

# GROEI PROCESSEN BIJ ASTMA

Dr. J.C. de Jongste

The logo of Erasmus University, featuring the word "Erasmus" in a stylized, cursive script.

Erasmus Universiteit Rotterdam

1997  
rede  
010 ex2



019600 0010 3683

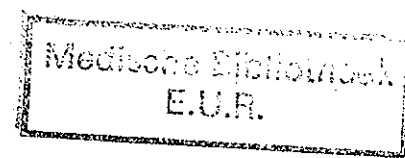
~~Rede 1997-010 ex 2~~

Rede Erik 1997-002

**GROEI PROCESSEN BIJ ASTMA**

Dr. J.C. de Jongste

Rede uitgesproken op 24 april 1997 ter gelegenheid van de benoeming  
tot bijzonder hoogleraar in de kindergeneeskunde,  
in het bijzonder kinderlongziekten, vanwege het Nederlands Astma Fonds  
aan de Erasmus Universiteit te Rotterdam



Mijnheer de Rector Magnificus, leden van het bestuur van het Nederlands Astma Fonds, dames en heren.

### **Inleiding**

Vandaag staan we stil bij kinderen met longziekten. Een bijzonder aspect van longziekten bij kinderen is dat groeiprocessen bij het ontstaan, het beloop en de behandeling een belangrijke rol spelen. Vragen waar we als kinderarts dagelijks mee te maken hebben gaan vaak over groei: Heeft de groei invloed op de longziekte? Heeft de ziekte invloed op de groei? Heeft de behandeling invloed op de groei? Naast deze letterlijke groeiprocessen kunnen we nog een aantal figuurlijke onderkennen, en ook die komen vanmiddag aan bod: Groei van inzicht, groeiende mogelijkheden bij onderzoek en behandeling van jonge kinderen met longziekten, groeiende specialisatie binnen de kindergeneeskunde. Tenslotte is er het groeiend perspectief, waarbij het begrijpen van de oorzaken van longziekten hand in hand gaat met het verkennen en ontwikkelen van mogelijkheden om de ziekte te voorkomen of blijvend te genezen. Graag wil ik een aantal van deze groeiprocessen voor u illustreren, toegespitst op de belangrijkste chronische longziekte bij kinderen: astma. Dit is een kwaal waaraan in Nederland ongeveer 1 op de 10 kinderen lijdt, en die meestal begint op de kleuterleeftijd. Een op de drie kinderen met astma ervaart veel overlast van zijn kwaal, vijf procent van de patiënten heeft het elke dag benauwd. De omvang van het astmaprobleem is groot: wereldwijd praten we over honderd miljoen patiënten, en het aantal neemt bij kinderen bovendien snel toe.<sup>1</sup> De epidemioloog Antó schatte onlangs deze toename op ongeveer 6% per jaar. Er is dus alle reden ons te verdiepen in de oorzaak en de mogelijkheden voor preventie en behandeling. Daarbij wil ik u eens meenemen naar de spreekkamer, waar vandaag

Aan Ineke, Evert-Jan, Arjen en Christiaan.

Ter nagedachtenis aan mijn vader.

twee kinderen verschijnen met dezelfde vragen: is het astma? hoe moeten we behandelen? Gaande hun verhaal zullen we uitstapjes maken op het grensvlak van patiëntenzorg en wetenschap: een boeiend gebied waar nog veel onzeker is en waar wij als academische dokters onze motivatie vandaan halen voor wetenschappelijk onderzoek. Onderzoek waarbij telkens de spanning voelbaar is tussen wat we willen, en wat haalbaar en acceptabel is.

### **Astma in de groei**

Als eerste zien we Allard van anderhalf jaar oud met zijn ouders.

*Uit de brief van de verwijzend kinderarts blijkt dat Allard sinds een half jaar benauwdheidsklachten heeft. Ondanks de behandeling lukt het niet de jongen klachtenvrij te krijgen. De vraag is duidelijk: Allard wordt verdacht van astma, wij moeten dat bevestigen en hem zodanig behandelen dat de klachten verdwijnen. In het gesprek vertelt moeder dat zij vanaf haar kindertijd astma heeft gehad. Zij weet wat allergie betekent: katten, honden, huisstof zijn voor haar goed voor enkele uren niezen, hoesten, piepen en tranen. Na een normale zwangerschap werd Allard op tijd geboren, een gezonde zoon van zeven en een halve pond, hun eerste kind. Alles leek in orde.*

Maar de kiem voor de kwaal was al vanaf de eerste cel aanwezig. Bij de conceptie krijgt Allard de erfelijke eigenschappen mee die nodig zijn om allergisch te kunnen reageren en om astma te krijgen. Er zijn inmiddels grote vorderingen bij het onderzoek naar de erfelijkheid van astma en allergie<sup>2</sup>, waarbij ook onderzoekers uit Groningen zijn betrokken. Op termijn zal de aanleg voor allergie en astma bij een individu kunnen worden vastgesteld. We verwachten met deze wetenschap een beter

inzicht te krijgen in de oorzaak van astma, en nieuwe aangrijpingspunten te vinden voor preventie en behandeling, waarbij specifiek ingrijpen in het immuunsysteem tot de mogelijkheden zal behoren. Hierbij moeten we niet te snel resultaat verwachten: het ontdekken van het precieze genetisch defect bij een andere ziekte, cystic fibrosis, is nu acht jaar geleden en heeft wel aanleiding gegeven tot zeer veel onderzoek, maar nog steeds niet tot een betere behandeling.

In de loop van de normale zwangerschap gebeurt er nog iets opmerkelijks: Minuscule spootjes van stoffen zoals huisstofmijtallergeen dringen via de moeder door tot het ongeboren kind, en diens witte bloedcellen worden op dit vroege moment geprepareerd om te kunnen reageren wanneer later vanuit de buitenwereld deze zelfde stoffen op hem zullen afkomen. Al bij de geboorte zijn de eerste reacties aantoonbaar. Dat allergie al voor de geboorte begint is een nieuw gegeven, waarvan de betekenis nog duidelijk moet worden.

