

University of Groningen

Bronchoscopic lung volume reduction

Klooster, Henderika

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

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2016

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

Citation for published version (APA):

Klooster, H. (2016). *Bronchoscopic lung volume reduction: A new treatment modality for patients with severe emphysema*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. Rijksuniversiteit Groningen.

Copyright

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

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

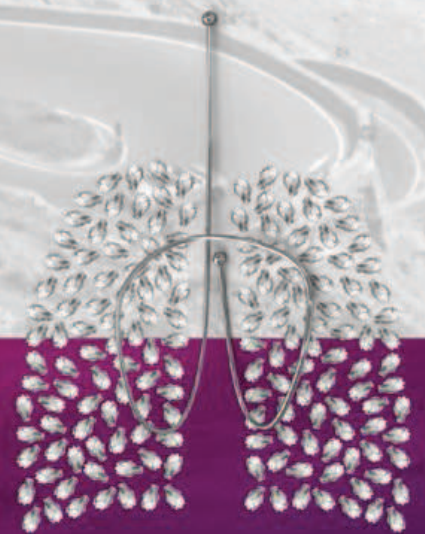
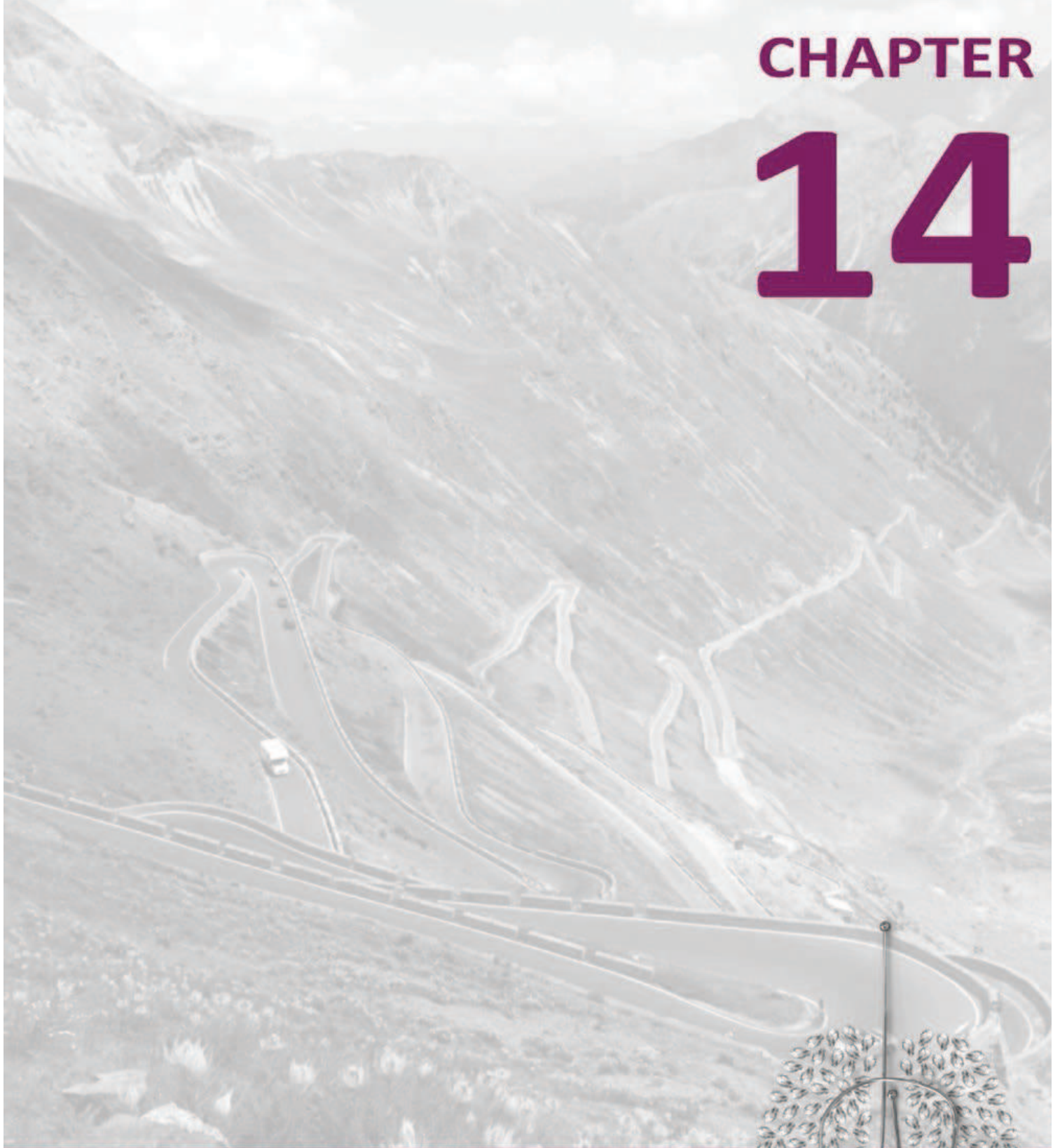
Take-down policy

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

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

CHAPTER

14



Nederlandse samenvatting

Nederlandse samenvatting voor de niet medisch geschoolde lezer

In dit hoofdstuk volgt kort in het Nederlands een uitleg over COPD, hoe vaak de ziekte voorkomt en wat de huidige behandeling is. Vervolgens wordt er uitgelegd wat hyperinflatie is en er wordt uitleg gegeven over de nieuwe 'aanvullende' behandelopties voor patiënten met ernstig COPD die in dit proefschrift zijn onderzocht. Afsluitend is er een samenvatting van de belangrijkste bevindingen uit dit proefschrift.

COPD is de Engelse afkorting voor Chronic Obstructive Pulmonary Disease, ofwel chronische obstructieve longziekte. In Nederland wordt het aantal COPD patiënten geschat op 400.000 patiënten en is het een van de vijf meest voorkomende doodsoorzaken.¹ Het aantal patiënten met ernstig tot zeer ernstig COPD in Nederland wordt geschat op 50.000.¹ COPD is een ongeneeslijke ziekte.

COPD is een verzamelnaam voor chronische bronchitis en longemfyseem. Bij chronische bronchitis zijn de vertakkingen van de luchtpijp (de bronchiën) regelmatig of steeds ontstoken waardoor er meer slijm aangemaakt wordt in de luchtwegen. Door de ontsteking en slijmproductie zijn de luchtlipjes vernauwd en wordt het ademen bemoeilijkt. Bij longemfyseem zijn de longblaasjes onherstelbaar beschadigd. De longblaasjes in de longen zijn uitgerekt en hierdoor verliezen de longen hun elasticiteit. Door de verminderde elasticiteit van de longblaasjes, is er een constante belemmering van de uitademing. Patiënten met COPD kunnen last hebben van hoesten, slijm opgeven, en kortademigheid vooral tijdens inspanning zoals bijvoorbeeld traplopen, douchen en aankleden.

Bij patiënten met COPD is het totale longvolume toegenomen. Een groot deel van dit volume kan uitgeblazen worden, maar er blijft altijd een deel in de longen achter wat niet uitgeblazen kan worden, dit wordt ook wel het restvolume of residuale volume genoemd. Het volume wat maximaal uit geblazen kan worden en vervolgens weer zo diep mogelijk ingeademd kan worden wordt het verplaatsbaar volume of de vitale capaciteit genoemd. Bij gezonde mensen is het restvolume circa 2 Liter en het verplaatsbaar volume circa 4 Liter. Echter bij patiënten met COPD, is de uitademing erg belemmerd, waardoor het minder goed lukt om alle lucht uit te blazen. Hierdoor neemt het restvolume toe en het verplaatsbaar volume af. Bij patiënten met ernstig COPD is het restvolume vaak erg hoog, wel 4 Liter of nog hoger. Dat betekent dat er dan weinig verplaatsbaar volume overblijft. Dit wordt ook wel statische hyperinflatie genoemd. Doordat er weinig verplaatsbaar volume is, ervaart de patiënt kortademigheid. Tijdens inspanning is er bovendien nog minder tijd om volledig uit te ademen, hierdoor neemt het restvolume nog verder toe. Dit wordt ook wel dynamische hyperinflatie genoemd, hierdoor wordt de patiënt nog meer kortademig.

