

# PULMO *Script*

OFFICIEEL ORGAAN VAN DE NVALT  
JAARGANG 29 NR. 3 SEPTEMBER 2018



Beroepslongziekten kunnen  
worden voorkomen

Zwemmende longartsen  
in Groningen

eHealth onvermijdelijke  
uitdaging voor de AIOS

## Colofon

PulmoScript is het officieel orgaan van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT)

Secretariaat NVALT en  
Redactie PulmoScript  
Luijbenstraat 15  
5211 BR 's-Hertogenbosch  
Telefoon 073 - 612 61 63  
e-mail: secretariaat@nvalt.nl  
www.nvalt.nl

Redactieraad:  
Lisette Kunz  
Peter Kunst  
Berber Piet  
Wilma Vlug

Uiterste datum voor insturen kopij  
nr. 4: 15 november 2018

PulmoScript verschijnt eenmaal  
per kwartaal in een oplage  
van 1300 exemplaren.

De redactie behoudt zich het recht voor  
om teksten te weigeren, te bewerken  
of in te korten.

Elke auteur en adverteerder is  
verantwoordelijk voor zijn of haar bijdrage.  
Hetzelfde geldt voor inlichtingen  
door derden verstrekt.

Van Engelen - tekst, vormgeving en  
drukkwerkadviezen - Eindhoven

ISSN 0925-4749



## 04 VOORWOORD

### Bestuur

- 05 Vanuit het bestuur
- 06 Samenwerking Physician Assistants

### Commissies, secties en werkgroepen

#### Vanuit de Sectie Assistenten

- 07 Even voorstellen: Het AIOS bestuur
- 08 eHealth
- Vanuit de Commissie BOM
- 09 Alectinib
- 12 Ceritinib

### Rubrieken

- 18 Opleiding in de kijker: Zuyderland Ziekenhuis Heerlen
- 19 Pulmonaal Portret: Carl Kluge

## 20 Bronchoscopische long volume reductie behandeling

### Coverartikel

- 23 Beroepsziekten: Jos Rooijackers

### Nascholing

- 27 Samenvatting proefschrift Floor Borlée  
Respiratory health effects of livestock farm emissions in  
neighbouring residents
- 28 Samenvatting proefschrift Rosanne Beijers  
Cardiometaabole risicomodulatie bij COPD-patiënten met een  
normaal lichaamsgewicht

### En ook.....

- 29 Pathologisch Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief
- 30 NASKHO (de Nederlandse Caribische Stichting voor Klinisch  
Hoger Onderwijs) congres
- 32 Zwemmende longartsen in Groningen
- 34 Oproep Vera Bonta Prijs
- 34 Oproep Swieringa Prijs

### Personalia

- 35 Kandidaat-leden
- 36 Nieuw benoemde longartsen
- 37 Nieuwe senior leden
- 37 In Memoriam Chris van der Grinten

## 38 Congresagenda



Cover: Ruim 3000 mensen overlijden  
jaarlijks tijdens hun werkzame leven  
of na hun pensioen door het werken met  
gevaarlijke stoffen: coverartikel pagina 21



Waarde collega's,

Tja, daar sta je dan ineens in PulmoScript na aanvaarding van het ambt van secretaris wetenschap. Zo ben ik nog aan het nagenieten van de voorwoorden van Franz en nu moet ik er zelf één fabriceren. Zo'n eerste voorwoord maakt dat je toch nog eens nadenkt over wat allemaal de revue is gepasseerd. Zeker als we eens kijken naar het laatste najaarscongres met als thema: **innovatie en toekomst**.

De Federatie Medisch Specialisten met hun visie voorop in vernieuwing, eHealth met alle toepassingen van platforms, coaches en de enquête onder ons longartsen met een 15% respons, wat blijkbaar veel is. Met als crux: We hebben een positieve houding t.o.v. online contact, maar een grote groep vindt het niet bij onze patiëntengroep passen. De endoscopie kent allerlei diagnostische vernieuwingen en organoïden gaan gebruikt worden om medicamenten te selecteren. Allemaal ontwikkelingen in het kader van personalized

## "Gaan we toe naar het ziekenhuis van de toekomst, waar op afstand het contact plaatsvindt?"

medicine. Maar de werkelijke vraag ligt mijns inziens toch op een ander vlak: hoe zien wij als longartsen de toekomst? Houden we vast aan huidige waarden of gaan we mee met de ontwikkelingen binnen ons vakgebied? Zodat we



misschien vanuit huis of zelfs vanaf mijn stoel aan het strand in Domburg contact onderhouden met patiënten. Gaan we toe naar het ziekenhuis van de toekomst, waar op afstand het contact plaatsvindt? Er zijn vele meningen, maar er is weinig evidence. Een jaar geleden is een veelzeggende uitspraak gedaan in 'The New England Journal of Medicine':

*"If medicine wishes to stay in control of its own future, physicians will not only have to embrace algorithms, they will also have to excel at developing them, bringing machine learning methods into the medical domain"* (Obermeyer Z, Lee T. Lost in Thought- The Limits of the Human Mind and the Future of Medicine. N Engl J Med 2017; 377; 1209-11.)

Wij, longartsen van Nederland, zullen ons moeten verdiepen en elektronische vooruitgang omarmen, maar laten we vooral zelf de controle houden. Veel leesplezier!

Peter Kunst

# Vanuit het bestuur

Duizenden artsen hebben jarenlang aspirientjes aan hun patiënten gegeven voor koorts en pijn. Toch heeft niemand gemerkt dat het de kans op een hartinfarct vermindert. Dat kan je ook niet zien: het is totaal onmogelijk om over de muren van je eigen praktijk te turen als je geen beschikking hebt over goede kijkers hiervoor. Wat we hiervoor nodig hebben is goede data, veel data en vooral slimme data. Het liefst zonder ruis en intelligent verpakt, bewerkt en gepresenteerd zodat wij als artsen trends en patronen kunnen herkennen. Data wordt zo namelijk informatie en die is essentieel om ons pad en dat van de patiënten naar de toekomst te bepalen.

Heb je al naar de management-tabellen, cijfers en sheets in je eigen ziekenhuis gekeken? Daar kan je vaak maar moeilijk wijs uit worden. Basisgegevens zijn natuurlijk zo te vinden, maar intelligente algoritmes die verder reiken, suggesties doen en verbanden zichtbaar maken zijn nog zeldzaam. Wat is de betekenis van toename 'warme bedbezetting', afname herhalingspercentage en DBC aantal veranderingen voor een bepaalde diagnose? Hebben ze verband met elkaar, meer nog, causaal verband? Daling in de benchmark: doe jij het dan goed, of maakt het gemiddelde ziekenhuis niet de juiste zorgkeuzes? VIMs nemen toe: is dat

goed, of juist niet? Nog een grotere uitdaging is die informatie te halen uit het EPD zonder dat het ons als zorgverleners moeite kost, dus zonder aparte registratie, zonder het invullen van vakjes die niet nodig zijn voor de zorg, zonder bekommerd te zijn over verplichte indicatoren of meetinstrumenten. Wij zijn de chauffeur van een auto die EPD heet en al onze ICT-ers mogen gerust sleutelen onder de motorkap als wij maar achter het stuur kunnen blijven.

**“ICT-ers mogen gerust sleutelen onder de EPD motorkap als wij maar achter het stuur kunnen blijven”**

Het EPD is een niet te bevatten groot bestand van gegevens waaruit veel te halen is. Datamining is een letterlijke voorstelling hiervan en kan wat neerbuigend bekeken worden door diegenen onder ons die EBM onderzoek (evidence-based medicine) doen, maar het leidt tot een rijke gegevensverzameling met informatie uit het echte leven en de echte zorg, zonder dat moeilijke patiënten worden geëxcludeerd. Verbanden

die wij misschien niet eens vermoed hebben, die ons kunnen helpen bij diagnostiek of zelfs behandeling worden zichtbaar.

Toegegeven: het is nog een toekomstvisie... Maar wel dichtbij. Algoritmes die zeer grote gegevensbestanden kunnen onderzoeken bestaan al op veel terreinen en komen langzaam naar de zorg toe. Er zou nog veel kunnen veranderen. Onze werkgroep eHealth van de NVALT heeft er een forse taak aan!



Thomas Macken



# Samenwerking Physician Assistants

In november 2014 werd de vakgroep Longziekten en Tuberculose bij de NAPA (Nederlandse Associatie Physician Assistants) opgericht tijdens de jaarlijkse bijeenkomst voor Physician Assistants. Hier werden de eerste ideeën gevormd om met de NVALT te gaan samenwerken. Er was een jaar nodig om de benodigde documenten voor een gedegen gesprek te verzamelen danwel op te stellen. Er werd informatie bij alle leden van de vakgroep gevraagd over de taken en verantwoordelijkheden van iedere Physician Assistant in het veld van de longziekten.

In oktober 2015 werd het eerste concept geschreven van het consensusdocument zoals u dat enige tijd geleden heeft kunnen lezen. De eerste opzet werd door ieder lid van de vakgroep beoordeeld en aangepast. Met een mooi en best volledig geschreven document werd er toenadering gezocht bij de NVALT. Een eerste oriënterend gesprek vond plaats in Den Bosch. Dit was het begin van een mooie samenwerking. Er werd heen en weer gemaïld en aan het consensusdocument werd opnieuw geschrapt, geschreven en uiteindelijk gepolijst!



Na drie jaar was dan eindelijk het Consensusdocument gereed zoals dat nu ter ondertekening klaarligt. Hierin staat een duidelijke omschrijving over de Physician Assistant, wat zij wel en niet mogen en wat de samenwerking met de NVALT inhoudt. Het legt een gedegen basis voor het samenwerken van longartsen (in opleiding) en Physician Assistants in het kader van taakherschikking.

Na lang schrijven, praten en onderhandelen ligt er een mooi document waar wij met z'n allen trots op mogen zijn!

Juanita Ippel & Natasja Sonke



*Beste collega's,*

*Zoals jullie wellicht hebben vernomen en tevens hebben kunnen lezen in het bijgaande stukje van de Physician Assistants (PA's) Juanita en Natasja, is de samenwerking met de PA's op 3 september jongstleden beklonken (zowel letterlijk als figuurlijk) middels ondertekening van het Consensusdocument voor Taakherschikking! De samenwerking behelst tevens de mogelijkheid van PA's om buitengewoon lid te worden van de NVALT, alsmede het waar mogelijk bijwonen van nascholing via de NVALT. Voor de eerstvolgende editie van de Bronkhorst zijn al enkele plaatsen voor de PA's gereserveerd, waarvoor onze dank aan het organiserend comité. De mogelijkheid om als buitengewoon lid aan te sluiten bij de voor de PA relevante NVALT secties bestond al.*

*Het consensusdocument gaat gepaard met een document voor lokale invulling van de werkzaamheden van de PA. Zie voor de tekst van beide documenten de NVALT website. Hierbij is ook het verzoek aan allen om genoemd document voor lokale invulling te gebruiken bij de aanstelling van de PA op de longafdeling, om daarmee goede afspraken te kunnen maken over de werkzaamheden.*

*Wij gaan uit van een boeiende en vruchtbare samenwerking, en verwelkomen bij deze de PA's binnen onze vereniging!*

*Leon van den Toorn*

Vanuit de Sectie Assistenten

## Even voorstellen: het AIOS-bestuur

Het AIOS-bestuur vernieuwt zichzelf continu. Tijd voor een update!

### Afscheid bestuursleden

Helaas hebben we vanwege het afronden van hun opleiding afscheid moeten nemen van **Marthe Paats** en **Gea Slingerland-Helfrich**. Zij hebben de afgelopen jaren veel werk verzet in het AIOS-bestuur. Marthe heeft veel betekend voor het tot stand komen van het inmiddels succesvolle digitale portfolio, en Gea heeft veel werk verzet voor PulmoScript en de website. Wij zijn hen dankbaar voor hun inzet en gaan ze enorm missen. We wensen Marthe en Gea veel succes in hun verdere carrière.

