zal zijn. Daarmee bedoel ik niet dat jullie professor moeten worden, maar wel dat jullie weten dat je met plezier, discipline en doorzettingsvermogen alles kunt bereiken wat je wilt.

Ik heb gezegd.