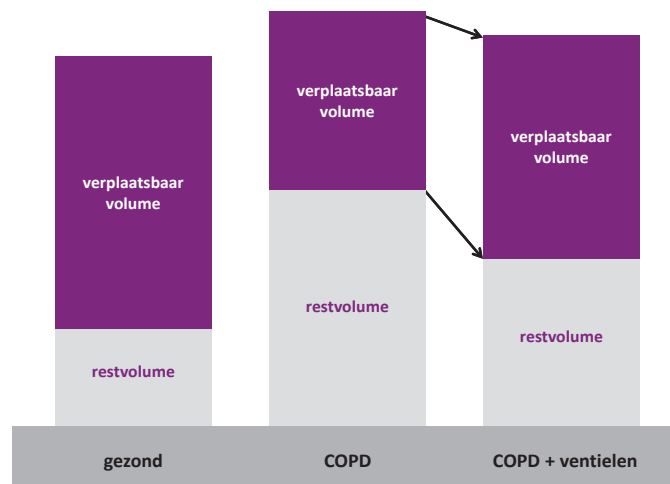
COPD verschilt van mens tot mens en daarom ook de behandeling. De verdere verslechtering kan geremd worden door te stoppen met roken en het voorkomen en goed behandelen van exacerbaties (ook wel longaanvallen genoemd).² Daarnaast is de behandeling vooral gericht op het verminderen van klachten. Maximale luchtwegverwijding met inhalatiemedicatie, voldoende bewegen en longrevalidatie spelen hierin een belangrijke rol. Alleen bij hoge uitzondering komen patiënten met een ver gevorderd stadium COPD in aanmerking voor

een longtransplantatie of longvolumereductie operatie. Bij longvolumereductie wordt operatief een stuk van de toppen van beide longen afgesneden zodat de resterende delen beter kunnen functioneren. Beide behandelingen zijn erg belastend voor de patiënt, omdat dit hele grote operaties zijn.

Voor patiënten met ernstig COPD is er daarom behoefte aan een niet-operatieve, minder belastende behandeling als aanvulling op de huidige behandeling. De afdeling Longziekten van het Universitair Medisch Centrum Groningen is in 2006 begonnen met het opzetten van een programma dat specifiek gericht is op het ontwikkelen van nieuwe, minimaal belastende behandelingen voor patiënten met ernstig COPD. Deze behandelingen worden bronchoscopische longvolumereductie genoemd. De bronchoscopische longvolumereductie mogelijkheden die in dit proefschrift beschreven worden, zijn een behandeling met eenrichtingsventielen en een behandeling met coils.

Tijdens een bronchoscoopie wordt een bronchoscoop, dat is een buigzame slang met aan het uiteinde een lens, via de neus of mond in de luchtpijp ingebracht. Hierdoor kunnen de luchtwegen van de binnenkant bekeken worden. Via de bronchoscoop is het mogelijk om een katheter (dun slangetje) op te voeren waarmee de eenrichtingsventielen of coils ingebracht kunnen worden. De behandeling gebeurt terwijl de patiënt in slaap is gebracht door de anesthesioloog.

Bronchoscopische longvolumereductie met eenrichtingsventielen is een bronchoscopische procedure waarbij de ingang van een longkwab met een aantal eenrichtingsventielen afgesloten wordt. De kleine ventielen zijn gemaakt van metaal met een laagje siliconen er omheen. De eenrichtingsventielen zijn zo gemaakt dat ze bij inademing dicht blijven en bij uitademing open gaan en lucht naar buiten laten gaan. Hierdoor zal de longkwab die behandeld is volledig ontluchten en samenvallen, wat voor de longvolumereductie zorgt. De longkwab kan alleen kleiner worden als de ingang van de longkwab volledig afgesloten wordt met eenrichtingsventielen én als er geen luchtstroom in de behandelde kwab kan komen via de aanliggende kwab (dit heet ook wel “collaterale ventilatie”). Door het plaatsen van eenrichtingsventielen, worden de meest aangetaste longdelen afgesloten, hierdoor zal het restvolume kleiner worden waardoor het verplaatsbaar volume weer groter wordt.



Bronchoscopische longvolumereductie met coils is een procedure waarbij er coils in de luchtwegen van beide longen geplaatst worden. Een coil is een elastische draad gemaakt van geheugenmetaal (nitinol). De coil krult na inbrengen in de aangedane luchtwegen als een varkensstaart of veer op, waardoor het aangetaste weefsel bijeen getrokken wordt. Hierdoor worden de overblijvende luchtwegen weer wijder waardoor lucht gemakkelijker uitgeademd kan worden. Zo wordt het restvolume weer kleiner en het verplaatsbaar volume groter. Mogelijk wordt ook de longelasticiteit verbeterd waardoor het longweefsel beter kan functioneren.

Samenvattend

Voor patiënten met zeer ernstig COPD zijn de huidige behandelopties als stoppen met roken, optimale medicatie, goede voeding, longrevalidatie, zuurstof en beademing onvoldoende effectief. Voor slechts een hele kleine groep van deze patiënten is longvolumereductie operatie of longtransplantatie mogelijk. Deze behandelingen zijn erg belastend, schaars en duur. Daarom zijn minder belastende longvolumereductie behandelingen ontwikkeld. In dit proefschrift onderzochten we twee nieuwe bronchoscopische behandelingen bij patiënten met ernstig emfyseem; longvolumereductie behandeling met eenrichtingsventielen met coils.

Resultaten

In **hoofdstuk 2** worden foto's gepresenteerd van de binnenkant van een long. Op deze foto's is een indrukwekkend beeld te zien van de weefselafbraak in de long van een patiënt met ernstig emfyseem. De longblaasjes en bloedvaten zijn beschadigd en daarom is de functie van de longen zeer beperkt. Bovendien is het longweefsel beschadigd waardoor er verminderde elasticiteit is van de longen. Door de verminderde elasticiteit van de longblaasjes zullen tijdens het uitademen de luchtwegen dichtvallen waardoor de ingeademde lucht moeilijk eruit kan.

In **hoofdstuk 3** wordt een overzicht (in het Nederlands) gepresenteerd over de huidige status van bronchoscopische behandelingen bij patiënten met ernstig COPD. Het overzicht beschrijft de al gepubliceerde gegevens van zowel de coil behandeling als de behandeling met eenrichtingsventielen. Het is afhankelijk van het soort emfyseem of een patiënt kan worden behandeld met een van deze technieken, en zo ja met eenrichtingsventielen of met coils. In hoofdstuk 5 is laten we belangrijke aanvullende resultaten zien van de behandeling met eenrichtingsventielen. Er wordt ook een praktijksituatie gepresenteerd van een patiënt die een behandeling met eenrichtingsventielen heeft ondergaan.