### Nieuwe bestuursleden

Natuurlijk zijn er ook weer nieuwe leden bijgekomen, die wij bij dezen welkom heten. **Eva Bots** versterkt ons sinds april. Zij is in opleiding in het ErasmusMC en zal de komende tijd zitting nemen in het Concilium. Ook zal zij zich ontfemen over de jonge klaren database en is zij medeverantwoordelijk voor het organiseren van de assistentendag. Onze jongste aanwinst is **Laurien Keulers**. Zij is in opleiding in MC Leeuwarden en heeft zitting in het bestuur sinds juli 2018. Zij is onze nieuwe secretaris, en houdt zich tevens bezig met PulmoScript en de website. Op dit moment neemt zij plaats in de Commissie Cursorisch Onderwijs, t.z.t. zal het Concilium volgen.

### Overige bestuursleden

Hoewel de samenstelling van het bestuur regelmatig verandert doordat AIOS op wisselende momenten klaar zijn met hun opleiding, vormen onderstaande leden al enige tijd onze vaste groep. Deze continuïteit is van groot belang om daadwerkelijk iets te kunnen betekenen voor de AIOS, wat



van links naar rechts: Laurien, Eva (op iPhone), Bianca, Margo, Jan-Willem en Marjolein

natuurlijk onze belangrijkste taak is. **Bianca van Veggel** zit sinds september 2014 in het bestuur. Zij is in opleiding in het Jeroen Bosch Ziekenhuis. De laatste jaren heeft zij als voorzitter heel veel voor elkaar gekregen, wij zijn haar daarvoor veel dank verschuldigd. Vanaf 1 september heeft zij de voorzittershamer overgedragen aan Margot de Koning-Gans. Bianca zal de komende maanden nog wel zitting nemen in het Concilium en de Beleidscommissie opleidingen. Onze nieuwe voorzitter is **Margot de Koning-Gans**. Zij is AIOS in het Haga ziekenhuis en lid van het bestuur sinds september 2016. Wij zijn erg blij dat zij de verantwoordelijke taak als voorzitter overneemt van Bianca. Haar oude taak als secretaris heeft zij overgedragen aan **Laurien Keulers**. Daarnaast gaat zij zich inzetten in de Beleidscommissie opleidingen, het NVALT bestuur en het Concilium. Tevens zal zij samen met Eva de jonge klaren database beheren. **Lisette van de Velden-Romme** is als AIOS in opleiding in het Catharina ziekenhuis en is sinds februari 2016 bestuurslid. Zij gaat zich de komende tijd met name inzetten in de Commissies Cursorisch Onderwijs en Bronkhorst. **Marjolein van Es** is in opleiding in het Martini ziekenhuis, en al sinds november 2015 lid van het AIOS-bestuur. Zij zet zich met name in voor de PulmoScript en commissies School voor de Longziekten en Bronkhorst. **Jan-Willem Kroon** is AIOS in het OLVG en is gelijk met Margot begonnen in het bestuur. Hij heeft zitting in de Beleidscommissie opleidingen, de commissies Cursorisch Onderwijs en de School voor de Longziekten. Tevens is hij betrokken bij de werkgroep eHealth, PulmoScript en de website. **Frank Borm** is van dezelfde lichte. Hij is bijna klaar met zijn opleiding in het Rijnstate en zal daarom helaas na oktober afscheid nemen van het bestuur. Tot die tijd blijft hij zich net als de afgelopen jaren inzetten voor het Concilium, beleidscommissie opleidingen en de commissie cursorisch onderwijs. Ook aan hem zijn wij veel dank verschuldigd. **Evelien van der Hout** is sinds januari 2017 bestuurslid en in opleiding in het UMC Utrecht. Zij zal zich de komende tijd inzetten voor De Jonge Specialist en de Beleidscommissie opleidingen. Zij zal samen met Eva de assistentendag organiseren.

Voor een overzicht van onze taken kun je een bezoek brengen aan de website. Daar vind je ook onze mailadressen. Mocht je vragen of opmerkingen hebben, of om wat voor reden dan ook contact willen hebben met een van ons, dan kan dat door te mailen naar [aios@nvalt.nl](mailto:aios@nvalt.nl), danwel via onze secretaris Laurien Keulers of het secretariaat van de NVALT: [secretariaat@nvalt.nl](mailto:secretariaat@nvalt.nl)

Jan Willem Kroon

Vanuit de Sectie Assistenten

# eHealth: een onvermijdelijke uitdaging voor de AIOS

eHealth is het gebruik van technologie ter ondersteuning of verbetering van de gezondheid en de gezondheidszorg. Het kent de laatste jaren een stormachtige groei: zo zijn er al ongeveer 350.000 gezondheidsapps beschikbaar en het einde is nog niet in zicht. Daarnaast zijn er talloze andere initiatieven zoals telemonitoring, elektronische patiënten portalen, leefstijlmonitoring en dromotica (zoals beweging- en alarmsensoren bij bijvoorbeeld ouderen en gehandicapten), om er slechts een aantal te noemen. De waarde van deze initiatieven is echter vaak onduidelijk. Wat is zinnige zorg of kosteneffectief, en wat is slechts een hype of kostenverhogend?

### eHealth geen doel op zich

De ontwikkelingen in eHealth zijn onlosmakelijk verbonden met de veranderende rol van arts en patiënt. De regie verschuift steeds meer naar de patiënt, mede omdat deze zelf vaak meer kan dan hij of zij denkt, of dan wat er van hem of haar wordt verwacht. De arts krijgt steeds meer een coachende rol. eHealth is geen doel, maar een middel om te zorgen voor meer zelfredzaamheid, regie en zelfzorg. Daarnaast kan het een manier zijn om op een eenvoudige wijze, ook buiten poli-tijden, met elkaar te communiceren. Dit zou tot efficiëntere zorg kunnen leiden. De verwachting is dat met name chronisch zieken en kwetsbare ouderen zullen profiteren van de voordelen van eHealth.

De minister en staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport hebben daarom in 2014 onder andere als doelstelling geformuleerd dat in 2019 ten minste 80% van de chronisch zieken direct toegang tot zijn eigen medische gegevens heeft en 75% van de chronisch zieken en kwetsbare ouderen zelf metingen kan doen en deze kan delen met hun zorgverlener.

### Implementatie als uitdaging

De potentie van eHealth lijkt dus groot, de implementatie hiervan blijkt door meerdere factoren echter veel lastiger dan verwacht. Onder andere bekostiging is een probleem. We zijn in de gezondheidszorg niet gewend om in zorg te investeren voor onzekere baten op langere termijn. Daarnaast blijkt koppeling van het eHealth-systeem met bestaande Ziekenhuis Informatie systemen moeizaam, waardoor gegevens niet goed zijn in te zien en/of gebruikt kunnen worden. Ook blijkt het moeizaam om eHealth in te vlechten in bestaande processen. Het is vaak maatwerk, waarvoor de omgeving ook vernieuwd moet worden. Een flinke uitdaging dus. Interessant is om het werk van de Amerikaanse communicatiespecialist en socioloog Everett Rogers te lezen. Hij heeft de laatste decennia met publicaties over de innovatietheorie 'Diffusion of Innovation'

veel invloed binnen de marketing en implementatie van technologische innovaties. Succesvolle implementatie is volgens Rogers (2005) afhankelijk van vijf factoren:

1. *Compatibility*: past dit bij hoe wij werken?
2. *Relative advantage*: is het beter dan wat we al hebben?
3. *Complexity*: is het niet te ingewikkeld?
4. *Observability*: zien wij en anderen dat het werkt?
5. *Trialability*: kunnen we het uitproberen en aanpassen?

### De COPD-coach

In het OLVG maken we sinds begin 2017 gebruik van een eCoach om onze patiënten met COPD die veel klachten ervaren, of veel consumptie van zorg hebben, te begeleiden. Ik heb als AIOS de ruimte gekregen om samen met een klein team van zeer toegewijde collega's, met name longverpleegkundigen, deze nieuwe dienstverlening te implementeren. Een zeer boeiend proces van kleine stapjes, stellen van haalbare doelen, regelmatig herevalueren en vieren van kleine successen. Het is vallen en opstaan, maar als het lukt, is het erg bevredigend. Al met al een zeer leerzame en inspirerende ervaring.

### eHealth werkgroep

eHealth is dus een 'hot topic', maar er is nog veel onduidelijkheid. Ook binnen de longgeneeskunde wordt veel geschreven en gepubliceerd over e-health, maar het is een woud aan informatie. Het bestuur heeft daarom een werkgroep samengesteld van meerdere longartsen en één aios. De opdracht was te onderzoeken wat er op het gebied van eHealth binnen de longeneeskunde aangeboden wordt (en door wie) en wat de wetenschappelijke waarde daarvan is. Enkele weken geleden is een uitnodiging voor een enquête over dit onderwerp naar jullie allen gemaild. We hebben hiermee belangrijke informatie verzameld. De voorlopige uitslagen van de enquête zijn gepresteerd in de Algemene Ledenvergadering op 6 september 2018. Kort gezegd: velen van ons zijn bezig met eHealth, op verschillende terreinen. Met name telemonitoring heeft onze aandacht. Er is nog weinig wetenschappelijk bewijs maar hoewel er een kleine groep respondenten met wetenschappelijk onderzoek bezig is, is er wel veel behoefte aan en lijkt het grootste gedeelte van de respondenten gemotiveerd. Het voorlopige plan is om de werkgroep op te laten gaan in de Commissie Innovatie om voorlopige conclusies en aanbevelingen te bespreken en te evalueren. Mocht u vragen hebben over de werkgroep dan kunt u contact opnemen met ondergetekende.

Jan-Willem Kroon  
janwillemkroon@hotmail.com

Vanuit de Commissie BOM

# Alectinib als eerstelijns behandeling voor gemetastaseerd ALK-positief niet-kleincellig longcarcinoom

## Introductie

Herschikkingen van het anaplastisch lymfoomkinase-gen (ALK-gen) komen voor bij 4 procent van de patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC). Een ALK-herschikking komt vaker voor bij vrouwen, op jongere leeftijd, bij niet-rokende personen en (micropapillair) adenocarcinoom. Hersenmetastasen komen vaak voor bij ALK-positief NSCLC. De Nederlandse richtlijn voor NSCLC (versie 2015) adviseert om alle patiënten met een gemetastaseerd NSCLC te testen op aanwezigheid van een ALK-herschikking omdat tweedelijns behandeling met crizotinib, een orale tyrosinekinaseremmer gericht op onder meer ALK, in vergelijking met pemetrexed of docetaxel een significante verlenging geeft van de progressievrije overleving (PFS).<sup>1</sup> Crizotinib is voor deze indicatie door de commissie BOM positief beoordeeld.<sup>2</sup> In vergelijking met platinum en pemetrexed toonde crizotinib vervolgens in de eerstelijns behandeling van ALK-positief NSCLC een significant verlengde PFS.<sup>3</sup> Crizotinib is voor deze indicatie door de commissie BOM eveneens positief beoordeeld.<sup>4</sup> ALK-translocaties werden in eerste instantie bepaald middels fluorescentie-in-situhybridisatie (FISH). Echter: het is gebleken dat dit kan worden vervangen door een immunohistochemische bepaling. De hier te bespreken gerandomiseerde fase III-studie vergelijkt het effect van alectinib met crizotinib bij patiënten met een onbehandeld gevorderd NSCLC met een ALK-genherschikking.<sup>5</sup> Alectinib is een orale tyrosinekinaseremmer van de derde generatie, die zeer selectief is voor ALK en een goede cerebrale penetratie heeft (geen substraat voor p-glycoproteïne).