*Vanwege de allergie van moeder is thuis alle mogelijke moeite gedaan om huisstof te bestrijden. Gladde vloeren, dichte kasten, rolgordijnen, nergens stoffen meubelen. Om alle matrassen zitten speciale hoeslakens waar geen huisstofmijtallergeen doorheen kan. En natuurlijk hebben ze geen huisdieren. Roken is taboe. Ook de babykamer is speciaal ingericht. Je weet immers maar nooit waar het goed voor is?*

Inderdaad weten we niet of dat goed is. We weten wel dat de eerste verschijnselen van allergie en astma in de eerste levensjaren ontstaan, en dat dit gebeurt onder invloed van contact met allergenen zoals huisstofmijt.<sup>3</sup> Door kinderen te laten opgroeien in een omgeving met weinig allergeen zou in theorie het ontstaan van allergie in een vroeg stadium kunnen worden voorkomen of uitgesteld. Er zijn aanwijzingen dat in het

eerste levensjaar hiervoor een vatbare periode bestaat. Om dit uit te zoeken wordt momenteel door wetenschappers uit Wageningen, Groningen en het Sophia Kinderziekenhuis een groot onderzoek gedaan: PIAMA genaamd. Dit betekent Preventie, dus voorkómen, en Incidentie, dus vóórkomen, van Astma en Mijt Allergie. Daarmee proberen wij aan te tonen of sanering voor huisstof in het eerste levensjaar op lange termijn een gunstig effect heeft op astma en allergie bij een grote groep pasgeboren kinderen met de aanleg voor allergie of astma.

*Toen Allard een jaar oud was kreeg hij het voor het eerst benauwd. Eerst was hij flink verkouden, en na een paar dagen merkten zijn ouders dat zijn ademhaling sneller ging dan normaal met een zingend en piepend geluid. Hoestbuien hielden het gezin wakker. Al snel werd Allard verwezen naar het ziekenhuis voor behandeling met zuurstof en medicijnen. Maar op de herhaalde vraag van de ouders of dit nu een eerste astma-aanval was gaf de kinderarts geen duidelijk antwoord.*

Wat moeten we ons hier nu bij voorstellen? Virusinfecties, verkoudheden, treden bij alle gezonde kinderen herhaaldelijk op in de eerste levensjaren. Onderzoek in Amerika toonde aan dat meer dan een op de drie kinderen onder de drie jaar weleens een piepende, bemoeilijkte ademhaling heeft<sup>4</sup>, meestal bij verkoudheden. Dat duidt op vernauwing van de luchtwegen, en kan een enkele keer ernstig verlopen. Met astma heeft dit meestal niets te maken en dat is heel verwarrend, want bij volwassenen duiden zulke klachten meestal wel op astma. Het verschil zit hem in de afmetingen van de luchtwegen. De luchtpijpvertakkingen bij zuigelingen zijn nog zo nauw dat een klein beetje slijmvlieszwellung, of productie van slijm, zoals bij verkoudheid ook in de neus gebeurt, leidt tot benauwdheid. Het

is dus heel goed dat de kinderarts een slag om de arm houdt bij de vraag of dit nu de eerste astma-aanval is.

*In de maanden volgend op deze benauwdheidsaanval gaat het niet goed. Allard is vaak kortademig, en hoest de meeste nachten uren achtereen. De ouders dringen aan op een consult in het academisch ziekenhuis.*

En daar zitten we nu met een probleem. De kinderarts vraagt ons om de diagnose astma te bevestigen. Wat is astma? Astma wordt meestal gedefinieerd als benauwdheid met piepen op de borst, hoesten en slijmproductie, optredend in aanvallen of in perioden en uitgelokt door bepaalde prikkels zoals virusinfecties, allergische reacties en lichamelijke inspanning. Bij astma bestaat meestal ook allergie, maar die is in de eerste levensjaren vaak nog niet aantoonbaar. Bij volwassenen met astma bestaat een ontstekingsproces in de luchtwegen waarbij vooral het slijmvlies is aangedaan. De ontsteking is niet alleen aanwezig bij aanvallen, maar ook tijdens klachtenvrije perioden. Astma is daarmee ontmaskerd als een chronische ontstekingsziekte. Door deze ontsteking ontstaat luchtwegvernauwing en luchtwegprikkelbaarheid.

*Om de vraag van de kinderarts te kunnen beantwoorden zouden we twee dingen willen doen: vaststellen dat er een chronische ontsteking is, en meten of er luchtwegvernauwing is of prikkelbaarheid. Heeft Allard zo'n chronische ontsteking? We zouden graag eens willen kijken hoe zijn luchtwegen er van binnen uitzien.*

Normaal zouden we dat niet doen, maar voor deze gelegenheid nemen we een kijkje in de luchtpijp van Allard. We zien daar rood en opgezwollen slijmvlies. Rondom ons heen zien we een komen en gaan van ontstekingscellen, witte bloedlichaampjes die zich bewegen in het slijm-

vlies door een dicht netwerk van bloedvaten. Geregeld kruipen de cellen door de wand, en produceren daarbij een korrelige substantie, de zogenaamde mediatorensoep. Deze beschadigt uiteindelijk het slijmvlies. Zodra we tegen de wand stoten komt deze in beweging, de buis vernauwt zich. Daarbij ontstaat gepiep en gefluit, met hevige rukwinden. De oppervlakte van de luchtweg is gehavend, en toont grove reparaties van vezelig materiaal. Het is er een atmosfeer als in een tropische plantenkas: warm en vochtig.

In werkelijkheid moeten we het zonder deze nuttige informatie stellen. Daarom zoeken we naar methoden waarmee we zonder de kinderen te belasten kunnen aantonen of er een ontsteking aanwezig is in de luchtwegen. Ons uitgangspunt is dat spoortjes van de stoffen die bij luchtwegontsteking vrijkomen, bijvoorbeeld uit de ontstekingscellen, weleens te vinden zouden kunnen zijn in uitgeademde lucht. Tot nu toe geeft ons onderzoek aan dat twee ontstekingsstoffen ons verder kunnen helpen. In de eerste plaats waterstofperoxide, dat uit ontstekingscellen in de luchtwegen vrijkomt, en ook wel bekend is als haarblondeermiddel. Wij vonden dat astmatische kinderen hiervan driemaal zoveel uitademden dan gezonde kinderen, en dat ontstekingsremmende medicijnen dit verschil verminderen.<sup>5</sup> De bepaling wordt goed verdragen door jonge kinderen. Ook een andere stof, het stikstofmonoxide of NO, wordt door astmatische kinderen uitgeademd. Dit gas wordt in de long gemaakt bij ontstekingen en heeft dan schadelijke effecten op het weefsel. Het is in de praktijk nog een hele kunst om luchtmonsters te krijgen die zeker afkomstig zijn uit de longen van het kind. In uitademingslucht is de concentratie stikstofmonoxide erg laag, ongeveer één deel op een miljard delen lucht, maar met gevoelige methoden kunnen we dit tegenwoordig snel en nauwkeurig bepalen. Een van de manieren die Dr. Jöbsis hiervoor op onze afdeling