In **hoofdstuk 4** worden de resultaten getoond van een onderzoek naar de rol van dynamische hyperinflatie bij patiënten met ernstig COPD. In deze studie werd gemeten in welke mate het inademingsvolume afneemt tijdens een nagebootste inspanning. Dan is dus het verplaatsbaar volume afgenomen en het restvolume toegenomen, ofwel er is hyperinflatie. Bij patiënten met ernstig COPD hebben wij onderzocht of het mogelijk is om een test uit te voeren die de problemen bij inspanning voor mensen met ernstig COPD nabootst. Daarbij wordt de patiënt gevraagd gedurende een minuut met een vaste hoge ademfrequentie te ademen en nadien vervolgens nog gevraagd een maximale inademing te doen. We bepaalden de relatie tussen de zo gemeten dynamische hyperinflatie en de loopafstand behaald in de 6 minuten wandeltest. De test werd goed verdragen door de patiënten en we zagen dat we met deze test het inademingsvolume inderdaad afnam. In tegenstelling tot wat we verwacht hadden, bleek echter niet de dynamische hyperinflatie, maar de statisch hyperinflatie de belangrijkste de beste voorspeller voor inspanningscapaciteit bij patiënten met zeer ernstig COPD.

In **hoofdstuk 5** worden de resultaten van de STELVIO studie gepresenteerd. In deze studie hebben we het effect van de behandeling met eenrichtingsventielen onderzocht bij patiënten met ernstig emfyseem. Het effect van de behandeling met eenrichtingsventielen was al eerdere onderzocht. Uit voorgaande studies is gebleken dat het belangrijk is dat er geen 'lekkage' is tussen de longkwab waarin ventielen worden geplaatst en de aanliggende longkwab. Lekkage tussen twee longkwabben wordt ook wel collaterale ventilatie genoemd. Tijdens een bronchoscopie konden we met behulp van een katheter en een ballonnetje meten of er wel of geen collaterale ventilatie is. Alleen als er geen collaterale ventilatie was kwam de patiënt in aanmerking voor de behandeling met eenrichtingsventielen. Door middel van een loting kreeg de ene helft van de patiënten direct de eenrichtingsventielen geplaatst en de andere helft kreeg de ventielen pas na 6 maanden. De verwachting was dat

patiënten 6 maanden na het plaatsen van eenrichtingsventielen een betere longfunctie, inspanningsvermogen en kwaliteit van leven zouden hebben in vergelijking met de mensen die geen behandeling kregen met eenrichtingsventielen. In deze studie konden wij inderdaad aantonen dat de behandeling met eenrichtingsventielen klinisch relevante verbeteringen gaf in alle drie genoemde uitkomsten in de goed geselecteerde groep van patiënten met ernstig emfyseem zonder aanwezigheid van collaterale ventilatie. Er waren ook bijwerkingen van de behandeling. De meest voorkomende bijwerking van de behandeling met eenrichtingsventielen was een klaplong. Bij de meeste patiënten was hiervoor een behandeling met een thoraxdrain, een slangetje tussen de ribben door om lucht af te zuigen, afdoende. Soms genas de klaplong echter niet gemakkelijk, waarbij het nodig was één van de geplaatste ventielen tijdelijk te verwijderen. In sommige gevallen, zoals bij een terugkerende klaplong of bij het losraken van eenrichtingsventielen ten gevolge van bijvoorbeeld ontstekingsweefsel, was het ook een aantal keer noodzakelijk om de ventielen definitief te verwijderen.

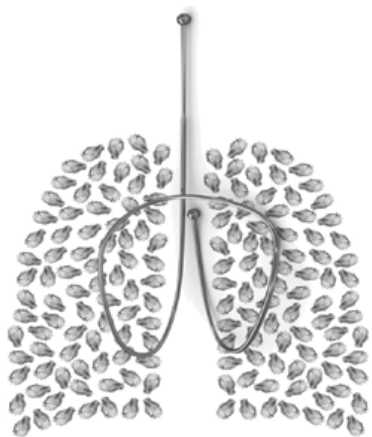
In het onderzoek beschreven in **hoofdstuk 6** onderzochten we de dagelijkse lichaamsbeweging voor en na de behandeling met eenrichtingsventielen. De hoop is namelijk dat mensen naar behandeling zich niet alleen beter kunnen inspannen maar dat ook echt doen. Met behulp van een accelerometer (een stappenteller) werden gedurende een week de bewegingen zoals liggen, zitten, staan en lopen geregistreerd. We vonden dat de dagelijkse lichaamsbeweging toenam 6 maanden na een longvolumereductie behandeling met eenrichtingsventielen, dit zonder verdere begeleiding of aanmoediging van de patiënt.

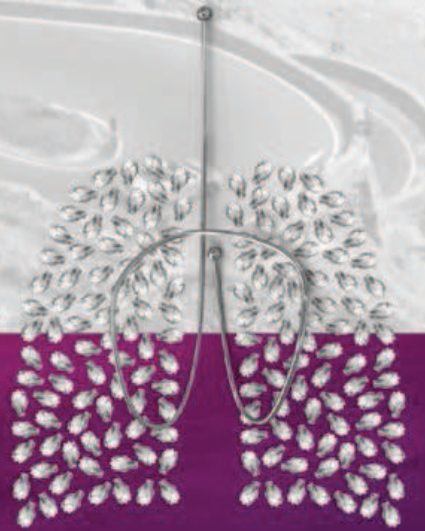
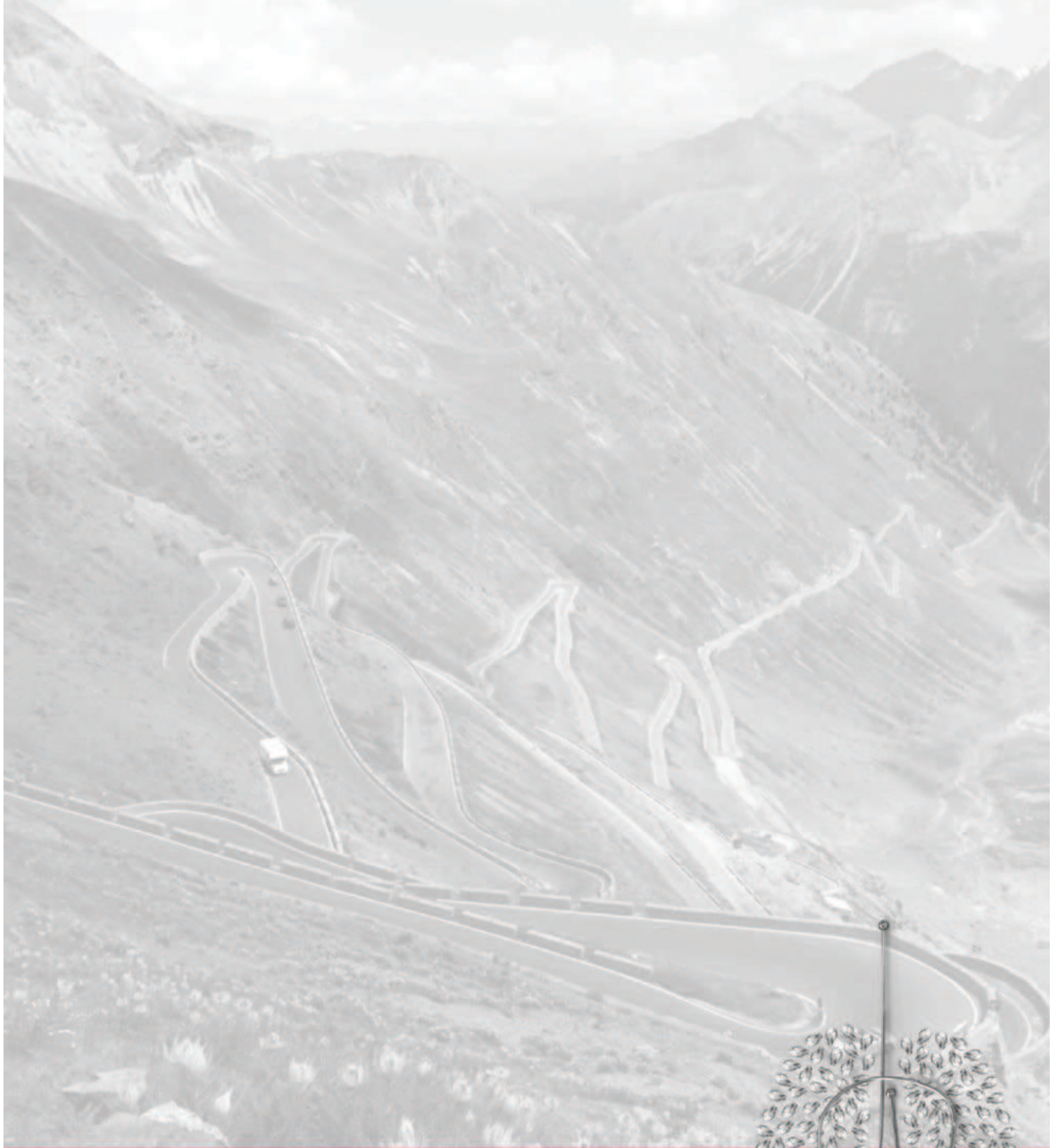
In de **hoofdstukken 7, 8 en 10** worden de resultaten van studies gepresenteerd waarin we de veiligheid, uitvoerbaarheid en de effectiviteit van de behandeling met longvolumereductie coils hebben onderzocht. We toonden aan dat plaatsing van de coils veilig uitgevoerd kan worden, en ook dat er klinisch relevante verbeteringen waren in de longfunctie, het inspanningsvermogen en de kwaliteit van leven. De belangrijkste bijwerkingen van de coil-behandeling zijn het optreden van COPD exacerbaties en infectieuze complicaties in de eerste paar maanden na de behandeling. In **hoofdstuk 9** hebben we de veiligheid en werkzaamheid van de longvolumereductie coil behandeling op lange termijn onderzocht. We zagen geen onverwachte bijwerkingen 3 jaar na plaatsing van de coils, maar wel de bijwerkingen die we ook op korte termijn al zagen. Het klinische effect van de behandeling neemt geleidelijk af en is 3 jaar na de behandeling vrijwel op het uitgangsniveau. De beschreven onderzoeken zijn aanleiding geweest om nieuwe studies op te starten waarbij er een controle groep zal zijn. De ene groep zal wel een behandeling met coils krijgen (behandel groep) en de andere groep (controle groep) pas na 1 jaar. Vervolgens wordt dan de effectiviteit van de behandeling met coils vergeleken met mensen die geen behandeling hebben gekregen met coils. Deze studies moeten de effectiviteit van de behandeling met coils meer onderbouwen en meer inzicht geven in welke patiënten geschikt zijn voor de behandeling. In **hoofdstuk 11** wordt een overzicht van de ontwikkeling van de coil behandeling gegeven.