### 1. Kankersoort en lijn van behandeling

De in deze publicatie besproken internationale, gerandomiseerde fase III-multicenterstudie (open label) betreft eerstelijns behandeling van patiënten met gevorderd ALK-positief NSCLC. Patiënten werden gerandomiseerd tussen alectinib en crizotinib.

### 2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

De standaard eerstelijns behandeling voor patiënten met een ALK-positief NSCLC is sinds 2016 crizotinib.

### 3. Methode en kwaliteit van de studie

De ALEX-studie is een internationale, gerandomiseerde fase

III-multicenterstudie (open label) waarin patiënten met een gevorderd ALK-positief NSCLC 1:1 werden gerandomiseerd tussen alectinib en crizotinib. ALK werd in een centraal lab bepaald middels de immunohistochemische assay VENTANA ALK (D5F3). Patiënten mochten geen eerdere systemische behandeling hebben gehad voor gemetastaseerde ziekte. Andere inclusiecriteria waren leeftijd  $\geq 18$  jaar, ECOG-performancestatus (PS) 0-2 en meetbare ziekte volgens RECIST 1.1. Patiënten met asymptomatische hersenmetastasen of leptomenigeale metastasen konden aan de studie deelnemen. Hersenbestraling was toegestaan, mits 14 dagen voor inclusie. Patiënten werden behandeld met alectinib 2 d.d. 600 mg oraal of crizotinib 2 d.d. 250 mg oraal tot progressie, onacceptabele toxiciteit, intrekken van toestemming of overlijden. Patiënten met geïsoleerde asymptomatische centraal zenuwstelselprogressie (CZS-progressie) konden met een lokale therapie worden behandeld en mochten doorgaan met studiemedicatie tot systemische progressie en/of symptomatische CZS-progressie. Cross-over was niet toegestaan in het protocol. Echter: patiënten in de crizotinib-arm konden worden behandeld met alectinib in landen waar dit beschikbaar was. De randomisatie was gestratificeerd voor WHO-PS (0-1 versus 2), ras (Aziatisch of niet-Aziatisch), en de aanwezigheid van hersenmetastasen (ja versus nee). Het primaire eindpunt van de studie was PFS (bepaald door lokale onderzoeker). Secundaire eindpunten waren onafhankelijk beoordeelde PFS, tijd tot CZS-progressie, objectieve responskans (ORR) en overleving (OS). Alle CZS-eindpunten werden door onafhankelijke beoordelaars bepaald. Andere eindpunten waren responsduur, mate van CZS-respons, duur van CZS-respons en veiligheid. Tumorrespons werd bepaald volgens RECIST 1.1 elke 8 weken, inclusief een hersenscan. Alle scans werden geblindeerd voor behandelarm, opgestuurd voor centrale onafhankelijke review. Bijwerkingen werden gegradeerd volgens CTCAE 4.0. De studie had een 80 procent power om een hazard ratio (HR) van 0,65 vast te stellen, overeenkomend met een verbetering van de PFS van 10,9 maanden met crizotinib naar 16,8 maanden met alectinib, met een tweezijdige alfa van 0,05. Hiervoor waren 170 events nodig. De secundaire eindpunten werden hiërarchisch getest. Als het verschil in PFS significant verschillend was, dan werden de secundaire uitkomsten in de volgende volgorde getest: onafhankelijk bepaalde PFS, tijd tot onafhankelijk bepaalde CZS-progressie, ORR en OS.



### 4. Effectiviteit van de behandeling afgezet tegen de bijwerkingen en impact van de behandeling

Tussen augustus 2014 en januari 2016 werden 303 patiënten gerandomiseerd tussen behandeling met alectinib (n = 152) en behandeling met crizotinib (n = 151). De klinische patiëntkarakteristieken waren vergelijkbaar tussen beide studiegroepen, inclusief het aantal patiënten met CZS-metastasen (42 procent van de patiënten in de alectinib-groep en 38 procent van de patiënten in de crizotinib-groep). De meerderheid (> 90 procent) van de patiënten had een ECOG-PS 0-1. De mediane follow-up bedroeg 18,6 maanden in de alectinib-groep en 17,6 maanden in de crizotinib-groep. Ten tijde van de analyse (9 februari 2017; 164 events) was 45 procent van de patiënten in de alectinib-groep gestopt met behandeling tegenover 70 procent in de crizotinib-groep.

De mediane PFS was niet bereikt in de alectinib-groep (95%-BI: 17,7-niet te bepalen) en bedroeg 11,1 maanden (95%-BI: 9,1-13,1) in de crizotinib-groep (HR: 0,47 [95%-BI: 0,34-0,65];  $P < 0,001$ ). De PFS bepaald door de onafhankelijke reviewers bedroeg 25,7 maanden (95%-BI: 19,9-niet te bepalen) in de alectinib-groep en 10,4 maanden (95%-BI: 7,7-14,6) in de crizotinib-groep (HR: 0,50 [95%-BI: 0,36-0,70];  $P < 0,001$ ). Tijd tot CZS-progressie was significant langer in de alectinib-groep dan in de crizotinib-groep (oorzaakspecifieke HR: 0,16 [95%-BI: 0,10-0,28];  $P < 0,001$ ).

De ORR was vergelijkbaar in beide groepen (83 versus 76 procent;  $P = 0,09$ ). De mediane duur van respons was langer in de alectinib-groep dan in de crizotinib-groep (mediane duur: niet bereikt versus 11,1 maanden; HR: 0,36 [95%-BI: 0,24-0,53]). Voor patiënten met CZS-metastasen bij aanvang van de studie was de CZS-responskans 81 procent in de alectinib-groep en 50 procent in de crizotinib-groep. In het manuscript staat niet vermeld hoeveel patiënten uit de crizotinib-arm bij progressie buiten studieverband met alectinib werden behandeld.

Er was geen significant overlevingsvoordeel van alectinib (HR: 0,76 [95%-BI: 0,48-1,20]) waarbij de mediane OS in beide groepen nog niet was bereikt en ten tijde van analyse respectievelijk slechts 23 en 26 procent van de patiënten was overleden. Volgens protocol zou overleving pas getoetst mogen worden als de ORR significant verschillend was (hiërarchisch testen van secundaire eindpunten).

De mediane behandelduur bedroeg 17,9 maanden in de alectinib-groep en 10,7 maanden in de crizotinib-groep. Bijwerkingen (graad 1-4) die vaker voorkwamen in de alectinib-groep waren anemie (20 versus 5 procent), spierpijn (16 versus 2 procent), gestegen bilirubine (15 versus 1 procent), gewichtstoename (10 versus 0 procent), spierpijn (7 versus 2 procent) en fotosensitiviteit (5 versus 0 procent). Bijwerkingen (graad 1-4) die vaker in de crizotinib-groep voorkwamen waren misselijkheid (48 versus 14 procent), diarree (45 versus 12 procent) en braken (38 versus 7 procent). De meeste bijwerkingen waren graad 1-2. Graad 3-5 bijwerkingen

kwamen voor bij 41 procent van de patiënten in de alectinib-groep en bij 50 procent van de patiënten in de crizotinib-groep. Dit waren met name laboratoriumafwijkingen.

Bijwerkingen die leidden tot dosisreductie, dosisonderbreking of stoppen kwamen voor bij respectievelijk 16, 19 en 11 procent van de patiënten in de alectinib-groep en bij 21, 25 en 13 procent van de patiënten in de crizotinib-groep.

### Discussie

Behandeling van patiënten met een ALK-positief NSCLC met alectinib geeft een langere PFS dan behandeling met crizotinib; not reached (NR) versus 11,1 maanden (HR: 0,47 [95%-BI: 0,34-0,65];  $P < 0,001$ ). De mediane PFS in de crizotinib-groep was vergelijkbaar met de PFS die eerder was gevonden in de PROFILE 1014-studie. De OS-data zijn nog immatuur. In een Japanse studie (J-ALEX) werd eveneens aangetoond dat de PFS met alectinib significant langer was dan met crizotinib (HR: 0,34).6

De resultaten van deze studie voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies.

In de ALEX-studie had ruim een derde van de patiënten bij inclusie hersenmetastasen (alle patiënten werden gescreend middels beeldvorming). Alectinib leidt tot langere tijd tot (of leidt tot uitstel van) intracraniale progressie (HR: 0,16) en een hoger intracranieel respons (81 versus 51 procent). Dit is klinisch relevant omdat hersenmetastasen veel impact hebben op kwaliteit van leven en op deze wijze schedelbestraling mogelijk kan worden uitgesteld. Het bijwerkingenprofiel van alectinib is iets anders dan dat van crizotinib, met meer myalgie, anemie en stijging van bilirubine door alectinib en meer misselijkheid/braken en transaminasestijging door crizotinib. Ernstige bijwerkingen waren met name van lab-technische aard. Data over kwaliteit van leven zijn niet meegenomen in de studie.

### 5. Kosten

De kosten voor alectinib bij een dosering van tweemaal daags 600 mg bedragen 6.128,70 euro per 28 dagen (bron: www.medijncosten.nl d.d. 14 juni 2018). De mediane behandelduur bedroeg 17,9 maanden. De totale medicijnkosten bedragen daarmee 119.106 euro.

### Conclusie

Bij patiënten met een stadium IIIb/IV ALK-positief NSCLC geeft eerstelijns behandeling met alectinib een significant langere PFS dan crizotinib; niet bereikt (95%-BI: 17,7-niet te bepalen) in de alectinib-groep versus 11,1 maanden (95%-BI: 9,1-13,1) in de crizotinib-groep (HR: 0,47 [95%-BI: 0,34-0,65];  $P < 0,001$ ). Daarnaast wordt met alectinib een langere tijd tot CZS-progressie en een hogere intracerebrale responskans bereikt. Deze resultaten voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies.

**Alectinib voor gemetastaseerd ALK-positief niet-kleincellig longcarcinoom**

**Zorginstituut Nederland** niet beoordeeld  
**add-on** ja  
**totale behandelkosten** mediane behandelduur 17,9 maanden: € 119.106

**Referenties**

- 1 Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368(25):2385-94.
- 2 Kerst MJ, Eskens FALM, Beerepoot LV, et al; NVMO commissie BOM. Crizotinib voor de behandeling van EML4-ALK-positief niet-kleincellig bronchuscarcinoom. *Med Oncol* 2013;15(4):35-9.
- 3 Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al; PROFILE 1014 Investigators. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371(23):2167-77.
- 4 Eskens FALM, Wymenga ANM, Beerepoot LV, et al; NVMO commissie BOM. Crizotinib als eerstelijns behandeling voor gemetastaseerd ALK-positief niet-kleincellig longcarcinoom. *Med Oncol* 2016;18(2):39-41.
- 5 Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al; ALEX Trial Investigators. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;377(9):829-38.
- 6 Hida T, Nokihara H, Kondo M, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2017;390(10089):29-39.

<b>Palliatief, effectiviteit</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• winst progressievrije overleving (primair eindpunt)</li> <li>• winst totale overleving (secundair eindpunt)</li> </ul>	NR versus 11,1 maanden HR: 0,47 (95%-BI: 0,34-0,65); P < 0,001 mediane overleving NR HR: 0,76 (95%-BI: 0,48-1,20); P = 0,24	+ + ? -
<b>ESMO-MCBS-gradering</b>		4
<b>Bijwerkingen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• lethaal &lt; 5%</li> <li>• acuut, ernstig &lt; 25%</li> <li>• chronisch beperkend</li> </ul>		+ + +
<b>Kwaliteit van leven</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• QoL-analyse (patiëntgerapporteerd)</li> </ul>		?
<b>Impact van behandeling</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• acceptabele behandellast</li> </ul>		+
<b>Level of evidence</b>	1 fase III-studie	+
<b>Medicijnkosten</b>	€ 6.128,70 per 28 dagen mediane behandelduur 17,9 maanden: € 119.106	

Tabel 1. Resultaten van ALEX-studie afgezet tegen de PASKWIL-criteria.