heeft onderzocht is het laten opblazen van een speciaal ballonnetje, iets wat ook kleuters graag willen. Wij zullen in de komende tijd nagaan of deze bepalingen in uitademingslucht geschikt zijn om bijvoorbeeld een behandeling op af te stemmen; de verwachting is dat we door dit soort methoden in staat zullen zijn de diagnose astma met meer zekerheid te kunnen stellen, en de behandeling ermee te sturen.

*De tweede vraag die wij ons stelden was of er bij Allard luchtwegvernauwing en luchtwegprikkelbaarheid bestond. Bij oudere kinderen en volwassenen is longfunctieonderzoek voor deze indicatie onmisbaar. Hoewel wij in het Sophia Kinderziekenhuis een groot gespecialiseerd kinderlongfunctielaboratorium hebben, valt het beantwoorden van deze vraag bij een kind van 1 jaar nog niet mee.*

Op onze afdeling zijn door Dr. Brinkhorst en de researchverpleegkundige Els van der Wiel gedurende de afgelopen jaren methoden ontwikkeld waarmee longfunctieonderzoek bij zuigelingen kan gebeuren. De apparatuur hiervoor is niet te koop en wordt speciaal ontworpen en gemaakt door Ir. Holland en zijn medewerkers van onze centrale instrumentendienst. Die leveren daarbij buitengewoon knappe prestaties op de grens van wat technisch mogelijk is. Op dit moment is longfunctieonderzoek bij zuigelingen niet alleen toenemend belangrijk voor de patiëntenzorg, maar bovendien ook zelf nog onderwerp van onderzoek, vergelijkbaar met de situatie bij volwassenen zo'n 50 jaar geleden. Als voorbeeld van ons werk op dit gebied ziet u hier het onderzoek van de luchtwegdoorgankelijkheid met de "squeeze jacket", een knijppasje dus, dat het kind aankrijgt en dat precies na een inademing snel opblaast, ongeveer zoals de manchet van een bloeddrukmeter. De maximaal snelle uitademing die daarbij ontstaat wordt aan de mond met een kapje opgevangen en geme-

ten, waarbij we informatie krijgen over de doorgankelijkheid van de luchtwegen. Andere voorbeelden zijn de lichaamsplethysmograaf, een soort couveuse waarmee we de longinhoud kunnen meten, en de bepaling van de diffusiecapaciteit, die is ontwikkeld met Dr. Stam van de afdeling longziekten. We vinden het belangrijk om met dergelijke methoden ook gezonde zuigelingen te onderzoeken, om normale waarden te verkrijgen, en daarmee beter te kunnen weten wanneer bij zieke kinderen van een afwijking sprake is. Dit stuit op het probleem dat de gezonde zuigeling hiervoor niet zelf toestemming kan geven. Als wij om deze reden van het bepalen van normaalwaarden af zouden zien benadelen wij de jonge patiënten. Immers, van oudere kinderen en volwassenen is wel precies bekend hoe de normale longfunctie is. Vooralsnog maken we gebruik van gegevens uit Engeland, waar normaalwaarden bij zuigelingen zijn gemeten en gepubliceerd.

*Zolang deze methoden nog in ontwikkeling zijn moeten we in de praktijk vooral varen op gegevens van de ouders en bevindingen bij het onderzoek. Als zoals bij Allard eigenlijk alles duidt op beginnend astma dan besluiten we tot een plaatselijke behandeling met ontstekingsremmende stoffen, de inhalatiesteroiden. Dit zijn van bijnierschorshormoon afgeleide medicijnen die per inhalatie worden toegediend. Het effect van zo'n proefbehandeling wordt wel beschouwd als een bevestiging van de diagnose astma.*

Maar: het valt niet mee om een medicijn bij een kind van anderhalf jaar oud naar binnen te krijgen in de longen. Zeker niet als het kind slecht meewerkt, en dat gebeurt nogal eens. Onderzoek met radioactieve nevel, waarmee het mogelijk is om na te gaan hoeveel medicijn er precies wordt ingeademd, heeft onlangs laten zien dat bij zuigelingen ongeveer 1 of 2 % van de dosis werkelijk in de longen belandt.<sup>6</sup> Dat is erg weinig

vergeleken met volwassenen, waar 10 tot 20% in de longen komt. Om deze reden is het nodig kleine kinderen hoge doses voor te schrijven, vaak veel meer dan je aan een volwassene zou geven. Van alle methoden om aan jonge kinderen vernevelde medicijnen te geven is nog weinig bekend. Er zijn spuitbusjes in alle soorten en maten, met voorzetkamers, mondstukken of kapjes, allerlei hulpstukken die het gebruik bij jonge kinderen moeten vergemakkelijken. We zitten nu in een situatie waar heel effectieve en veilige medicijnen beschikbaar zijn om bij astma de luchtwegen te verwijden en de ontsteking te remmen. We weten wanneer we deze bij wat oudere kinderen het best kunnen toepassen, onder andere dankzij onderzoek dat verricht is onder leiding van Dr. Van Essen-Zandvliet vanuit het Sophia Kinderziekenhuis. Het probleem is nu hoe we deze medicatie het best kunnen toedienen. Daarom heeft vergelijkend onderzoek naar de werking van inhalatiehulpmiddelen bij jonge kinderen de komende jaren bij ons hoge prioriteit.