Afsluitend worden in **hoofdstuk 12** de resultaten samengevat, in **hoofdstuk 13** de resultaten bediscussieerd en worden een aantal ideeën voor verder onderzoek gepresenteerd. We hopen dat met deze mooie resultaten de behandeling met eenrichtingsventielen in de standaard, verzekerde zorg voor COPD komt. Daarnaast hopen we dat er in de nieuwe studies de effectiviteit van de coil behandeling aangetoond wordt en met name dat we meer inzicht krijgen welke patiënten er geschikt zijn voor de behandeling met coils, zodat ook deze behandeling in de standaard, verzekerde zorg voor COPD kan komen.

Referenties

1. COPD. In: Longziekten, feiten en cijfers 2013. Hfdst 2. Amersfoort: Long Alliantie Nederland; 2013. p. 34-47.
2. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:347-65.





Dankwoord

Dankwoord

De afgelopen 3 jaar heb ik naast mijn werk als studie-coördinator en de begeleiding van patiënten met erg veel plezier aan mijn proefschrift gewerkt. Het proefschrift is dan nu wel af, maar wij gaan gewoon verder met het uitvoeren en ontwikkelen van nieuwe bronchoscopische behandelingen voor patiënten met COPD.

Vele patiënten zijn met hun familieleden vanuit heel Nederland zijn naar ons toegekomen met de hoop op een “beetje meer lucht”. De behandelingen die wij uitvoeren waren nog zeer experimenteel, ook wij wisten niet of de patiënt daadwerkelijk “meer lucht” zou krijgen, maar toch hebben de patiënten vertrouwen is ons gehad en deelgenomen aan onze onderzoeken. Ondanks hun benauwdheid en beperkingen was iedereen bereid om telkens maar weer een longfunctie test te blazen, gedurende zes minuten rondom de pionnen in de enorm lange gang heen en weer te lopen en telkens maar weer de vragenlijsten in te vullen. Daarom wil ik als eerste alle patiënten en hun familieleden die hebben deelgenomen aan de onderzoeken beschreven in dit proefschrift hartelijk danken voor het getoonde vertrouwen en hun geweldige medewerking.

Sinds 2006 zijn we in het UMCG begonnen met het bronchoscopisch interventiecentrum, de eerste patiënten kwamen voornamelijk uit de regio, echter doordat patiënten hun ervaringen deelden op ‘social media’ kwam er al snel een toestroom van verwijzingen uit het hele land. Patiënten legden de vraag voor aan hun longarts om zo een verwijzing naar Groningen te krijgen. Voor de longartsen was dit niet altijd eenvoudig, immers de behandelingen waren nog heel experimenteel en er was nog niet veel bekend over de effecten en de bijwerkingen. Als arts wil je natuurlijk het beste voor je patiënt en de vraag is of je de patiënt er wel mee helpt met één van die nieuwe ‘trucjes’. Het vertrouwen in de nieuwe behandelingen groeide, en in de loop der jaren zijn de verwijzingen enorm toegenomen: waar we in het eerste jaar circa 30 verwijzingen kregen, zitten we nu op meer dan 300 verwijzingen per jaar. Daarom wil ik alle verwijzende longartsen ook hartelijk danken voor het vertrouwen en de prettige samenwerking.

Vervolgens wil ik iedereen bedanken, die op welke wijze dan ook, mij heeft geholpen. Bij het uitvoeren van onderzoek heb je te maken met vele afdelingen, het is dan ook geweldig dat die samenwerking altijd erg goed liep. Nooit geen wachttijden voor het plannen van veel onderzoeken, met altijd enorme flexibiliteit. Een aantal afdelingen en mensen wil ik graag in het bijzonder bedanken.

De longfunctieafdeling wil ik bedanken voor de ontzettend leuke tijd die ik heb gehad toen ik zelf daar werkte en voor het inplannen en uitvoeren van de vele longfunctietesten. Naast alle longfunctie assistenten wil ik in het bijzonder Martijn Farenhorst, Marga Star, Yvonne Valkema, Margrietha Swierenga, Jan Bouwman, Maria Heuving bedanken voor de zeer prettige begeleiding van ‘onze’ patiënten. Aly van der Laan, José Hovinga, Wies Heins en Jenny Stevens, hartelijk dank voor het inplannen van de onderzoeken.

De afdeling Radiologie wil ik bedanken voor de plezierige samenwerking en flexibiliteit. De medewerkers die alle foto's en CT scans inplannen en altijd bereid zijn om een plekje te vinden voor onze patiënten, de vriendelijke baliemedewerkers die onze patiënten verwelkomen en alle radiodiagnostische laboranten voor het uitvoeren van de onderzoeken en flexibele inzet als er tussendoor 'even' en patiënt gescand moet worden. De systeemspecialisten Wim Tukker en Ronald Dob die er voor zorgen dat de correcte CT protocollen ingesteld zijn en dat de kwaliteit van de scans gewaarborgd zijn. De algemene ondersteuning van de radiologie; Jorrit de Wiljes, André Broekema, Florian van de Werf en Remko Roosjen; altijd gezellig om even bij jullie langs te lopen en dank voor jullie goede en snelle service van het afleveren van de beelden. De betrokken radiologen; Rienhart Wolf, Gonda de Jonge, Rozemarijn Vliegenhart en Tineke Willems. De research afdeling en de research coördinator Stella Noach, bedankt voor het behandelen van de onderzoeksprotocollen.