Vanuit de Commissie BOM

# Ceritinib als eerstelijns en derdelijns/ vierdelijns behandeling voor gemetastaseerd ALK-positief niet- kleincellig longcarcinoom

## Introductie

Herschikkingen van het anaplastisch lymfoomkinase-gen (ALK-gen) komen voor bij 4 procent van de patiënten met niet- kleincellig longcarcinoom (NSCLC). Een ALK-herschikking komt vaker voor bij vrouwen, op jongere leeftijd, bij niet-rokende personen en adenocarcinoom. Hersenmetastasen komen vaak voor bij ALK-positief NSCLC. De Nederlandse richtlijn voor NSCLC (versie 2015) adviseert om alle patiënten met een gemetastaseerd NSCLC te testen op aanwezigheid van een ALK-herschikking omdat met crizotinib en alectinib specifieke tyrosinekinaseremmers (TKI's) beschikbaar zijn voor deze indicatie. ALK- translocaties werden in eerste instantie bepaald middels fluorescentie-in-situhybridisatie (FISH). Echter: het is gebleken dat dit kan worden vervangen door een immunohistochemische bepaling.

Ceritinib is een selectieve ALK-remmer (tweede generatie) met in vitro een 20 maal hogere enzymremmende activiteit dan crizotinib. Daarnaast is in preklinisch onderzoek aangetoond dat ceritinib effectief is tegen verschillende mutaties die als resistentiemechanisme op kunnen treden onder crizotinib. De te bespreken studies zijn een eerstelijns studie waarin ceritinib wordt vergeleken met platinum-pemetrexed (ASCEND-4)<sup>1</sup> en een derdelijns studie waarbij ceritinib wordt vergeleken met monochemotherapie bij patiënten die eerder zijn behandeld met platinumbevattende chemotherapie en crizotinib (ASCEND-5)<sup>2</sup>.

## 1. Kankersoort en lijnen van behandeling

De eerste in deze publicatie besproken internationale gerandomiseerde fase III-multicenterstudie (open label) betreft een eerstelijns behandeling van patiënten met gevorderd ALK-positief NSCLC. Patiënten werden gerandomiseerd tussen platinumbevattende chemotherapie en ceritinib (ASCEND-4). De tweede studie betreft een derdelijns behandeling waarbij patiënten werden gerandomiseerd tussen monochemotherapie en ceritinib (ASCEND-5).

## 2. Vergelijking met de referentiebehandelingen in Nederland

De standaard eerstelijns behandeling voor patiënten met een ALK-positief NSCLC is sinds 2018 alectinib. Tot deze tijd was vanaf 2016 de standaard eerstelijns behandeling crizotinib.

Ten tijde van de start van de ASCEND-4-studie (2013) bestond de standaard eerstelijns behandeling echter nog uit de combinatie van platinum-pemetrexed na 4 kuren gevolgd door pemetrexed- onderhoudsbehandeling.

De standaardbehandeling voor patiënten met een ALK-positief NSCLC in de derde lijn (na crizotinib en platinum-bevattende chemotherapie) is sinds kort alectinib. Echter: ten tijde van start inclusie (2013) in de ASCEND-5-studie was dit monochemotherapie.

## 3. Methode en kwaliteit van de studies

### ASCEND-4

ASCEND-4 is een internationale gerandomiseerde fase III-multicenterstudie (open label) waarin patiënten met een gevorderd ALK-positief NSCLC 1:1 werden gerandomiseerd tussen ceritinib en platinum-pemetrexed. ALK werd in een centraal laboratorium bepaald middels de immunohistochemische assay *VENTANA ALK (D5F3)*. Patiënten mochten geen eerdere systemische behandeling hebben gehad voor gemetastaseerde ziekte. Andere inclusiecriteria waren leeftijd  $\geq 18$  jaar, ECOG-performancestatus (PS) 0-2 en meetbare ziekte volgens *RECIST 1.1*. Patiënten met asymptomatische of neurologisch stabiele ( $\geq 2$  weken) hersenmetastasen konden aan de studie deelnemen. Radiotherapie voor hersenmetastasen moest minimaal 2 weken voor start van ceritinib afgerond zijn. De belangrijkste exclusiecriteria waren interstitiële longafwijkingen, eerdere maligniteit in de afgelopen 3 jaar, meningitis carcinomatosa, klinisch significante cardiale problemen en gastro-intestinale problemen die de absorptie van ceritinib zouden kunnen verminderen. Tevens werden patiënten geëxcludeerd die minder dan 4 weken voor start thoracale radiotherapie of chirurgische interventies hadden gehad en daar nog onvoldoende van hersteld waren. Patiënten werden behandeld met ceritinib 1 d.d. 750 mg oraal (inname nuchter) of pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> in combinatie met cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup> of carboplatine AUC 5-6 intraveneus op dag 1 in een driewekelijkse cyclus. Patiënten die na 4 kuren pemetrexed-platinum geen progressie hadden kregen onderhoudsbehandeling met pemetrexed elke 3 weken tot progressie. De behandeling werd gegeven tot progressie volgens *RECIST 1.1*, bevestigd door een

geblindeerde onafhankelijke onderzoeker of onacceptabele toxiciteit. Cross-over naar ceritinib was toegestaan in geval van progressieve ziekte. Patiënten mochten in geval van pemetrexed-onderhoudstherapie dan wel ceritinib na progressie worden doorbehandeld als de onderzoeker van mening was dat de patiënt klinisch voordeel had. Patiënten die werden behandeld met ceritinib mochten maximaal 3 dosisreducties van 150 mg krijgen tot een minimale dosering van 300 mg.

Randomisatie was gestratificeerd voor WHO-PS (0 versus 1-2), eerdere adjuvante of neoadjuvante chemotherapie (ja versus nee) en de aanwezigheid van hersenmetastasen (ja versus nee). Het primaire eindpunt van de studie was progressievrije overleving (PFS) volgens *RECIST 1.1* (bepaald door onafhankelijke geblindeerde onderzoekers). Secundaire eindpunten waren overleving (OS), PFS bepaald door lokale onderzoeker, overallresponskans (ORR), ziektecontrolekans (DCR), tijd tot respons bepaald door onafhankelijke beoordeling en lokale onderzoeker, intracraniale responskans, intracraniale ziektecontrole, duur van intracraniale respons, patiëntgerapporteerde uitkomsten (PROM's) en veiligheid. Tumorrespons werd bepaald volgens *RECIST 1.1* elke 6 weken tot week 33 en daarna elke 9 weken, inclusief een hersenscan. Alle scans werden opgestuurd voor centrale onafhankelijke beoordeling, geblindeerd voor behandelarm. Cerebrale respons werd bepaald door een onafhankelijke neuroradioloog geblindeerd voor behandelarm. Voor de cerebrale responsevaluatie werden gemodificeerde RECIST-criteria gebruikt: maximaal 5 laesies werden geselecteerd en vervolgd. Bijwerkingen werden gegradeerd volgens *CTCAE v4.03*. PROM's werden bepaald met behulp van *EORTC QLQ-C30*, *QLQ-LC13*, *LCSS* en *EQ-5D-5L*.

Uitgaande van een mediane PFS van 8 maanden in de chemotherapiegroep werd verwacht dat ceritinib 38 procent reductie in de *hazard ratio* (HR) zou geven. De studie had 90 procent power om een HR van 0,62 vast te stellen met een eenzijdige alfa van 0,025. Hiervoor waren 205 PFS-events en ongeveer 348 patiënten nodig. Er werd 1 interim-analyse gepland voor het primaire eindpunt na ongeveer 72 PFS-events. Als het verschil in PFS significant was, werd de OS bepaald met 3 interim-analyses en een uiteindelijke analyse na ongeveer 253 events (eenzijdige alfa: 0,025; correctie voor inflatie van type-I fout werd vooraf bepaald).

#### ASCEND-5

ASCEND-5 is een internationale gerandomiseerde fase III-multicenterstudie (open label) waarin patiënten met een gevorderd ALK-positief NSCLC 1:1 werden gerandomiseerd tussen ceritinib en chemotherapie. ALK werd lokaal of centraal bepaald middels de *Vysis ALK-FISH*-test van Abbott. Patiënten moesten eerder behandeld zijn geweest met 1 of 2 lijnen chemotherapie (waaronder 1 lijn platinumbevattende chemotherapie) en critozinib (minimaal 21 dagen) en progressie hebben. Andere inclusiecriteria waren leeftijd  $\geq$  18

jaar, ECOG-performancestatus (PS) 0-2 en meetbare ziekte volgens *RECIST 1.1*. Patiënten met hersenmetastasen konden aan de studie deelnemen indien ze minimaal 2 weken voor inclusie geen steroïden hadden gebruikt.

Bijwerkingen van eerdere behandelingen moesten afgenomen zijn tot graad 1 of minder. De belangrijkste exclusiecriteria waren behandeling met een andere ALK-TKI dan crizotinib, interstitiële longafwijkingen, eerdere maligniteit in de afgelopen 3 jaar, meningitis carcinomatosa, klinisch significante cardiale problemen en gastro-intestinale problemen die de absorptie van ceritinib zouden kunnen verminderen.

Patiënten werden behandeld met ceritinib 1 d.d. 750 mg oraal (inname nuchter) of chemotherapie (pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> of docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> [onderzoekerskeuze]) intraveneus op dag 1 in een driewekelijkse cyclus.

Behandeling werd gegeven tot progressie of onacceptabele toxiciteit. Cross-over naar ceritinib was toegestaan bij progressie onder chemotherapie. Patiënten mochten in beide groepen na progressie worden doorbehandeld als de onderzoeker van mening was dat de patiënt klinisch voordeel had. Patiënten die werden behandeld met ceritinib mochten maximaal 3 dosisreducties van 150 mg krijgen tot een minimale dosering van 300 mg. De randomisatie was gestratificeerd voor WHO-PS (0 versus 1-2) en de aanwezigheid van hersenmetastasen (ja versus nee). Het primaire eindpunt van de studie was PFS volgens *RECIST 1.1* (bepaald door onafhankelijk geblindeerde beoordeling). Secundaire eindpunten waren OS, ORR, responsduur, DCR, tijd tot respons, intracraniale responskans, intracraniale ziektecontrole en duur van intracraniale respons, veiligheid en kwaliteit van leven.

Tumorrespons werd bepaald volgens *RECIST 1.1* door zowel lokale onderzoeker als onafhankelijke geblindeerde beoordeling, elke 6 weken tot 18 maanden en daarna elke 9 weken, inclusief een hersenscan. De centrale onafhankelijke beoordeling was geblindeerd voor behandelarm, en de scans van de hersenen werden beoordeeld door een onafhankelijke neuroradioloog, eveneens geblindeerd voor behandelarm. Voor de cerebrale responsbepaling werden gemodificeerde RECIST-criteria gebruikt: maximaal 5 laesies werden geselecteerd en vervolgd. Bijwerkingen werden gegradeerd volgens *CTCAE v4.03*. PROM's werden bepaald met behulp van *EORTC QLQ-C30*, *QLQ-LC13*, *LCSS* en *EQ-5D-5L*.

Uitgaande van een mediane PFS van 3 maanden in de chemotherapiegroep werd verwacht dat ceritinib een 40 procent reductie in HR zou geven. De studie had 90 procent power om een HR van 0,60 vast te stellen met een eenzijdige alfa van 0,025. Hiervoor waren 161 PFS-events en ongeveer 236 patiënten nodig. Als het verschil in PFS significant was, dan werd OS bepaald met 2 interim-analyses (de eerste ten tijde van de PFS-analyse) en een uiteindelijke analyse na ongeveer 196 events (eenzijdige alfa: 0,025; correctie voor inflatie van type I-fout werd vooraf bepaald).