*Als ik de ouders uitleg dat er bij hun zoon naar alle waarschijnlijkheid sprake is van beginnend astma, en dat ik een behandeling met ontstekingsremmende medicijnen daarom een goed idee vind, komt de bekende vraag. Groeit hij er later overheen of zal hij zijn hele leven die medicijnen moeten gebruiken?*

Wat heeft dit met groei te maken? In de eerste plaats zijn de klachten van Allard onder andere zo hevig omdat hij nog zo klein is. Wanneer zijn luchtwegen normaal meegroeien zal een verkoudheid steeds minder invloed op de luchtwegdoorgankelijkheid hebben. Er zijn wel aanwijzingen dat onderdrukken van luchtwegontsteking met medicijnen in deze fase van groei uiteindelijk leidt tot een betere longfunctie. Hoe later de behandeling met ontstekingsremmende medicijnen wordt begonnen, hoe meer schade de luchtwegen kennelijk opdoen van de chronische ontste-

king. Er zijn aanwijzingen dat de eerste schade al ontstaat voordat de astmklachten beginnen. Bij zo'n ontsteking spelen groeiprocessen in het klein een belangrijke rol. Op den duur wordt bij astma de luchtwegwand namelijk dikker, door toename van de slijmvlieslaag, aangroei van de spierlaag, en dikker worden van de vezelige laag aan de binnenkant van de luchtweg en dat komt door de invloed van groeifactoren. Dat zijn stoffen die onder andere door ontstekingscellen worden gemaakt en het weefsel aanzetten tot groei. Om de invloed van deze structuurveranderingen op het gedrag van luchtwegen op te helderen verrichtten wij nu alweer bijna vijftien jaar laboratoriumonderzoek. Bij ons onderzoek maken we gebruik van menselijke luchtwegen die bij operaties moeten worden verwijderd, meestal omdat er in de buurt een longtumor zit. Deze luchtwegen tonen vaak ontstekingsverschijnselen in allerlei maten van ernst. Dit maakt het mogelijk om de functie van die luchtwegen met en zonder ontsteking en wandverdikking te vergelijken. Inmiddels heeft dit veel gegevens opgeleverd die ons helpen te begrijpen wat de gevolgen zijn van chronische luchtwegontsteking voor de ademhaling. Zo is er bij astma een toename van luchtwegspiertjes, die in bundeltjes om de luchtwegen heen lopen. Soms blijkt dat de verdikte spierlaag zoveel kracht kan ontwikkelen dat de luchtweg makkelijk wordt dichtgeknepen. Dr. Hulsmann toonde aan dat beschadiging van het luchtwegoppervlak de long gevoeliger maakt voor allerlei prikkels. Uit ingenieus onderzoek dat enkele jaren geleden in Rotterdam werd uitgevoerd door Dr. Brackel in samenwerking met Prof. Pedersen uit Denemarken is bovendien gebleken dat de luchtwegen bij astma niet alleen dik, maar ook abnormaal stug zijn. Om de gevolgen hiervan te kunnen begrijpen werden door Dr. Tiddens methoden ontwikkeld waarmee hij functiemetingen kan uitvoeren aan kleine pijpjes geïsoleerde menselijke luchtweg. Wij kunnen nu in het

laboratorium functieonderzoek van deze geïsoleerde luchtwegen doen, waarbij volumeveranderingen van een miljoenste liter nauwkeurig kunnen worden gemeten. Bij microscopisch onderzoek bepalen we daarna hoe de samenstelling is van de luchtwegwand. Zo krijgen we inzicht in de samenhang tussen luchtwegstructuur en functie. Dit onderzoek leidt tot een beter begrip van de oorzaken van een verhoogde luchtwegprikkelbaarheid bij chronisch ontstoken luchtwegen. Een onverwachte conclusie van dit onderzoek is dat de samentrekking van de luchtwegspier niet alleen benauwdheid geeft, maar ook een grote rol speelt bij de stevigheid van de luchtweg. Dit verklaart waarom we speciaal bij zuigelingen nogal eens waarnemen dat medicijnen die de luchtwegspier verslappen benauwdheid verergeren in plaats van verbeteren. De vaststelling dat er bij astma abnormale groeiprocessen aan de gang zijn die invloed hebben op de structuur en de functie van luchtwegen geeft ook aanleiding tot de vraag hoe die groeiprocessen precies werken. Dan praten we niet meer over patiënten en luchtwegen, maar over cellen en moleculen. Onze experts op dit gebied zijn Dr. Sharma en McKay van de afdeling Farmacologie. In een samenwerkingsproject proberen we na te gaan hoe zulke groeifactoren werken. Dit onderzoek gebeurt door menselijke luchtwegspiercellen te laten groeien onder invloed van ontstekingsstoffen. We onderzoeken dan hoe deze stoffen ingrijpen in de spiercel. Als we dit weten leidt dit misschien tot nieuwe aangrijpingspunten bij de behandeling, gericht op het voorkómen van zulke abnormale groeiprocessen.

*Voordat we naar onze tweede patiënt gaan, wil ik u nog een kijkje in de toekomst van Allard geven. Ik heb hem na mijn beoordeling weer terugverwezen naar de algemene kinderarts, en daar blijft hij met grote tussenpozen onder controle. Ziekenhuisopnamen zijn niet meer nodig, de behandeling die hij inderdaad meer dan tien jaar*



*dagelijks zal volhouden, maakt het hem mogelijk een normaal leven te leiden. Vanaf zijn veertiende merkt hij niet veel meer van het astma. Het gaat goed tot zijn vijftiengste. Dan steekt het astma de kop weer op, en krijgt hij opnieuw ontstekingsremmende medicijnen. Zijn kinderarts is Allard dan al lang ontgroeid, en hij leefde nog lang en gelukkig.*

*In de wachtkamer wordt Onno van vier langzaamaan ongedurig. Dat heb je ervan als je dokter patiëntenzorg met wetenschap probeert te combineren. Als ik hem met zijn ouders binnenlaat breekt er een rumoerig consult aan. Moeder probeert de jongen in het gareel te houden door hem met schorre stem luidkeels te verbieden. De ouders verspreiden een doordringende rooklucht. Vanaf de geboorte heeft Onno luchtwegklachten. De verwijzend kinderarts vraagt bevestiging van de diagnose astma, en advies voor behandeling die tot op heden niet goed heeft geholpen. Onno is iets te vroeg geboren, en woog daarbij vijfeneenhalve pond. Moeder had in de zwangerschap haar best gedaan om te stoppen met roken, en het was haar gelukt om niet meer dan 5 sigaretten per dag te roken. In de eerste week van zijn leven was Onno verkouden geworden en gebleven. Voortdurend is er wat piepen en brommen bij de ademhaling te horen, en dat wordt erger als hij zich druk maakt. Zo een of twee keer per maand is Onno een paar dagen echt benauwd, meestal bij verkoudheid. De ouders merken bij hem nooit iets van allergie en hebben zelf nooit allergie of astma gehad.*

De klachten van Onno lijken in veel opzichten op die van Allard. Toch is er een groot verschil. De eerste cel van Onno was een normale cel.