Alle medewerkers van de verpleegafdeling D3VA. Onze patiënten zijn bij jullie in goed handen. Hartelijk dank voor het liefdevol opvangen, verzorgen en verplegen van onze patiënten. Jullie enorme betrokkenheid, enthousiasme en interesse in het bronchoscopisch interventie programma wordt enorm gewaardeerd.

De opname coördinatoren, Anna-Mieke van der Zee en Jacoba Mollema, bedankt voor het inplannen van de opnames, erg prettig dat in overleg eigenlijk altijd alles mogelijk is.

De secretaresses van het endoscopiecentrum wil ik bedanken voor het inplannen van de bronchoscopiën. Daarnaast de endoscopie verpleegkundigen Elma Ringenier, Karla Knol, Marije Ottens en Wiesje Giezen, dank voor jullie hulp en goede zorgen tijdens de bronchoscopiën. In het bijzonder wil ik Alie Smidt bedanken, jij was de 'rechter hand' tijdens de interventies en was bij alle nieuwe ontwikkelingen betrokken. Tijdens de bronchoscopiën had jij de regie in handen en zorgde jij ervoor dat alles keurig verliep. Tijdens speciale gelegenheden werden wij getrakteerd op een bonbon uit een doosje die veilig opgeborgen stond in een kast met een deur met sleuteltje!

Alle anesthesiologen en anesthesiologie assistenten, dank voor jullie lieve zorgen. Het is voor onze patiënten erg fijn dat jullie de anesthesie op het endoscopiecentrum verrichten. In het bijzonder wil ik Ina Franz bedanken, vanaf het 'begin' ben jij enorm betrokken bij ons programma en ben jij bij vele procedures aanwezig. Daarnaast ook Gritta Krenz en Boukes Eindhoven, bedankt voor jullie enthousiasme en betrokkenheid en natuurlijk ook de procedures waarbij wij de 'jet ventilatie' nodig hadden. Ook alle medewerkers van de POPA wil ik bedanken voor het inplannen en voor het verrichten van de preoperatieve screeningen.

De medewerkers van de polikliniek longziekten; Tineke Wendel, Maaike Hoekstra, Esther Alkema, Liane Abuys, Maaike Tamminga, Marieke Norden en Marianne Nijdam. Dank voor het vriendelijk ontvangen van onze patiënten, het versturen van de brieven en alle andere hulp.

Alle echocardiografie laboranten van de afdeling cardio research en Joost van Melle, Yoran Hummel en Karin de Jonge, hartelijk dank voor het uitvoeren van de echo's, beoordelen, inplannen en de altijd snelle verslaglegging hiervan.

Alle stafleden en arts-assistenten van de afdeling longziekten, bedankt voor al jullie interesse, steun, vertrouwen en de 24/7 hulp, onmisbaar voor het bestaan van ons programma en het uitvoeren van de studies. Ook met het team van de afdeling longrevalidatie in Beatrixoord, het team van de long transplantatie en de thoraxchirurgie, zijn er hele snelle 'korte' lijnen ontstaan en hebben hiermee het beste voor de patiënt kunnen bereiken.

Dirkje; ik wil je enorm bedanken voor jouw vertrouwen in mij, je enthousiasme en belangstelling voor de onderzoeken. Vanaf het begin dat ik op de longfunctieafdeling kwam werken ging mijn interesse al uit naar het doen van onderzoek. Als longfunctie-assistent heb ik altijd met veel enthousiasme aan diverse studies meegewerkt en heb ik vele verdedigingen meegemaakt. Mijn wens was destijds al om ook ooit een keer mijn eigen verdediging te mogen houden in het Academiegebouw. Ik kan mij nog goed herinneren dat jij op een dag aan mij vroeg of ik het zag zitten om een promotietraject in te gaan. Uiteraard voelde ik mij erg gevlod, echter op dat moment was ik net moeder geworden en vond het ook super leuk om heerlijk moeder te zijn en ik wilde dit moederschap niet "delen" met een promotie traject. Toch heb ik dit altijd in mijn achterhoofd gehouden en jouw vertrouwen in mij heeft mij ook enorm geholpen toen ik besloten heb om uiteindelijk, jaren later toch dit traject in te gaan.

Judith Vonk van de afdeling epidemiologie wat fijn dat ik naar aanleiding van een review vraag van de NEJM dezelfde dag nog bij jou terecht kon om uitleg te krijgen over de 'intention to treat analyses'.

Laurens Hoogeweg en Eva van Rikxoort, hartelijk dank voor het analyseren van de CT scans.

De secretaresses van de longafdeling wil ik hartelijk danken voor alle hulp en ondersteuning. Daarnaast is het altijd leuk om bij jullie binnen te lopen en gezellig te kletsen. Trudy Carbo, dank voor al jouw hulp, bestelling van 'devices', regelen van afspraken en alle andere ondersteuning. Bedankt voor het doorverbinden van dat ene telefoontje, mede doordat jij een bedrijf doorverbond naar Dirk-Jan is het bronchoscopisch interventie programma van start gegaan. Heleen Kruger, hartelijk dank voor het 'regelen' van de afspraken met Huib, de telefoontjes van patiënten doorverbinden en alle andere hulp.

Medische Ethische Toetsings commissie van het UMCG; Jan Davids, John de Vroedt, Joke Ummels, Barbara Orkwiszewska en alle overige medewerkers. In de afgelopen jaren hebben wij vele nieuwe onderzoeken ingediend, er is veel vergaderd en er zijn vele stukken heen en weer gegaan. De samenwerking was altijd erg prettig.

Astrid Schulklopper en Ruth Hiltermann, nog voordat ik mijn promotie traject in ben gegaan heb ik enorme ondersteuning gehad van jullie. Hartelijk dank voor al jullie inzet, voor het uitvoeren van de wandeltesten, het inplannen van patiënten, allerlei andere werkzaamheden en jullie fijne samenwerking.

Mijn lieve collega's van het bronchoscopisch interventie centrum wil ik bedanken voor de gezellige samenwerking. Nadat ik de eerste jaren alleen was en 1 bureau met kast had, zijn we inmiddels enorm uitgebreid. We hebben nu een eigen kamer, met 4 bureaus, 3 kasten en een 'walk-in-closet' (de droom van iedere vrouw) met nog eens 7 kasten voor onze devices en binders. Beste Gea, Sonja en Jorine het is erg fijn om met jullie samen te werken en ik hoop nog lange tijd zo door te gaan.

Mijn mede onderzoekers van de afdeling longziekten; bedankt voor de gezellige sfeer, jullie betrokkenheid en de leuke dingen na werktijd (schaatsen, bowlen, poolen, eten etc.).

Mijn promotor:

Prof. dr. Huib Kerstjens; Beste Huib, hartelijk dank dat je mij de kans hebt gegeven om het promotietraject in te gaan. Dank voor het meedenken, stellen van kritische vragen en het beter maken van de artikelen. Ik heb je snelle en concrete commentaren op de manuscripten erg gewaardeerd.