### 4. Effectiviteit van de behandelingen afgezet tegen de bijwerkingen en impact van de behandelingen

#### ASCEND-4

Tussen augustus 2013 en mei 2015 werden 376 patiënten gerandomiseerd tussen ceritinib ( $n = 189$ ) en chemotherapie ( $n = 187$ , waarvan er 175 werden behandeld; 87 met cisplatine en 88 met carboplatine; 127 patiënten kregen een onderhoudsbehandeling met pemetrexed). Van de patiënten in de chemotherapiegroep werden 105 na progressie behandeld met een ALK-TKI (waarvan 80 met ceritinib). De klinische patiëntkarakteristieken waren vergelijkbaar tussen beide studiegroepen, inclusief het aantal patiënten met metastasen in het centraal zenuwstelsel (CZS) (31 procent van de patiënten in de ceritinib-groep en 33 procent van de patiënten in de chemotherapiegroep). De meerderheid van de patiënten ( $> 90$  procent) had een ECOG-PS 0-1. De mediane follow-up bedroeg 19,7 maanden. Ten tijde van de analyse (24 juni 2016; 202 PFS-events) waren 94 patiënten in de ceritinib-groep gestopt met behandeling tegenover 145 patiënten in de chemotherapiegroep.

Het primaire eindpunt, mediane PFS bepaald door onafhankelijke beoordeling, bedroeg 16,6 maanden (95%-BI: 12,6-27,2) in de ceritinib-groep en 8,1 maanden (95%-BI: 5,8-11,1) in de chemotherapiegroep (HR: 0,55 [95%-BI: 0,42-0,73];  $P < 0,00001$ ). De PFS bepaald door de lokale onderzoekers bedroeg 16,8 maanden (95%-BI: 13,5-25,2) in de ceritinib-groep en 7,2 maanden (95%-BI: 5,8-9,7) in de chemotherapiegroep (HR: 0,49 [95%-BI: 0,37-0,64];  $P < 0,00001$ ). Het voordeel was consistent voor de meeste subgroepen, en aanwezig bij patiënten met en zonder hersenmetastasen. Opvallend hierbij was dat het verschil in PFS in de groep patiënten zonder hersenmetastasen 18 maanden bedroeg, tegen 4 maanden in de groep patiënten met hersenmetastasen.

Omdat het primaire eindpunt positief was, werd aansluitend OS-analyse gedaan. Ten tijde van deze analyse waren er echter nog onvoldoende events (107: 48 in de ceritinib-groep en 59 in de chemotherapiegroep; 42 procent van de benodigde events) voor een definitieve analyse. De mediane OS werd niet bereikt in de ceritinib-groep (95%-BI: 29,3-niet te schatten) en bedroeg 26,2 maanden in chemotherapiegroep (95%-BI: 22,8-niet te schatten) (HR: 0,73 [95%-BI: 0,50-1,08];  $P = 0,056$ ).

De ORR was 72,5 procent in de ceritinib-groep en 26,7 procent in de chemotherapiegroep. De tijd tot respons was korter in de ceritinib-groep dan in de chemotherapiegroep (6,1 versus 13,4 weken). De mediane responsduur bedroeg 23,9 maanden (95%-BI: 16,6-not reached) in de ceritinib-groep en 11,1 maanden (95%-BI: 7,8-16,4) in de chemotherapiegroep.

Voor patiënten met hersenmetastasen bij aanvang van de studie was de intracraniale responskans 72,7 procent in de ceritinib-groep versus 27,3 procent in de chemotherapiegroep.

De mediane behandelduur bedroeg 66,4 weken in de ceritinib-groep en 26,9 weken in de chemotherapiegroep. Bijwerkingen (graad 1-4) die vaker voorkwamen in de ceritinib-groep dan in de chemotherapiegroep waren diarree (85 versus 11 procent), misselijkheid (69 versus 55 procent), braken (66 versus 36 procent) en gestegen transaminasen (ALAT: 60 versus 22 procent; ASAT: 53 versus 19 procent). Anemie was de meest voorkomende bijwerking in de chemotherapiegroep (35 versus 15 procent in de ceritinib-groep). De meeste bijwerkingen waren graad 1-2.

Graad 3-5 bijwerkingen kwamen voor bij 78 procent van de patiënten in de ceritinib-groep en bij 62 procent van de patiënten in de chemotherapiegroep. Voor de ceritinib-groep waren dit vooral levertestafwijkingen en diarree (5 procent). Bijwerkingen die leidden tot dosisreductie of interruptie kwamen voor bij 80 procent van de patiënten in de ceritinib-groep en bij 45 procent van de patiënten in de chemotherapiegroep. De belangrijkste redenen voor dosisreductie in de ceritinib-groep waren gastro-intestinale bijwerkingen (28 procent) of transaminasestijging. In de ceritinib-groep stopte 5 procent van de patiënten de behandeling in verband met bijwerkingen versus 11 procent in de chemotherapiegroep.

De vragenlijsten om PROM's te evalueren werden door minstens 80 procent van de patiënten op de meeste tijdstippen ingevuld. Ceritinib gaf een significante winst in tijd tot verslechtering van longkankerspecifieke symptomen (LCSS HR: 0,61 [95%-BI: 0,41-0,90];  $P = 0,0055$ ; QLQ-LC13 HR: 0,48 [95%-BI: 0,34-0,69];  $P < 0,0001$ ). PROM's waren significant beter in de ceritinib-groep ten opzichte van de chemotherapiegroep. Diarree en braken waren 2 symptomen die verslechterden in de ceritinib-groep ten opzichte van de chemotherapiegroep. De globale kwaliteit van leven was beter in de ceritinib-groep.

#### ASCEND-5

Tussen juni 2013 en november 2015 werden 231 patiënten gerandomiseerd tussen ceritinib ( $n = 115$ ) en chemotherapie ( $n = 116$ , waarvan 40 werden behandeld met pemetrexed en 73 met docetaxel; bij 3 patiënten werd geen behandeling gestart). Van de patiënten in de chemotherapiegroep werden 81 na progressie behandeld met een ALK-TKI (waarvan 75 met ceritinib).

De klinische patiëntkarakteristieken waren vergelijkbaar tussen beide studiegroepen, inclusief het aantal patiënten met CZS-metastasen (57 procent in de ceritinib-groep en 59 procent in de chemotherapiegroep). De meerderheid ( $> 90$  procent) van de patiënten had een ECOG-PS 0-1.

De mediane follow-up bedroeg 16,5 maanden. Ten tijde van de analyse (26 januari 2016; 172 PFS-events) waren 83 patiënten in de ceritinib-groep en 89 patiënten in de chemotherapiegroep gestopt met behandeling.

Het primaire eindpunt, mediane PFS bepaald door onafhankelijke beoordelaars, bedroeg 5,4 maanden (95%-

BI: 4,1-6,9) in de ceritinib-groep en 1,6 maanden (95%-BI: 1,4-2,8) in de chemotherapiegroep (HR: 0,49 [95%-BI: 0,36-0,67];  $P < 0,0001$ ). De PFS bepaald door de lokale onderzoekers bedroeg 6,7 maanden (95%-BI: 4,4-7,9) in de ceritinib-groep en 1,6 maanden (95%-BI: 1,4- 2,6) in de chemotherapiegroep (HR: 0,40; 95%-BI: 0,29-0,54). Het voordeel was consistent voor de verschillende subgroepen, aanwezig bij patiënten met en zonder hersenmetastasen en onafhankelijk van een eventuele eerdere respons op crizotinib.

Omdat het primaire eindpunt positief was, werd aansluitend OS-analyse gedaan. Ten tijde van deze analyse waren er echter nog onvoldoende events (98: 48 in de ceritinib-groep en 50 in de chemotherapiegroep; 50 procent van de benodigde events) voor een definitieve analyse. De mediane OS was gelijk in beide groepen (HR: 1,0 [95%-BI: 0,67-1,49];  $P = 0,50$ ).

De ORR was 39 procent in de ceritinib-groep en 7 procent in de chemotherapiegroep. De mediane duur van respons bedroeg 6,9 maanden (95%-BI: 5,4-8,9) in de ceritinib-groep en 8,3 maanden (95%-BI: 3,5-niet te schatten) in de chemotherapiegroep.

Voor patiënten met meetbare hersenmetastasen bij aanvang van de studie ( $N = 37$ ) was de intracraniale responskans 35 procent in de ceritinib-groep versus 5 procent in de chemotherapiegroep.

De mediane behandelduur bedroeg 30,3 weken in de ceritinib-groep en 6,3 weken in de chemotherapiegroep. Bijwerkingen (graad 1-4) die vaker voorkwamen in de ceritinib-groep dan in de chemotherapiegroep waren diarree (72 versus 18 procent), misselijkheid (66 versus 23 procent), braken (52 versus 5 procent), gestegen transaminasen (ALAT: 43 versus 9 procent; ASAT: 37 versus 5 procent) en verminderde eetlust (42 versus 20 procent). Moehaid, misselijkheid en alopecia waren de meest voorkomende bijwerkingen in de chemotherapiegroep. De meeste bijwerkingen waren graad 1-2.

De belangrijkste graad 3-5 bijwerkingen in de ceritinib-groep waren levertestafwijkingen; deze waren van voorbijgaande aard en niet geassocieerd met leverschade. Bijwerkingen die leidden tot dosisreductie of dosisinterruptie kwamen voor bij 80 procent van de patiënten in de ceritinib-groep en bij 38 procent van de patiënten in de chemotherapiegroep. Belangrijkste redenen voor dosisreductie in de ceritinib-groep waren gastro-intestinale bijwerkingen of transaminasestijging en in de chemotherapiegroep neutropenie en moehaid. In de ceritinib-groep stopte 5 procent van de patiënten de behandeling in verband met bijwerkingen versus 7 procent in de chemotherapiegroep.

De vragenlijsten om de PROM's te evalueren werden door minstens 75 procent van de patiënten op de meeste tijdstippen ingevuld. Ceritinib gaf een significante verlenging van tijd tot verslechtering van longkankersymptomen (LCSS: 18 maanden versus 4,4 maanden; *QLQ-LC13*: 11,1 versus

2,1 maanden). PROM's waren significant in de ceritinib-groep ten opzichte van de chemotherapiegroep. Diarree en braken waren 2 symptomen die verslechterden in de ceritinib-groep ten opzichte van de chemotherapiegroep. De globale kwaliteit van leven was beter in de ceritinib-groep.

### Discussie

Eerstelijns behandeling van patiënten met een ALK-positief NSCLC met ceritinib geeft een significante verlenging van het primaire eindpunt PFS in vergelijking met chemotherapie: 16,6 maanden (95%-BI: 12,6-27,2) in de ceritinib-groep en 8,1 maanden (95%-BI: 5,8-11,1) in de chemotherapiegroep (HR: 0,55 [95%-BI: 0,42-0,73];  $P < 0,00001$ ). Deze resultaten voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. De OS-data zijn nog immatuur en lieten geen significant verschil zien, mogelijk ten gevolge van cross-over van chemotherapie naar ceritinib. In de ASCEND-4-studie had ruim een derde van de patiënten bij inclusie hersenmetastasen (alle patiënten werden gescreend middels beeldvorming). Ceritinib geeft een hogere intracraniale respons (72,7 versus 27,3 procent) dan chemotherapie en verlengt de tijd tot intracraniale progressie. Dit laatste is klinisch relevant omdat hersenmetastasen veel impact hebben op kwaliteit van leven. Omdat in de ASCEND-4-studie werd aangetoond dat het verschil in PFS tussen ceritinib en chemotherapie bij patiënten zonder hersenmetastasen 18 maanden bedraagt en (slechts) 4 maanden bij patiënten met hersenmetastasen, toont dit nog eens te meer aan dat de aanwezigheid van deze metastasen een belangrijke negatieve prognostische betekenis voor patiënten heeft.