Erfelijke aanleg voor allergie of astma kreeg hij niet mee, noch van zijn vader, noch van zijn moeder. Allergenen zullen op hem nooit vat krijgen. Er gebeurde iets heel anders. Continu, elke dag, negen maanden lang werd de groei van Onno's luchtwegen gehinderd door de giftige bestanddelen van sigarettenrook. Niet alleen zijn luchtwegen, maar ook zijn hersenen, zijn hele lichaam ondervond de schadelijke invloed van nicotine, koolmonoxyde en zuurstofgebrek door het roken. Hij komt ter wereld als een geboren roker. Dit bepaalt niet alleen voor de rest van zijn leven het risico op longziekte<sup>7</sup>, maar heeft ook andere risico's, zoals vroeggeboorte, een lager geboortegewicht en een veel grotere kans op wiegedood. Ook zijn er effecten op lange termijn, op de geestelijke ontwikkeling, en mogelijk zelfs een grotere kans op kanker later in het leven. Komt het roken van sigaretten in de zwangerschap en daarna veel voor? Recente gegevens uit Nederland<sup>8</sup> duiden erop dat bijna 40% van de vrouwen voorafgaande aan de zwangerschap sigaretten rookt. Een onthutsende 25% rookt tenminste gedurende drie maanden van de zwangerschap. Bij 50% van de kinderen wordt in huis gerookt. Dit is niet iets dat we samen wel oplossen. Immers, het kind van de rekening vindt het meestal best.

*Bij Onno staat het voor mij al met al helemaal niet vast dat de klachten iets met astma van doen hebben. Bij lichamelijk onderzoek zie ik een druk, iel ventje dat bij het ademhalen een brommend geluid maakt. Af en toe hoest hij wat.*

Als we bij Onno een wandeling door zijn luchtwegen willen maken moeten we laarzen aantrekken. Er staat nogal wat slijm. We moeten bukken omdat er weinig ruimte is. Een enkel ontstekingscelletje piept uit het slijmvlies. Verder is er niet veel te beleven, zodat we het al snel voor

gezien houden. Van ontstekingsremmende medicijnen verwacht ik hier niet veel. Er is immers geen chronische ontsteking te zien.

We zijn vandaag nu al voor de tweede keer in de luchtweg aan het kijken, en we krijgen belangrijke informatie. Waarom doen we dat niet vaker in de praktijk? U weet waarschijnlijk dat dat heel goed mogelijk is met speciale kijkinstrumenten. Dat noemen we bronchoscopie. In het Sophia Kinderziekenhuis bestaat met kinderbronchoscopie grote ervaring. De keel-neus-oorartsen Bos en Hoeve hebben hierbij pionierswerk verricht, en inmiddels wordt ook door de kinderpulmonologen regelmatig bronchoscopie verricht. Hiermee kunnen we de luchtwegen aan de binnenkant bekijken, en is het mogelijk om materiaal uit de luchtweg voor onderzoek of behandeling te verkrijgen. Bij volwassenen heeft deze techniek geleid tot een enorme toename van inzicht in de oorzaak van astma en andere longziekten, en in de effecten van behandeling. Bij kinderen is bronchoscopie ingrijpender dan bij volwassenen, en daarom ontbreekt dergelijk wetenschappelijk onderzoek bij kinderen bijna helemaal. Dat is jammer, want er is vaak onduidelijkheid over de oorzaak van longklachten bij kinderen. Ook de effecten van de behandeling vergen nog veel onderzoek. Resultaten van onderzoek bij volwassenen gelden niet voor zuigelingen. Ethische overwegingen over de toelaatbaarheid van dergelijk onderzoek zouden, zoals Sir David Hull hier onlangs betoogde, specifiek moeten worden aangepast aan de belangen van het zeer jonge kind. Graag geef ik u een voorbeeld van recent onderzoek door kinderartsen uit Belfast, bij een groot aantal jonge kinderen met en zonder astma en allergie, die voor een kleine ingreep toch onder narcose moesten.<sup>9</sup> Hierbij werd longspoeling gedaan om te weten te komen of er ontstekingsverschijnselen bestonden. Kinderen met astma en allergie, van het type Allard, hadden inderdaad abnormaal veel ontstekingscellen in

hun longen, terwijl kinderen met benauwdheid bij virusinfecties, maar zonder allergie, van het type Onno dus, geen ontstekingscellen hadden. Een interessant gegeven was dat de meeste astmapatiënten in dit onderzoek behandeld werden met ontstekingsremmers, en desondanks toch nog ontstekingscellen hadden. Het leek er dus op dat de behandeling wel de klachten had verbeterd, maar niet voldoende was om ook de ontsteking te verbeteren. Dergelijk onderzoek kan belangrijk zijn bij de bepaling van behandelstrategieën, en is bij jonge kinderen daarom zeer de moeite waard.

*Nadat we bij Onno met beperkt onderzoek geen verborgen gebreken hebben ontdekt, en geen allergie gevonden, bespreek ik met de ouders dat er weinig redenen bestaan om aan astma te denken, en dat zij er verstandig aan zouden doen met roken te stoppen, omdat dat de vooruitzichten van Onno belangrijk zal verbeteren. Ik stel een proefbehandeling voor. Na twee maanden blijkt dat de medicijnen niet geholpen hebben. Dat was al na enkele dagen duidelijk geworden, en daarom hadden de ouders besloten de behandeling te staken. Bovendien wisten ze dat de voorgeschreven ontstekingsremmers ernstige bijwerkingen zouden kunnen hebben, en daaraan wilden ze hun kind liever niet blootstellen.*