Mijn co-promotor:

Dr. Dirk-Jan Slebos, Beste Dirk-Jan; onze samenwerking is circa 15 jaar geleden begonnen nadat ik destijds data verzamelde en ingevoerd heb voor jouw promotie traject. Na je promotie, nadat je terug kwam uit Pittsburgh ging jij je focussen op de bronchoscopische interventies. In 2006 werd jij 'principal investigator' van de EASE trial en ik deed de longfunctietesten bij de patiënten die deelnamen aan deze studie. Halverwege de studie werd ik tevens studie-coördinator. Omdat we deze studie succesvol uitgevoerd hebben, met een hoog aantal gerandomiseerde patiënten werd jij, tijdens het ERS congres in Berlijn in 2008, door vele 'device companies' benaderd om experimentele bronchoscopische interventies uit te voeren, allen in studieverband. In 2010 heb jij een ZonMw subsidie in de wacht gesleept en je hebt hierdoor je eigen 'investigator initiated' onderzoek kunnen opzetten "De STELVIO trial". Gedurende de trial ontstond de behoefte om een promovendus aan te stellen en gelukkig voor mij kon ik deze vacature opvullen. Ik wilde graag naast de patiëntenzorg waar altijd al mijn hart lag het 'complete plaatje' mét onderzoek, en daarbij hoort ook promoveren. Samen vormen we een goed team en zijn we inmiddels uitgegroeid tot een van de toonaangevende centra wereldwijd op dit gebied. Door jouw enorme inzet, betrokkenheid en deskundigheid ben jij inmiddels een expert geworden op het gebied van de bronchoscopische longvolumereductie.

Mijn co-promotor:

Dr. Nick ten Hacken: Beste Nick; toen in 2013 er een vacature was voor "arts promovendus" begon ik 'm een beetje te knijpen. Want al een aantal jaren hield ik mij bezig met het opzetten en uitvoeren van onderzoeken op het gebied van bronchoscopische longvolumereductie, was ik bij iedere interventie, kende ik alle patiënten en had ik inmiddels al veel onderzoekdata

verzameld. Eigenlijk deed ik ook al een beetje het werk van een promovendus, behalve het analyseren en schrijven. Maar ik dacht; “dat kan ik ook leren”, en toch twijfelde ik daarover. Jij bent diegene geweest die mij overtuigd heeft om wel de uitdaging aan te gaan. We liepen de trap af van de 3^{de} verdieping en jij gaf mij een schouderklop en zei; ‘maar Karin dat kan jij toch ook’. Dit was net het laatste duwtje wat ik nodig had. Hartelijk dank hiervoor! Bedankt voor alle leuke gesprekken, jouw prettige begeleiding en je input tijdens het promotietraject.

Mijn co-promotor:

Dr. Jorine Hartman; Beste Jorine, nadat jij nog maar net zelf gepromoveerd was kwam jij in 2013 bij ons team werken. Erg fijn dat we coördineerde en uitvoerende werkzaamheden samen konden doen, zodat ik wat meer tijd kreeg voor de “wetenschap”. Super handig dat ik o.a. voor statistiekvragen en de trucjes van Adobe InDesign bij jou terecht kan. Dank voor alle input.

De leescommissie, bestaande uit Prof. dr. Dirkje Postma, Prof. dr. J. Annema en Prof. dr. M. Mariani, wil ik hartelijk danken voor de bereidheid tot het lezen en beoordelen van dit proefschrift.

I would like to thank all the co-authors for their contribution to the manuscripts in this thesis; Frank C. Sciorba, Pittsburgh, USA; Michiel Erasmus; Ina Franz; Huib A.M. Kerstjens, Dirk-Jan Slebos; Nick H.T. ten Hacken; Jorine E. Hartman; Kiki Gortzak Groningen, The Netherlands; Eva van Rikxoort, Nijmegen, The Netherlands; Armin Ernst, Boston, USA; Romain Kessler, Strasbourg, France; Gaëtan Deslee, Reims, France; Charles-Hugo Marquette, Nice, France; Martin Hetzel, Stuttgart, Germany; Franz Stanzel, Hemer, Germany; Christian Witt, Berlin, Germany; Stefan Blaas, Donaustauf, Germany; Wolfgang Gesierich, Gauting, Germany; Juergen Hetzel, Tübingen, Germany and Felix Herth, Heidelberg, Germany.

The studies in this thesis were not possible without the financial support from the Organization for Health Research and Development ZonMw, the University Medical Center Groningen and the device companies; Pulmonx Corporation and PneumRx, a BTG International group company.

Thank you for the financial support of printing this thesis; Pulmonx Corporation; PneumRx, a BTG International group company; Holaira Inc.; CSA medical Inc.; Forbion Capital Partners; Endeavour Vision; Chiesi Pharmaceuticals B.V.; Boehringer Ingelheim B.V.; Olympus B.V.; the Graduate School of Medical Sciences of the University Medical Center Groningen and the University of Groningen. I really appreciate your contribution.

Thanks to everyone who contributed to the monitoring of our studies. Together we were a good team with the same goal to collect solid data for the studies.

I would like to thank all the people who we work with from Pulmonx, PneumRx, Holaira, and CSA medical. I so nice to do research with you all.

Dr. Pallav Shah, dear Pallav; thank you for being a friend and for together exploring the bronchoscopic intervention field.

Prof. dr. Masamichi Mineshita, dear Masa; thank you for your enthusiasm and interest in the bronchoscopic intervention field. Nice to have a 'Groningen hometown' friend who lives in Japan.

Dr. Frank Scieurba, dear Frank; thank you for the interesting discussions about dynamic hyperinflation and pulmonary function tests. It was also very nice to do together the live bronchoscopy sessions during the ERS conference in Amsterdam.

Graag wil ik iedereen bedanken die hier nog niet genoemd zijn, maar mij in al die jaren hebben bijgestaan. Lieve familie, schoonfamilie, vrienden en burens. Fijn dat ik altijd bij jullie terecht kan en dat jullie er altijd voor mij zijn.

Lieve papa en mama, dank voor jullie liefde en betrokkenheid. Bedankt voor hetgeen jullie mij meegegeven hebben.

En er is natuurlijk veel meer in het leven dan promoveren.

*'Het leven is als een rozenblad, van ontluiken tot ontvouwen.
Het leven is als een regenbad vol druppels van vertrouwen.
Het leven is geen stippellijn, waarlangs de wensen gaan.
Het leven is een mooi refrein, dat altijd door blijft gaan'*

Marijke de Haan

Helaas Marijke heb jij de afronding van mijn proefschrift niet meer mee kunnen maken, maar ik wil je toch heel erg bedanken voor al jouw enthousiasme, vertrouwen en liefde die je mij gegeven hebt. In gedachten ben je bij ons. Bert, jouw betrokkenheid en gezelligheid zijn enorm waardevol.

Mijn paranimfen, mijn lieve dochters Marinda en Kalena. Wat ben ik super trots op jullie en wat vind ik het ontzettend leuk dat jullie mij ook op deze dag bijstaan. Lieve Jarwin, wat word ik blij van jouw vrolijkheid en enthousiasme, je bent een heerlijk mannetje.

Lieve Stijn en Olivier, al bijna 7 jaar mijn 'bonus' kinderen, wat is het leuk om samen één grote familie te zijn.

Mijn grote liefde. Lieve Dirk-Jan, wat is het fijn om iedere dag blij naast elkaar wakker te worden, samen naar ons werk te gaan en als we vrij zijn heerlijk samen te fietsen door Groningen, Drenthe of ergens in de bergen en andere leuke dingen te doen, maar vooral ook te genieten van 'onze' kinderen. Jij geeft mij zoveel vertrouwen in alles wat ik doe, je haalt het beste in mij naar boven.