Bij patiënten die een behandeling met platinumbevattende chemotherapie en crizotinib hebben gehad leidt behandeling met ceritinib eveneens tot een significante verlenging van het primaire eindpunt PFS in vergelijking met chemotherapie: 5,4 maanden (95%-BI: 4,1-6,9) in de ceritinib-groep en 1,6 maanden (95%-BI: 1,4-2,8) in de chemotherapiegroep (HR: 0,49 [95%-BI: 0,36- 0,67];  $P < 0,0001$ ). Deze resultaten voldoen tevens aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. Ook in de ASCEND-5- studie zijn de OS-data nog immatuur en niet significant. Echter: in beide studies is er sprake van een hoge *cross-over rate* naar ceritinib, waardoor een effect op OS mogelijk niet te beoordelen zal zijn. Het bijwerkingenprofiel van ceritinib laat met name gastro-intestinale toxiciteit zien, meestal herstellend na dosisreductie. Ernstige bijwerkingen waren met name van lab-technische aard.

Gegevens over kwaliteit van leven laten betere uitkomsten voor ceritinib dan voor chemotherapie zien, behoudens dat braken en diarree frequenter voorkomen bij ceritinib. Sinds de start van de in dit rapport besproken studies is het landschap van behandeling van ALK-positief NSCLC veranderd; de standaard eerstelijns behandeling is nu alectinib (TKI van derde generatie). Vergelijkend onderzoek tussen ceritinib en alectinib ontbreekt.

Van belang is verder dat in april 2018 de EMA de toelating van ceritinib tot de markt heeft aangepast. Als gevolg van de resultaten van de ASCEND-8-studie, waarbij de standaarddosis van 750 mg ceritinib eenmaal daags nuchter ingenomen werd vergeleken met ceritinib eenmaal daags 450 mg of 600 mg ingenomen met voedsel, is de toegelaten dosis ceritinib veranderd naar 1 d.d. 450 mg ingenomen met voedsel.<sup>3</sup> Het voedsel kan variëren van een lichte tot een volledige maaltijd. Bij een patiënt die niet kan eten wordt een dosis van 750 mg geadviseerd (ingenomen op lege maag).

### 5. Kosten

De kosten voor ceritinib bij een dosering van eenmaal daags 450 mg bedragen 3.597 euro per 28 dagen (bron: www.medijkosten.nl d.d. 18 juni 2018). De mediane behandelduur bedroeg 66,4 weken in de eerste lijn. De totale medijkosten bedragen daarmee 59.710 euro. De mediane behandelduur bedroeg 30,3 weken in de derde en vierde lijn. De totale medijkosten bedragen daarmee 27.247 euro.

### Conclusie

Bij patiënten met een stadium IIIb/IV ALK-positief NSCLC geeft eerstelijns behandeling met ceritinib een significant langere PFS dan chemotherapie (16,6 versus 8,1 maanden; HR: 0,55 [95%-BI: 0,42-0,73];  $P < 0,00001$ ).

Bij behandeling in de derdelijns en vierdelijns setting na behandeling met chemotherapie en crizotinib geeft ceritinib een significant langere PFS dan monochemotherapie (5,4 versus 1,6 maanden; HR: 0,49 [95%-BI: 0,36-0,67];  $P < 0,00001$ ).

Deze beide resultaten voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. Hoewel er sprake is van meer gastro-intestinale toxiciteit, was de kwaliteit van leven beter in de ceritinib-groep dan in de chemotherapiegroep. De aanbevolen dosis ceritinib is 1 d.d. 450 mg, ingenomen met een maaltijd.

### Ceritinib voor gemetastaseerd ALK-positief niet-kleincellig longcarcinoom

**Zorginstituut Nederland** niet beoordeeld  
**add-on** ja  
**totale behandelkosten** € 3.597 per 28 dagen € 59.710 in eerste lijn € 27.247 in derde/ vierde lijn

### Referenties

- Soria JC, Tan DSW, Chiari R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2017;389(10072):917-29.
- Shaw AT, Kim TM, Crinò L, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(7):874-86.
- Cho BC, Kim DW, Bearz A, et al. ASCEND-8: a randomized phase 1 study of ceritinib, 450 mg or 600 mg, taken with a low-fat meal versus 750 mg in fasted state in patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol* 2017;12(9):1357-67.

<b>Palliatief, effectiviteit</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>winst progressievrije overleving (primair eindpunt)</li> <li>winst totale overleving (secundair eindpunt)</li> </ul>	16,6 versus 8,1 maanden HR: 0,55 (95%-BI: 0,42-0,73); $P < 0,00001$ data mediane overleving nog niet definitief	+ + ?
<b>ESMO-MCBS-gradering</b>	onbekend	?
<b>Bijwerkingen</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>lethaal &lt; 5%</li> <li>acuut, ernstig &lt; 25%</li> <li>chronisch beperkend</li> </ul>		+ + +
<b>Kwaliteit van leven</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>QoL-analyse (patiëntgerapporteerd)</li> </ul>		+
<b>Impact van behandeling</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>acceptabele behandellast</li> </ul>		+
<b>Level of evidence</b>	1 gerandomiseerde fase III-studie	+
<b>Medijkosten</b>	€ 3.597 per 28 dagen mediane behandelduur 66,4 weken: € 59.710	

Tabel 1. Resultaten van ASCEND-4-studie afgezet tegen de PASKWIL-criteria.

<b>Palliatief, effectiviteit</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>winst progressievrije overleving (primair eindpunt)</li> <li>winst totale overleving (secundair eindpunt)</li> </ul>	5,4 versus 1,6 maanden HR: 0,49 (95%-BI: 0,36-0,67); P < 0,0001 data nog niet finaal	+ +
<b>ESMO-MCBS-gradering</b>	onbekend	?
<b>Bijwerkingen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>lethaal &lt; 5%</li> <li>acuut, ernstig &lt; 25%</li> <li>chronisch beperkend</li> </ul>		+ + +
<b>Kwaliteit van leven</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>QoL-analyse (patiëntgerapporteerd)</li> </ul>		+
<b>Impact van behandeling</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>acceptabele behandellast</li> </ul>		+
<b>Level of evidence</b>	1 gerandomiseerde fase III-studie	+
<b>Medicijnkosten</b>	€ 3.597 per 28 dagen mediane behandelduur 30,3 weken: € 27.247	

Tabel 2. Resultaten van ASCEND-5-studie afgezet tegen de PASKWIL-criteria



# Zuyderland Ziekenhuis Heerlen

**W**elkom in Heerlen, de Oostelijke Mijnstreek! Haar geschiedenis gaat terug tot van meer dan 2000 jaar geleden. Toen was hier al een militaire nederzetting, het Coriovallum. Er is in en rond Heerlen veel te beleven tussen de heuvellanden met fietsroutes, badhuizen en skipiste. Gezien de regio bruist van oud-mijnwerkers is het een gewenste trefplaats voor longartsen en AIOS.

Nadat afgelopen jaren de vrouwelijke AIOS overheersten en bekend stonden als de pulmo-babes, is er inmiddels tegengewicht gekomen door mannelijke AIOS met pit: het eindresultaat is vijf tegen vijf. Het Zuyderland MC bestaat uit twee locaties, te weten Sittard-Geleen en Heerlen. Deze uitbreiding van het adherentiegebied brengt nog meer mogelijkheden voor de AIOS met zich mee, onder andere op gebied van oncologie, ILD en slaappgerelateerde ademhalingsstoornissen. Met onze nieuwe opleider binnen de vakgroep, Rémy Mostard, wordt er



structureel uitgebreid met specifieke onderwijsmomenten. Door de goede sfeer in de vakgroep is er een veilig en open klimaat dat stimulerend en uitdagend werkt. Regelmatig worden er activiteiten georganiseerd binnen het team longartsen en arts-assistenten. De meest recente zijn

deelname aan de Cave Man Run, Bubble soccer en karting. Ook hebben wij jaarlijks een gezamenlijk paasontbijt of kerstdiner. Daarnaast is er elk jaar een gezellige barbecue, georganiseerd door en bij een van de longartsen thuis. Al met al blijft er geen tijd over om je te vervelen!



Vanaf het eerste jaar van de opleiding wordt een sterke klinische basis gelegd, daarnaast wordt in overleg met de AIOS het onderwerp voor de wetenschapstage vastgelegd. Dankzij een intensieve behandelkamerstage hebben we als AIOS veel leermomenten op gebied van bronchoscopie, drainages, thoracoscopie en EBUS/EUS.

Kortom, de mix van gezelligheid, een gezonde portie werklust en blootstelling aan een brede waaier pathologie, maakt het Zuyderland MC tot een topplek om te specialiseren tot longarts.



**In het pulmonaal portret telkens een andere longarts aan het woord.**

### Carl Kluge

**Geboren:** Nieuwenhagen, 1962

**Opleidingskliniek:** Academisch Ziekenhuis Utrecht

**Huidige kliniek:** Slingeland Ziekenhuis Doetinchem

#### Waarom koos je destijds voor de studie geneeskunde?

Van kinds af aan was ik altijd al gefascineerd door techniek. Versterkers, radio's maken, sleutelen aan motoren en auto's met mijn vader in de garage. Ik was een echte bèta en vastbesloten om werktuigbouwkunde te gaan studeren aan de TU. Rond mijn 16<sup>e</sup> jaar ging echter het sporten mij steeds beter af en kwam ik in contact met een trainer die student geneeskunde was en die enthousiast kon vertellen over de inspanningsfysiologie en biomechanica in de sport. Deze 'menselijke techniek' bleek nog veel interessanter. Ik heb me toen ingeschreven voor geneeskunde en daar heb ik geen dag spijt van gehad.

#### Waarom koos je uiteindelijk specifiek voor de specialisatie longziekten?

Na mijn studie werd ik als arts opgeroepen voor de militaire dienstplicht. Samen met (naar wat later is gebleken) onze collega's Jos Stigt en Eric van Haren. U zult begrijpen dat het land destijds goed werd verdedigd door dit drietal. Ik kreeg de kans om naast het werk als kazernedokter onderzoek te verrichten op KNO-gebied en nadien deze specialisatie te gaan volgen. In afwachting van het starten met de opleiding was er een tussenjaar, als agnio longziekten. In deze specialisatie met raakvlakken aan bijna elk ander specialisme, de acute, maar ook chronische zorg en de handvaardigheid met toch specialistische kennis werkte ik met veel plezier. De switch werd snel gemaakt.

#### Wat is je aandachtsgebied en waarom?

Transitie van de zorg middels nieuwe technologie. Het COPD-project waarin patiënten worden gevolgd middels iPad en stapsgewijze back-up via een medisch call center is daarvan een voorbeeld. Het is belangrijk dat wij als artsen blijven meedenken en meepraten over de veranderingen in de zorg.

#### Wat zijn je ambities?

De komende jaren staan in het teken van de fusie met ziekenhuis Winterswijk alsmede de nieuwbouw van het huidige ziekenhuis. Als we in 2022 kunnen concluderen dat in de nieuwe situatie de kwaliteit en werkvreugde hetzelfde zijn als nu, dan is wat mij betreft een doel bereikt. Dokters en managers hebben niet altijd eenzelfde visie en belang. Als medisch manager van de vakgroep heb ik derhalve 'never a dull moment'.

#### Wat is je grootste mislukking?

De type cursus.