Daar hebben we een belangrijk punt. Ontstekingsremmers, de belangrijkste medicijnen bij astma, zijn afgeleid van het bijnierschors hormoon cortisol, en dát kan bij langdurig gebruik leiden tot groeiremming, botontkalking, hoge bloeddruk, suikerziekte, staar en blauwe plekken. Gelukkig bestaat inmiddels vijftientig jaar ervaring met inhalatiesteroïden, die uitsluitend plaatselijk worden toegediend. Hierdoor weten we dat bij normaal gebruik de kans op bijwerkingen klein is. Toch laten sommige recente resultaten, onder andere van ons eigen onderzoek

dat is uitgevoerd door Dr. Vaessen-Verberne, zien dat er een gering effect is van een ontstekingsremmende behandeling op de lengtegroei. Is dat erg? Ook onvoldoende behandeld astma geeft een vertraging van de lengtegroei. Een medicijn dat de groei blijkbaar onder bepaalde omstandigheden kan vertragen of remmen moeten we in de eerste plaats op goede indicatie voorschrijven, dat wil zeggen bij astma. De lengtegroei moet nauwkeurig worden vervolgd. Onze behandelingschema's zijn er op gericht om in het begin de ontsteking krachtig te onderdrukken, en hierna te zoeken naar de laagst mogelijke dosis waarmee het astma onder controle kan worden gehouden. We weten overigens niet zeker of dat wel de beste manier is. Er is veel voor te zeggen om de behandeling eerder te richten op de ontsteking dan op de symptomen, maar daarvoor ontbreken ons de instrumenten nog.

*Ik zie Onno nog een paar keer, waarbij de klachten in ernst lijken af te nemen. Dit beloop is typisch voor kinderen bij wie de klachten niet berusten op astma maar op nauwe luchtwegen. Bij het groeien verdwijnen de symptomen in de regel binnen enkele jaren.*

Het bestaan van chronische longklachten die niet op astma berusten gedurende de eerste levensjaren bij een grote groep jonge kinderen maakt nu een aardige vergelijking mogelijk. CARA, de afkorting van chronische aspecifieke respiratoire aandoeningen, is de verzamelterm die gebruikt wordt voor volwassenen met astma, chronische bronchitis en longemfyseem, ook wel COPD genoemd. Ook bij jonge kinderen kennen we nu verschillende oorzaken voor benauwdheid, die we met onze beperkte mogelijkheden nog niet goed kunnen onderscheiden, en waar we zelfs nog geen goede naam voor hebben. We weten niet zeker hoe deze kinderen zich ontwikkelen op middelbare en oudere leeftijd. De Engels-

man Sir David Barker toonde onlangs aan dat kinderen met een laag geboortegewicht veel later, op de leeftijd van 60-70 jaar, een slechtere longfunctie hebben.<sup>10</sup> Voor ieder pond geboortegewicht minder was de longfunctie 60 ml lager, ook als werd gecorrigeerd voor andere schadelijke invloeden zoals roken. Verder bleek de sterfte aan CARA bij ouderen duidelijk verband te houden met het geboortegewicht. Ook het doormaken van longinfecties op de zuigelingenleeftijd was geassocieerd aan een lagere longfunctie op volwassen leeftijd, en deed de kans op benauwdheid en slijm ophoesten op middelbare leeftijd toenemen. Samengevat hebben zowel een laag geboortegewicht als luchtweginfecties op de zuigelingenleeftijd waarschijnlijk gevolgen op zeer lange termijn. Een belangrijke vraag is daarmee of wij door behandeling op zeer jonge leeftijd, of zelfs door maatregelen tijdens de zwangerschap het immense probleem van chronische longziekten bij ouderen kunnen gaan beperken. Tot nu toe zijn alle aanwijzingen afkomstig uit retrospectief onderzoek. Binnenkort start in Rotterdam een groot cohortonderzoek waarbij de door Barker opgeworpen vragen prospectief zullen kunnen worden onderzocht. U begrijpt dat dit onderzoek pas op zeer lange termijn tot conclusies zal leiden. We zouden ondertussen de parallellen tussen astma en COPD bij kinderen en volwassenen "de grote CARA-carrousel" kunnen noemen.

*Een blik in de toekomst van Onno laat zien dat hij op zijn twaalfde, begint te roken. Zijn vader had hem al eens een trekje gegeven, en bij het pompstation ziet Onno de verleidelijke pakjes sigaretten op kinder-ooghoogte uitgesteld naast de kassa. Op levensgrote reclameborden bij de bushalte ziet hij stoere jongens, met een sigaret tussen de vingers. Op de middelbare school is er geen houden aan, minstens de helft van de klas rookt.*

*Vijftig jaar later zit de oude Onno weer in de grote CARA-carroussel, ernstig beperkt door zijn kortademigheid. Medicijnen, waarvan hij er inmiddels veel gebruikt, helpen opnieuw weinig.*

De tabaksindustrie is verantwoordelijk voor de belangrijkste vermijdbare sterfte en ziekte in onze samenleving, en daarnaast voor een schade aan de gezondheid van kinderen die zich moeilijk laat uitdrukken in geld, ziekte of sterfte. Rokers zijn moeilijk van hun verslaving af te brengen, zelfs als het voor de gezondheid van hun kind nodig is. Zij zijn geen goede partner om het rookprobleem mee op te lossen. De recente krantenberichten over de spectaculaire knieval van een Amerikaanse tabaksfabrikant hebben bevestigd hoe grote financiële belangen leiden tot geraffineerde strategieën om kinderen aan het roken te krijgen.<sup>11</sup> De sigarettenreclames die tot voor kort te zien waren tussen het Erasmiaans Gymnasium en het Sophia Kinderziekenhuis waren hiervan een voorbeeld. Wij moeten, evenals de tabaksfabrikanten dat doen, alle energie richten op de risicogroep die op het punt staat verslaafd te raken. Dit zijn kinderen vanaf 11, 12 jaar. Wij moeten daar als specialisten duidelijk over zijn. Natuurlijk dienen overheidsmaatregelen het tabaksgebruik als maatschappelijk onhoudbaar verschijnsel aan banden te leggen.

Tot nu toe zagen we dat de groei een grote invloed heeft op luchtwegziekten. Groei leidt tot verdwijnen van klachten tijdens de kleuterleeftijd bij ongeveer de helft van de jonge kinderen met astma-achtige verschijnselen. Kinderen met astma verbeteren vaak sterk in de snelle groeifase, de puberteit. Beide groepen hebben een grote kans hun klachten later, als de groei voorbij is en nog later bij veroudering, weer terug te krijgen. U begrijpt dat we zojuist met Allard en Onno twee uitersten hebben gezien, de alfa en omega van het astma-alfabet.