*“Omdat jij in mij geloofde en zei dat ik het kon
En omdat jij zei dat ik het beste was wat jou is overkomen
Heb jij mijn grens verlegd voorbij mijn horizon”*

Paul van Vliet

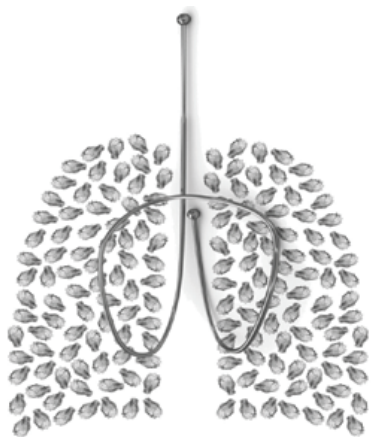


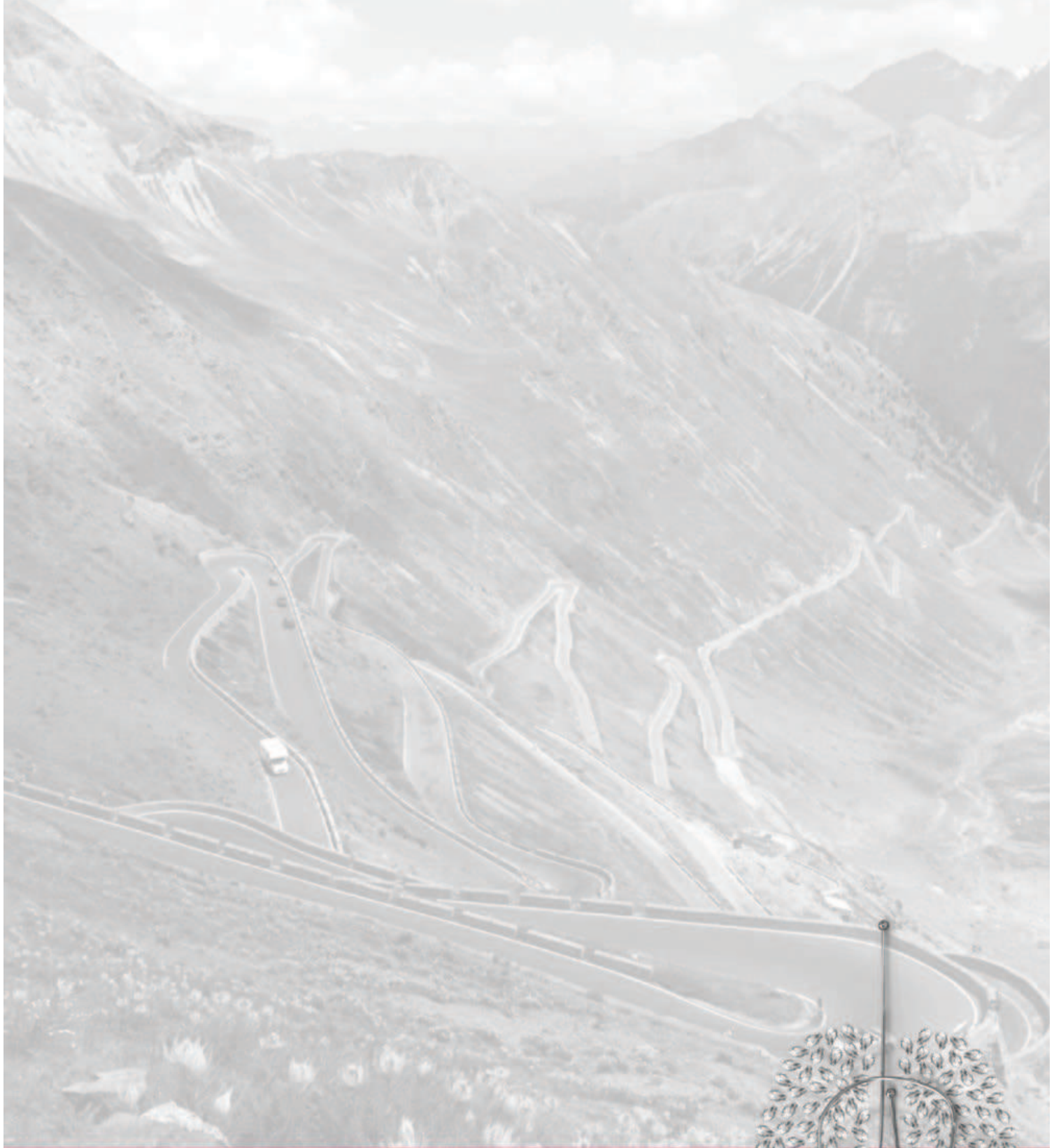
“When you reach the top, that’s when the climb begins ‘!

Michael Caine

Nogmaals aan iedereen: Mijn dank is groot!
En we gaan gewoon weer verder ...