#### Wat is de grootste verbetering van de laatste 30 jaar binnen de longziekten?

Het is onmiskenbaar dat de VATS, EBUS, en targeted therapy grote vooruitgang hebben gebracht. 23 jaar geleden zijn we in de Achterhoek begonnen met OSAS diagnostiek en behandeling, hetgeen destijds vrij onbekend was. Als je ziet wat dit voor verbetering in kwaliteit van leven heeft gebracht voor deze grote patiëntengroep, dan verdient deze ontwikkeling hier zeker vermelding.

#### Wat is de ergste verslechtering van de laatste 30 jaar binnen de longziekten?

Het toverwoord: registreren aan de bron i.e. de specialist zelf. De administratieve last is onevenredig fors toegenomen.

#### Hoe zoek je ontspanning?

Een paar keer per week sporten is wel nodig. En als oud straatmuzikant pak ik nog graag mijn gitaar. Daarnaast ben ik de klusser in de familie.

#### Waar ben je het meest trots op in je loopbaan als longarts?

Mijn bijdrage aan het leveren en uitbouwen van de longgeneeskundige zorg in de Achterhoek. Met 5 longartsen en 3 verpleegkundig specialisten is er een goede relatie met de patiënten en collega's in eerste en tweede lijn.

En de vijf bomen die door de familie van een patiënt in het Artsenwoud in Israël voor mij geplant zijn, dat is een bijzonder verhaal.

#### Wat was de belangrijkste verandering gedurende je loopbaan?

Van academisch arts-assistent uit Utrecht naar vrijgevestigd specialist in de Achterhoek. Op 32-jarige leeftijd spreekuur met stropdas doen, dat werd van je verwacht als jonge dokter



# Bronchoscopische long volume reductie

## Welke patiënten komen hier

Bij éénrichtingsventielen kan door hun Heimlichmechanisme wel lucht de longkwab uit, maar geen nieuwe lucht de kwab meer in. Hierdoor ontstaat een atelectase van de behandelde longkwab en daardoor de gewenste long volume reductie. Endobronchiale eenrichtingsventielen worden in alle segmenten van de meest aangedane longkwab geplaatst (in 1 long). De belangrijkste complicatie is een pneumothorax. De behandeling is in principe volledig reversibel.

Deze bronchoscopische longvolume reductiebehandeling valt voor patiënten met ernstig emfyseem sinds eind 2017 onder voorwaarden onder reguliere zorg. In Nederland vindt de behandeling plaats in Groningen, Maastricht en Amsterdam, terwijl in Leiden alleen patiënten met A1AT-def worden behandeld. Zowel bij patiënten als behandelaars is er veel vraag naar wie in aanmerking komt voor deze behandeling, daarvoor deze pagina met de algemene in- en exclusie criteria.

### 1. Ernstig COPD

- $FEV_1/FVC < 70\%$  en  $FEV_1 < 45\%$  post-bronchodilatoir

### 2. Symptomatisch en beperkt inspanningsvermogen

- mMRC  $\geq 2$  en CAT  $\geq 10$  en 6MWT  $< 450$  meter

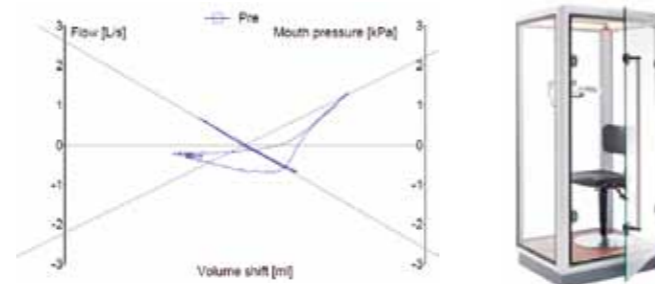
### 3. Optimale behandeling

- Meer dan 6 maanden gestopt met roken
- Optimale medicatie en eventueel O2-suppletie
- Fysiotherapie of revalidatie

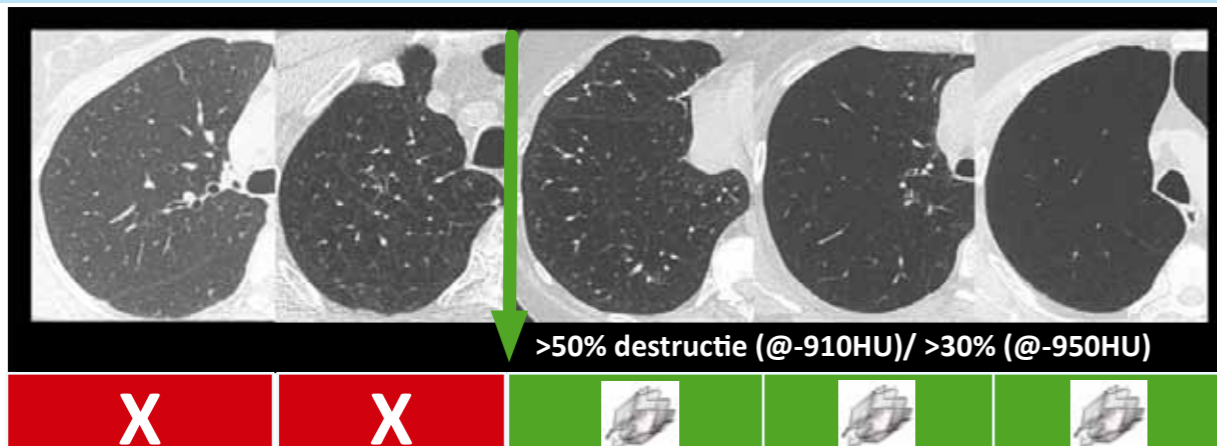
### 4. Uitgesproken hyperinflatie (gemeten in bodybox)

Minimale criteria:

- Totale long capaciteit (TLC)  $> 100\%$
- Residuaal volume (RV)  $> 175\%$
- $RV/TLC > 55\%$



### 5. Uitgesproken emfyseem fenotype (er is emfyseem nodig)



# behandeling met eenrichtingsventielen

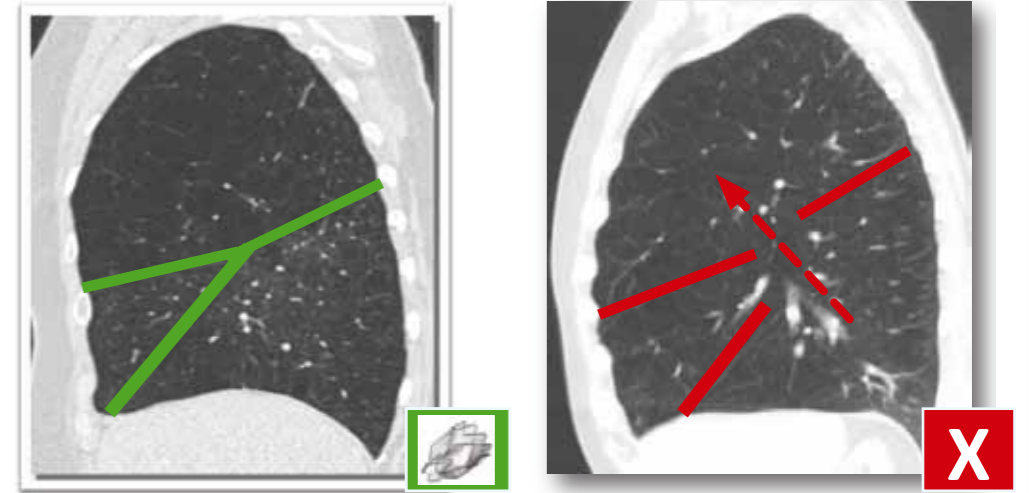
## mogelijk voor in aanmerking?

Voor meer informatie: [www.bicumcg.nl](http://www.bicumcg.nl)

### 6. Intacte fissura major links of rechts

Functioneel intacte fissura major links of rechts:

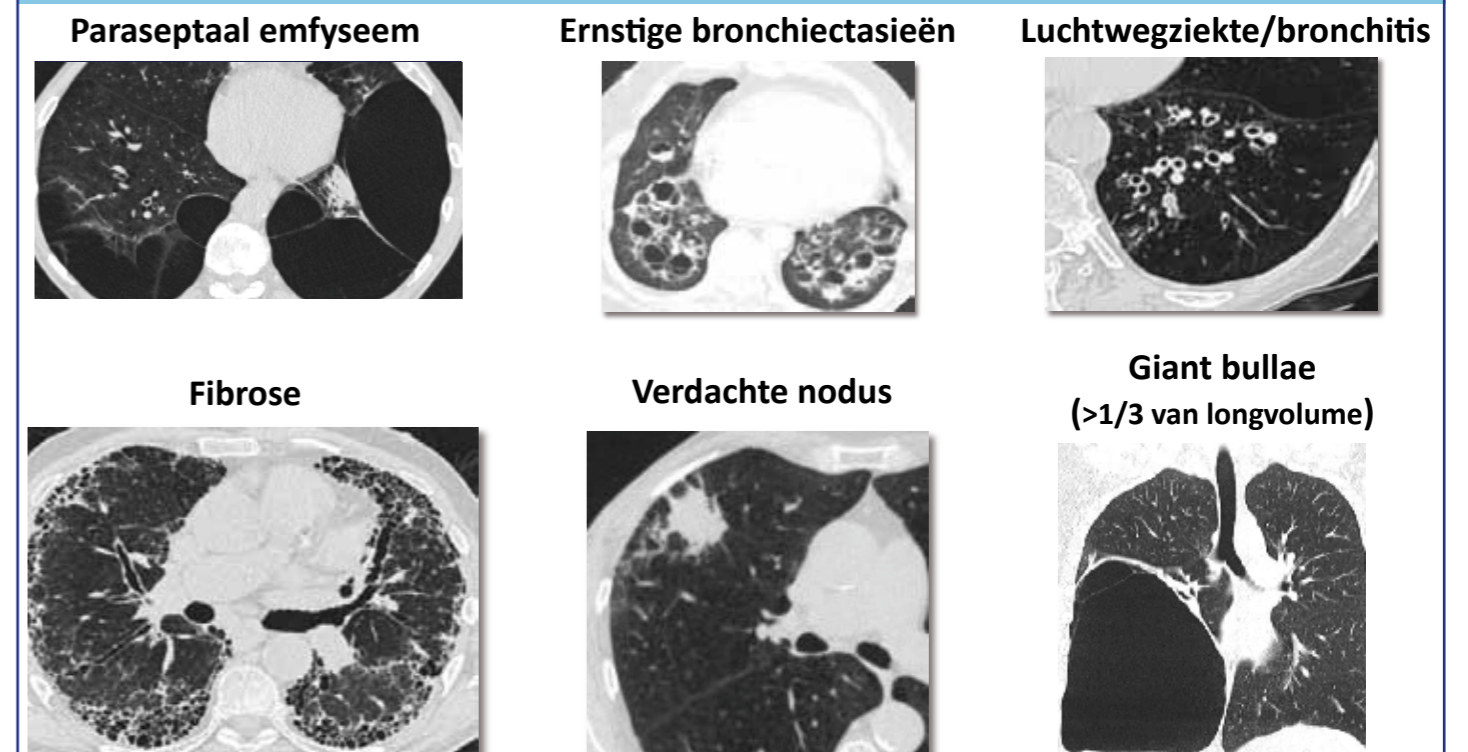
Op CT globaal intact en afwezigheid van collaterale ventilatie gemeten met het CHARTIS systeem tijdens de bronchoscopie.