### **Groeiende specialisatie**

De opdracht die door het Astmafonds aan deze leerstoel is verbonden betreft kinderlongziekten, niet alleen astma. Graag zou ik dan nu ook willen afstappen van astma en eens wat ruimer kijken naar de ontwikkelingen binnen de kinderpulmonologie, een van de vele deelspecialismen van de kindergeneeskunde. De kinderpulmonoloog houdt zich bezig met longziekten in het algemeen, en afgezien van astma en infecties zijn deze bij kinderen zeldzaam. In een kinderlongafdeling van een academisch centrum wordt het deelspecialisme in de volle breedte uitgeoefend. Hiervoor is concentratie nodig van patiënten met zeldzame longziekten. We praten hier over aangeboren en erfelijke longziekten, bijzondere infecties en hun gevolgen, afweerstoornissen, en longcomplicaties van intensieve zorg na vroeggeboorte. Ook longziekten in samenhang met andere ziekten hebben onze aandacht, bijvoorbeeld in geval van aangeboren hartgebreken die vaak gepaard gaan met verborgen longgebreken, kinderen met kanker bij wie de behandeling soms leidt tot longbeschadiging, en kinderen met aangeboren afwijkingen van het middenrif of de slokdarm, die vaak chronische longproblemen krijgen. Voor deze kinderen is onze afdeling een onderdeel van het eindstation ofwel topreferentiecentrum. Hierbij nemen in het Sophia Kinderziekenhuis patiënten met cystic fibrosis of taaislijmziekte een belangrijke plaats in.

### **Cystic fibrosis**

Dit is een erfelijke ziekte die vanaf de geboorte doorgaans leidt tot ernstige longinfecties en spijsverteringsstoornissen. De patiënten moeten hun leven lang ingrijpende behandelingen toepassen om verslechtering van hun longfunctie en vermagering te voorkomen, en hebben met de huidige behandeling toch nog steeds een beperkte gemiddelde levensver-

wachting. Er is veel onduidelijkheid over hoe de behandeling het best kan gebeuren. Het is een mooie taak voor de grote CF centra in ons land om hiernaar onderzoek uit te gaan voeren. Het lopend onderzoek naar de precieze oorzaak van CF zoals dat door Dr. Veeze in samenwerking met de afdelingen biochemie, genetica en celbiologie in ons centrum wordt verricht, heeft inmiddels geleid tot mogelijkheden voor verfijnde diagnostiek die tot op heden uniek zijn te noemen en landelijk voorzien in een behoefte: Een topreferentiefunctie bij de diagnostiek van CF. Een bijzonder aspect van de CF zorg is dat toenemend vaak patiënten worden behandeld in samenwerking met kinderartsen in algemene ziekenhuizen. Hiervoor zijn protocollen ontwikkeld die het mogelijk maken dat deze patiënten een goede behandeling kunnen krijgen dicht bij huis, waarbij jaarlijks het centrum wordt bezocht en het beleid in overleg wordt aangepast aan resultaten van periodiek onderzoek in het CF-centrum. Ook intensieve thuiszorg is een belangrijke ontwikkeling. De centrumfunctie is bij CF zo wezenlijk omdat deze patiënten vaak een gecompliceerd ziektebeeld vertonen waarbij meerdere medische en paramedische disciplines betrokken zijn. In een centrum bestaat ervaring en expertise, en kunnen de verschillende disciplines binnen het CF team met elkaar de beste behandelingsstrategie bepalen. De samenwerking met de algemene kinderarts ontlast het centrum, en benut de mogelijkheden van de algemene kinderarts optimaal. Door een betere behandeling op de kinderleeftijd neemt het aantal volwassen CF patiënten gestaag toe. De behandeling wordt daarbij intensief en kostbaar, en legt grote druk op de weinige afdelingen in Nederland die zich inzetten voor volwassen CF patiënten. In tijden van krappe budgetten en beddenreductie is de toename van het aantal volwassen CF patiënten een logistiek en financieel probleem voor

de academische longafdelingen, waarvoor op korte termijn een structurele oplossing moet komen.

Uit het voorgaande blijkt dat academische kinderlongcentra niet de aangewezen plaats zijn voor de meeste kinderen met astma. Alleen het topje van de ijsberg behoort daar thuis, het topje dat zich onderscheidt door de ernst en zeldzaamheid van de ziekte, en de noodzaak voor bijzondere onderzoeksmethoden en behandelingen. De kinderpulmonoloog is elke dag bezig met aandoeningen waarmee de algemeen kinderarts in zijn hele loopbaan slechts een enkele maal in aanraking komt. Niet alleen de academische patiëntenzorg, maar ook de academische kinderpulmonoloog is te beschouwen als het topje van de ijsberg. Kinderpulmonologisch Nederland heeft anno 1997 een nog wat grillig gevormde ijsberg met drie toppen. Het is een goede zaak dat het deelspecialisme zich concentreert in een beperkt aantal academische centra, waar optimale inzet van ervaring en deskundigheid gecombineerd wordt met efficiënt gebruik van kostbare speciale voorzieningen. Aan de basis van de ijsberg werken de generalisten, huisartsen en kinderartsen, in een zee van patiënten die het onmogelijk en onwenselijk maakt zich sterk te concentreren op een bepaald aspect. Vanaf de toppen is er uitzicht over de golven van de wetenschap waar al dan niet belangrijke zaken opkomen en voorbijdrijven, en is er uitzicht op toppen van andere ijsbergen. Maar elke top drijft op een stevige basis.

### **Dankwoord**

Mijnheer de Rector Magnificus, geachte toehoorders.

Aan het einde van mijn rede wil ik graag een woord van dank uitspreken.

*Het bestuur en de wetenschappelijke adviesraad van het Nederlands Astmafonds* ben ik bijzonder erkentelijk voor het opnieuw instellen van deze leerstoel en voor mijn benoeming. Het Astmafonds beoogt hiermee het onderzoek op het gebied van de kinderlongziekten in Rotterdam veilig te stellen. Dit zie ik als waardering van het werk dat wij in de afgelopen jaren hebben verricht. Ik wil hier nogeens benadrukken dat wij met het Astmafonds in Nederland zeer gelukkig zijn. Het Astmafonds financiert een groot deel van al het astmaonderzoek in Nederland, en beschikt over een uniek systeem van kwaliteitsbewaking, en -stimulering. Het is terecht dat tot ver over onze grenzen het Astmafonds wordt beschouwd als ideaal voorbeeld.