Karin





List of publications and curriculum vitae

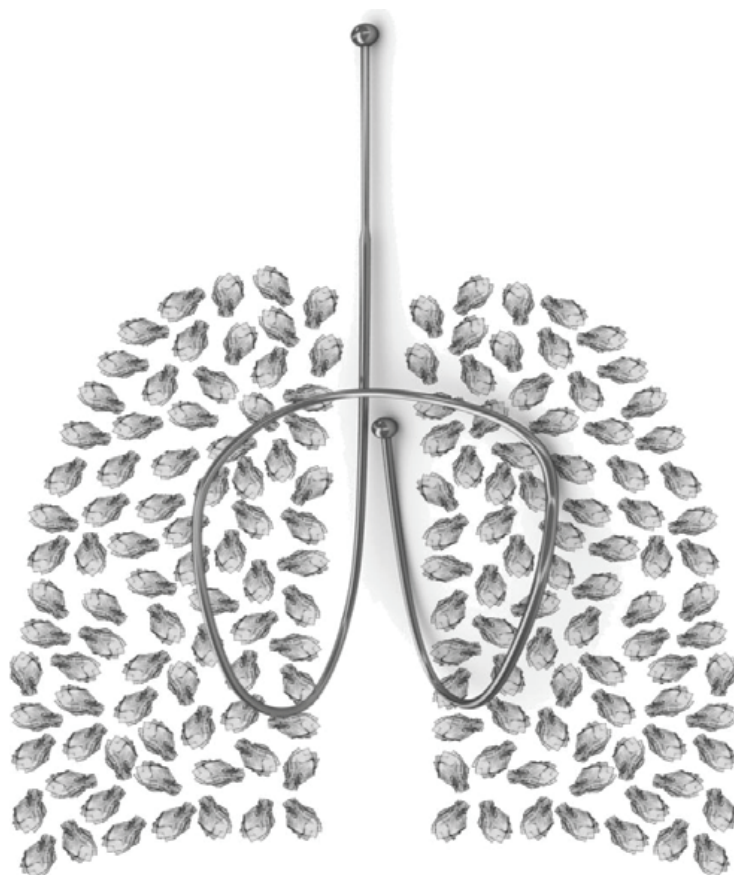
List of publications

1. **Endobronchial valves for emphysema without interlobar collateral ventilation (The Stelvio trial)**
Klooster K, ten Hacken NHT, Hartman JE, Kerstjens HAM, van Rikxoort EM, Slebos DJ
New England Journal of Medicine 2015;373:2325-35.
Denver, USA 2015; On behalf of the Assembly on Clinical Problems of the American Thoracic Society, the abstract "Endobronchial valves for emphysema without interlobar collateral ventilation" received a Dr. Sreedhar Nair Memorial Award given for top abstracts from the National Emphysema Foundation.
2. **Determining the role of dynamic hyperinflation in patients with severe COPD**
Klooster K, ten Hacken NHT, Hartman JE, Kerstjens HAM, Sciruba F, Slebos DJ
Respiration 2015;90:306-13.
3. **Bronchoscopische interventies voor patiënten met ernstig COPD**
Klooster K, ten Hacken NHT, Hartman JE, Kerstjens HAM, Slebos DJ
Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 2015;159:A8497.
4. **Long-term follow-up after bronchoscopic lung volume reduction treatment with coils in patients with severe emphysema**
Hartman JE, Klooster K, Gortzak K, Ten Hacken NHT, Slebos DJ
Respirology 2015;20:319-26.
5. **Lung volume reduction coil treatment in chronic obstructive pulmonary disease patients with homogeneous emphysema: a prospective feasibility trial**
Klooster K, Ten Hacken NHT, Franz I, Kerstjens HAM, van Rikxoort EM, Slebos DJ
Respiration 2014;88:116-25.
6. **The lung volume reduction coil for the treatment of emphysema: a new therapy in development**
Klooster K, ten Hacken NHT, Slebos DJ
Expert Review of Medical Devices 2014;11:481-9.
7. **Lung volume reduction coil treatment for patients with severe emphysema: a European multicentre trial**
Deslee G, Klooster K, Hetzel M, Stanzel F, Kessler R, Marquette CH, Witt C, Blaas S, Gesierich W, Herth FJ, Hetzel J, van Rikxoort EM, Slebos DJ
Thorax 2014;69:980-6.
8. **Emphysema!**
Slebos DJ, Klooster K, Erasmus M.
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2012;186:197.
9. **Bronchoscopic lung volume reduction coil treatment of patients with severe heterogeneous emphysema**
Slebos DJ, Klooster K, Ernst A, Herth FJ, Kerstjens HAM.
Chest 2012;142:574-82.
10. **Improvement of physical activity after endobronchial valve treatment in severe emphysema patients**
Hartman JE, Klooster K, Slebos DJ, ten Hacken NHT
Submitted.

11. **“Another STEP forward in emphysema treatment”**
Slebos DJ, Klooster K
Lancet respiratory 2016; Electronic publication February 15th
12. **Targeted lung denervation for moderate to severe COPD: a pilot study**
Slebos DJ, Klooster K, Koegelenberg CFN, Theron J, Styen D, Valipour A, Mayse M, Bolliger CT
Thorax 2015;70:411-9.
13. **Treatment of emphysema using bronchoscopic lung volume reduction coil technology: an update on efficacy and safety**
Hartman JE, Klooster K, Ten Hacken NHT, Slebos DJ
Therapeutic Advances in Respiratory Disease 2015;9(5):251-9.
14. **The minimal important difference for the St George’s Respiratory Questionnaire in patients with severe COPD**
Welling JB, Hartman JE, Ten Hacken NHT, Klooster K, Slebos DJ
The European respiratory journal 2015;46(6):1598-604.
15. **Bronchoscopic Coil Treatment for Patients with Severe Emphysema: A Meta-Analysis**
Slebos DJ, Hartman JE, Klooster K, Blaas S, Deslee G, Gesierich W, Hetzel J, Hetzel M, McNulty W, Kemp SV, Kessler R, Leroy S, Stanzel F, Witt C, Zoumot Z, Herth FJ, Shah PL
Respiration 2015;90(2):136-45.
16. **Relapse in FEV1 Decline After Steroid Withdrawal in COPD**
Kunz LI, Postma DS, Klooster K, Lapperre TS, Vonk JM, Sont JK, Kerstjens HA, Snoeck-Stroband JB, Hiemstra PS, Sterk PJ; GLUCOLD Study Group
Chest 2015;148(2):389-96.
17. **Oxidant-induced corticosteroid unresponsiveness in human bronchial epithelial cells**
Heijink I, van Oosterhout A, Kliphuis N, Jonker M, Hoffmann R, Telenga E, Klooster K, Slebos DJ, ten Hacken NHT, Postma D, van den Berge M.
Thorax 2014;69(1):5-13.
18. **Daily physical activity after bronchoscopic lung volume reduction: a pilot study**
Hartman JE, Boezen HM, Heintzbergen S, de Greef MH, Klooster K, ten Hacken NHT, Slebos DJ
Eur Respir J. 2012 Dec;40(6):1566-7.
19. **The minimal important difference for residual volume in patients with severe emphysema**
Hartman JE, Ten Hacken NHT, Klooster K, Boezen HM, de Greef MH, Slebos DJ
The European respiratory journal 2012; 40(5):1137-41.
20. **FVC to slow inspiratory vital capacity ratio: a potential marker for small airways obstruction**
Cohen J, Postma DS, Klooster K, van der Bij W, Verschuuren E, Ten Hacken NHT, Koëter GH, Douma WR
Chest 2007; 132(4):1198-203.
21. **The NK-2 receptor antagonist SR 48968C does not improve adenosine hyper responsiveness and airway obstruction in allergic asthma**
Kraan J, Klooster K, Postma DS
Clinical and Experimental Allergy 2001; 31(2):274-8.

Curriculum Vitae

Henderika (Karin) Klooster was born on July 2nd, 1973 in Bedum, The Netherlands. She works since 1992 at the pulmonary department of the University Medical Center Groningen in the Netherlands. With over 15 years of experience as a pulmonary function technician. Since 2006 she is working as clinical research coordinator in several medical device trials in the field of bronchoscopic lung volume reduction treatments. Besides working as clinical research coordinator, she started her PhD research in July of 2013 and followed at The Graduate School of Medical Sciences in Groningen several training courses for PhD students. During her PhD she also participated in international conferences where she presented her research findings. She gave lectures during international investigator meetings. She was awarded on behalf of the Assembly on Clinical Problems of the American Thoracic Society. The abstract "Endobronchial valves for emphysema without interlobar collateral ventilation" received a Dr. Sreedhar Nair Memorial Award given for top abstracts from the National Emphysema Foundation. The manuscript of this randomized controlled trial was published in "The New England Journal of Medicine". Karin lives together with Dirk-Jan Slebos and their 5 children, Marinda Vink (1998), Stijn Slebos (1999) Kalena Vink (2000), Olivier Slebos (2002) en Jarwin Vink (2004).





Karin Klooster was born on July 2nd, 1973 in Bedum, The Netherlands. Since 1992, she works at the pulmonary department of the University Medical Center Groningen, with over 15 years of experience as a pulmonary function technician. Since 2006 she is working as clinical research coordinator in the field of bronchoscopic lung volume reduction treatments for patients with COPD. Besides working as clinical research coordinator, she started her PhD in July of 2013. She lives together with Dirk-Jan and their children; Marinda (17), Stijn (16), Kalena (15), Olivier (14) and Jarwin (11). She enjoys traveling, cooking, cycling and just life.



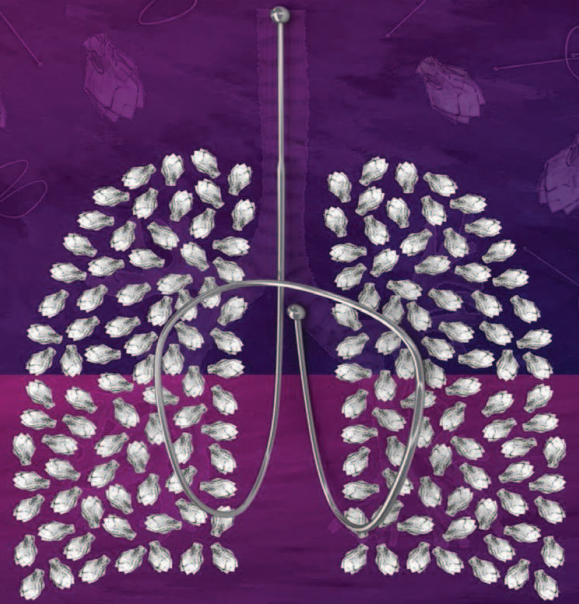
Bronchoscopic lung volume reduction

Karin Klooster

2016

Bronchoscopic lung volume reduction

A new treatment modality for patients with severe emphysema



Karin Klooster