*Het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit* dank ik voor de instemming met de vestiging van deze leerstoel en voor de goedkeuring die zij aan mijn benoeming hebben verleend.

*Hooggeleerde Kerrebijn, beste Karel.* Ik ben je zeer dankbaar voor je sturende en stuwende invloed, waarmee jij onze afdeling vanaf de grond hebt opgebouwd. Je hebt je stempel gedrukt op de kinderpulmonologie in Nederland en daarbuiten, vanaf het eerste begin. Voor je opvolger betekent dit een goede uitgangspositie. Men zal snel inzien dat wij niet goed vergelijkbaar zijn; zo houd ik bijvoorbeeld wel van karnemelk.

*Hooggeleerde Visser, beste Henk.* Alweer een oud-assistent hoogleraar. Ik ben je zeer erkentelijk voor de mogelijkheden die je steeds hebt gegeven binnen onze afdeling.

*Hooggeleerde Büller, beste Hans.* Ook jij volgt iemand op met een grote reputatie. Ik wens je veel wijsheid en inzicht bij het bestieren van onze grote afdeling, en verwacht dat we met elkaar een koers zullen vinden waar verdieping, samenhang, en - wie weet - groei zullen samengaan.

*Mijn collega's Harm Tiddens, Govert Brinkhorst, Rijn Jöbsis en Peter Merkus* dank ik voor hun enthousiasme, inzet, kunde en collegialiteit.

De kwaliteit van ons onderzoek en onze patiëntenzorg wordt in hoge mate bepaald door *het team kinderlongfunctieassistenten en doktersassistenten* onder leiding van Simone Beckers. Graag wil ik jullie allen bedanken voor jullie enorme inzet, en voor jullie kindvriendelijkheid die overigens hand in hand gaat met ouder- en doktervriendelijkheid.

Voor de kwaliteit van ons laboratoriumonderzoek is onze analiste *Rolien Raatgeep* al vele jaren verantwoordelijk. Onopvallend, onovertroffen en wereldberoemd. Veel dank voor al je inspanningen.

*Hooggeleerde Hoogsteden, beste Henk; Hooggeleerde Bogaard, beste Jan.* Veel groeiprocessen en de meeste longziekten houden niet op na de kinderleeftijd. Graag dank ik jullie en je medewerkers voor de uiterst prettige en waardevolle samenwerking. Onze afdelingen hebben elkaar veel te bieden.

Graag ook een woord van dank aan alle anderen met wie we samenwerken bij onderzoek en patiëntenzorg. Jullie aantal is te groot voor een persoonlijk woord. Buiten alle formele circuits en papieren tijgers om blijkt steeds weer dat onderzoekers, technici, analisten en dokters graag en productief samenwerken bij het aanpakken van gemeenschappelijke vragen. In goede sfeer en vertrouwen en met korte lijnen zijn dingen mogelijk waarvan ik steeds weer verbaasd sta.

Een bijzondere vorm van samenwerking is die met de *farmaceutische industrieën*, die veel van ons onderzoek hebben mogelijk gemaakt. Graag bedank ik allen die zich hiervoor vanuit hun positie bij de farmaceutische industrie hebben ingespannen. Wij hebben als het erop aankomt verschillende verantwoordelijkheden, en dat laat zich weleens voelen. Dat wij als

dokters objectief en onafhankelijk blijven zal ons uiteindelijk allemaal ten goede komen.

*Dames en heren studenten*, als u straks dokter bent, zult u veel te maken kunnen krijgen met kinderen met longklachten. U zult merken dat die veel van uw aandacht vragen. Ik verheug me erop u op deze taak voor te bereiden. Daarvoor hebben we colleges, keuzeonderwijs, keuzecoassistentenschappen en vooral de keuzeonderzoekstage. Dit is een van de meest zinvolle onderdelen van uw opleiding, en het is voor ons een eer en genoegen u hierbij te begeleiden.

Tenslotte, lieve *Ineke, Evert-Jan, Arjen en Christiaan*: het thuisfront blijft nummer een. Tegenwoordig hebben we het allemaal ongeveer even druk. Dat we desondanks bijna een lootje moeten trekken als we achter het klavier willen doet me veel plezier.

Ik heb gezegd.

## Referenties

1. National Institutes of Health/ National Heart, Lung and Blood Institute. Global Initiative for asthma 1995: Publication 95-3659. (Nederlandse vertaling: Initiatief tot een wereldwijde aanpak van astma (ISBN 90-71941-39-6)).
2. Sandford A, Weir T, Paré PD. The genetics of asthma. State of the art. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1749-65.
3. Peat JK, Tovey E, Toelle BG, Haby MM, Gray EJ, Mahmic A, Woolcock AJ. House dust mite allergens. A major risk factor for childhood asthma in Australia. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 141-6.
4. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995; 332: 133-8.
5. Jöbsis Q, Raatgeep HC, Hermans PWM, De Jongste JC. Hydrogen peroxide in exhaled air is increased in stable asthmatic children. *Eur Respir J* 1997; 10: 519-21.
6. Chua HL, Collis GG, Newbury AM, Chan K, Bower GD, Sly PD, LeSouef PN. The influence of age on aerosol deposition in children with cystic fibrosis. *Eur respir J* 1994; 7: 2185-91.
7. DiFranza JR, Lew RA. Morbidity and mortality in children associated with the use of tobacco products by other people. *Pediatrics* 1996; 97: 560-8.
8. Hirasing RA, Gena SAD, Simon JG, Kossen-Boot H, Meulmeester JF, Van den Oudenrijn C. Roken in aanwezigheid van zuigelingen; een enquête onder consultatiebureau-ouders. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994; 138: 1422-6.

9. Stevenson EC, Turner G, Heany LG, Schock BC, Taylor R, Gallagher T, Ennis M, Shields MD. Bronchoalveolar lavage findings suggest two different forms of childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1997: in press.
10. Barker DJP. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1991; 303: 671-5.
11. Bouma J. Ik leef liever. *Trouw* 29/30 maart 1997: 31-2.