### 7. Afwezigheid van belangrijke comorbiditeit

- $PaCO_2 > 8.0$  kPa ( $> 60$ mmHg) |  $PaO_2 < 6.0$  kPa ( $< 45$ mmHg)
- Significante cardiale problematiek (LVEF  $< 40\%$ , instabiel coronair lijden of hartfalen)
- Pulmonale hypertensie: RVSP  $> 50$ mmHg
- Astma, chronische bronchitis, frequente exacerbaties
- Ernstig overgewicht (BMI  $> 30$ )
- Status na grote longchirurgie: LTX, pneumonectomie, lobectomie, LVRS

### 8. Longbeelden waarvoor de behandeling niet geschikt is



in de Achterhoek. De patiënten alhier gaven je daarentegen direct het volste vertrouwen zonder je in twijfel te trekken. Een uitdaging was ook het meebeslissen in een maatschap van drie, terwijl je geen enig benul had van onderhandelen met de directie en zorgverzekeraar.

En natuurlijk de taal: "joa" is ja, en "joa-joa" is nee. Handig als je dat weet.

### Hoe zie je de toekomst in het ziekenhuis?

De realiteit zal zijn dat de ziekenhuizen kleiner zullen worden en veel van de huidige klinische- en chronische zorg verplaatst zal worden naar buiten het ziekenhuis. Verpleegkundig specialisten zullen hierbij een steeds grotere rol gaan spelen. Om de kwaliteit te waarborgen is het van belang dat de longarts daarin zijn positie bepaalt, voordat anderen dat voor ons doen.

Ons vak als dokter zal immens gaan veranderen als gevolg van de vooruitgang in de kennistechnologie.



Onze oudste zoon heeft Kunstmatige Intelligentie gestudeerd en studeert nu Data Science in de Verenigde Staten. Hij praat mij wel eens bij. Zoals we nu niet meer zonder MDO kunnen, zullen

we in de toekomst niet zonder data-analyses van de patiënt kunnen werken.

### Wat voor boeken of films hebben je aandacht?

De boeken Sapiens van Yuval Noah Harari, over de ontwikkeling van de mensheid, en The Chosen van Chaim Potok vond ik prachtig.

### Wat is je dierbaarste bezit?

Niet bezit, maar het meest dierbaar zijn mijn vrouw Annabel en onze 5 kinderen.

### Aan wie mogen wij de volgende keer vragen stellen?

Bij tijd en wijle treffen we een arts-assistent interne geneeskunde op longstage met bijzondere energie en kwaliteiten als dokter, die na de longstage de moed heeft haar opleider met knikkende knieën te vertellen dat ze toch liever longarts wordt. De eerste was Giny Clappers. Ik geef haar graag de pen door en kijk uit naar haar verhaal!



# Beroepslongziekten

**B**eroepsziekten zijn aandoeningen die grotendeels kunnen worden voorkómen. Dat geldt zeker voor beroepslongziekten als gevolg van het inhaleren van gassen, dampen, stof en rook. De gezondheidseffecten van veel stoffen zijn immers bekend, evenals de arbeidsomstandigheden die leiden tot een verhoogd risico hierop (Cullinan et al, 2017; De Matteis et al, 2017). De getallen leren dat het voorkómen van beroepsziekten makkelijker is gezegd dan gedaan. Al jaren overlijden in Nederland zonder neerwaartse trend ruim 3000 mensen per jaar tijdens hun werkzame leven of na hun pensioen door het werken met gevaarlijke stoffen (<https://www.volksgezondheidszorg.info/onderwerp/beroepsziekten/cijfers-context/sterfte#node-geschatte-sterfte-door-beroepsziekten>). Alleen al voor longkanker kan naar schatting tot 25% van alle gevallen worden toegeschreven aan beroepsmatige blootstelling (Cullinan et al, 2017). Dat stoflongen (silicose) kunnen optreden na blootstelling aan kwartsstof (kristallijn silica) is al 100 jaar bekend, maar ondanks wettelijke grenswaarden komt deze aandoening nog zeer regelmatig voor, met name in de bouwsector. (Cullinan et al, 2017; Rooijackers et al, 2016). Silica is bovendien kankerverwekkend en een bekende oorzaak van COPD. Het Populatie Attributieve Risico (PAR = De hoeveelheid gezondheidslast in een populatie die vermeden kan worden als de determinant afwezig is, in dit geval "werk") van beroepsmatige blootstelling als oorzaak voor zowel astma als COPD ligt rond 15%. Bij een werkende bevolking van ruim acht miljoen mensen in Nederland kunnen elk jaar ongeveer 375 nieuwe gevallen van beroepsastma worden verwacht (Baur et al, 2016; Balmes, 2005).



## Blootstelling in de werk- en leefomgeving

Waarom nemen beroepsziekten een aparte plaats in? In zekere zin is dit kunstmatig omdat blootstelling zich overal voordoet, binnen en buiten het werk, in de private en de publieke ruimte. Wat de werksituatie bijzonder maakt is allereerst de aard en mate van blootstelling. In een productieomgeving waar met pure grondstoffen wordt gewerkt, kunnen hoge (piek)niveaus van blootstelling worden bereikt, vele malen hoger dan in de thuissituatie. Op de tweede plaats heeft een medewerker maar beperkte invloed op de werkomgeving en kan hij blootstelling op de werkplek niet zonder meer vermijden. Hier komt de verantwoordelijkheid van de werkgever in beeld. Door deregulatie hebben werkgevers de plicht een veilige werkplek te bieden door de risico's op het werk te inventariseren, te evalueren en de juiste beheersmaatregelen te treffen: de Risico Inventarisatie en Evaluatie (RI&E) en arbocatalogi zijn hiervoor belangrijke instrumenten. Wanneer blootstelling aan gevaarlijke stoffen onvoldoende kan worden beheerst zal de werkgever of de sector bij ontbreken van wettelijke

grenswaarden een bedrijfsgrenswaarde moeten ontwikkelen. Ten aanzien van werknemers zullen werkgevers invulling moeten geven aan hun zorgplicht, onder andere door voorlichting, ondersteuning en controle.

Dat neemt niet weg dat het accent de laatste jaren verschuift en de interactie tussen mens en leefomgeving meer aandacht krijgt. Nu meer bekend is over de schadelijke effecten van fijnstof in het buitenmilieu zoals door de uitstoot van het verkeer en de intensieve veehouderij en van een verstoord binnenklimaat in woningen en scholen, worden de overeenkomsten met de publieke gezondheidszorg groter. Zeer recent is in het NTVG de stand van zaken beschreven rondom luchtverontreiniging en gezondheid (Brunekreef, 2018). Het is geen toeval dat de interdisciplinaire afdeling Occupation and Epidemiology van de ERS is hernoemd tot Epidemiology and Environment.

## Arbocuratieve zorg

Terwijl de curatieve zorg gericht is op individueel medisch onderzoek, individuele (niet-) medicamenteuze behandeling en op

de woonomgeving (sanering), gaat het bij werkgerelateerde aandoeningen ook om blootstellingsonderzoek en interventie in de werkomgeving. Kenmerkend voor de arbocuratieve zorg is verder dat deze zowel op individueel niveau als op groepsniveau plaatsvindt.



In Figuur 1 wordt het model van de arbocuratieve zorg schematisch weergegeven. Het model beschrijft

een keten waarvan blootstelling, gezondheidseffecten in populaties en individuele patiëntenzorg de schakels vormen. Onderzoek in grotere populaties vereist bovendien epidemiologische kennis.

**Primaire preventie: Blootstelling**

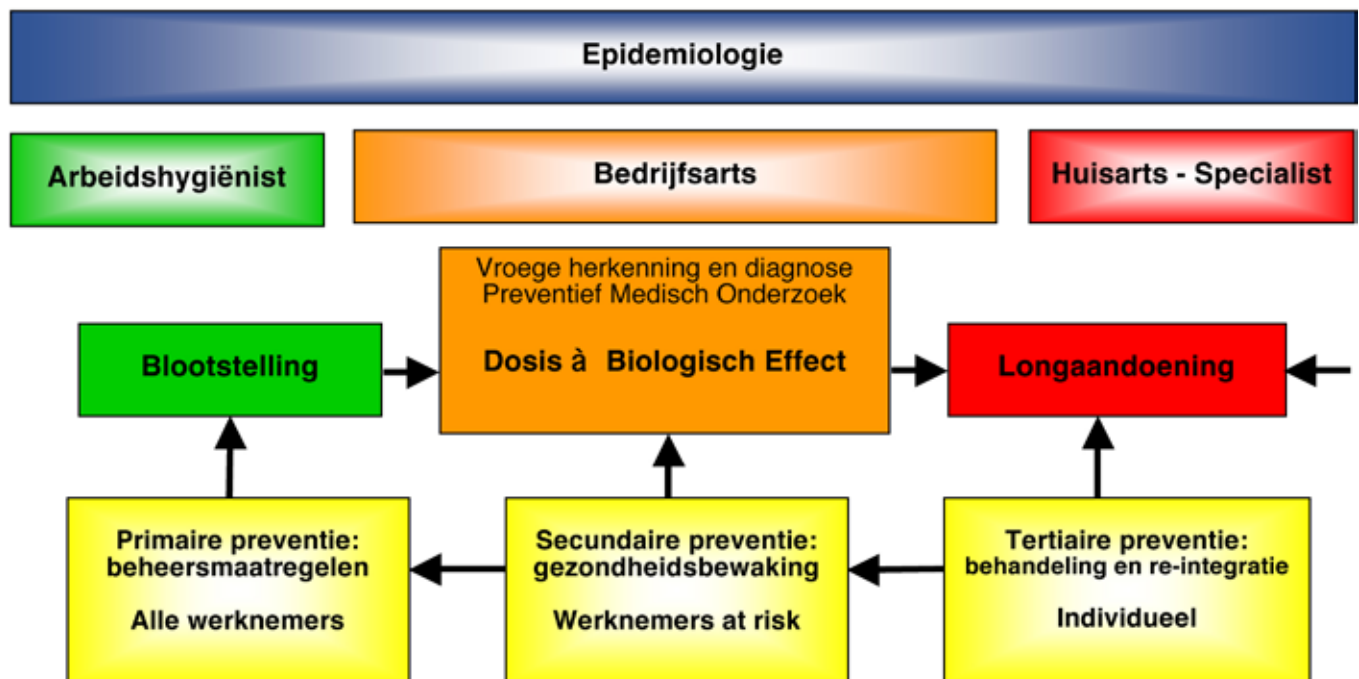
In de ideale situatie start arbocuratieve zorg met de RI&E met als doel het signaleren en voorkómen of verminderen van de blootstelling door beheersmaatregelen op de werkplek (primaire preventie). Dit is het werkkerrein van de arbeidshygiënist. Na het inventariseren van alle gevaarlijke stoffen kan deze de blootstelling (semi-) kwantitatief bepalen door systematische evaluatie van werkprocessen, relevante functies, taken en handelingen van medewerkers eventueel aangevuld met blootstellingsmetingen. Op basis van deze informatie kunnen de potentiële gezondheidsrisico's worden beoordeeld en maatregelen worden geadviseerd.

Zolang geen informatie over gevaarlijke stoffen op de werkplek aanwezig is, zal de kans dat een risico wordt onderkend afhankelijk zijn van de aanwezige kennis bij een medewerker. Of het risico komt aan het licht door een incident, zoals wanneer bij een medewerker een werkgerelateerde aandoening wordt vastgesteld.

**Secundaire en tertiaire preventie: Gezondheid**

Voor zover blootstelling niet kan worden voorkomen, zal de aandacht uitgaan naar het vroegtijdig opsporen van gezondheidseffecten bij medewerkers met een verhoogd risico (secundaire preventie). Met het risico als uitgangspunt kunnen blootgestelde medewerkers gericht worden onderzocht. Gezondheidsbewaking (surveillance) laat zien hoe de kennis binnen de arbocuratieve zorg integraal kan worden toegepast.

Figuur 1. Schematisch model van arbocuratieve zorg



Gezondheidsbewaking voor meelstofallergie in de bakkerij: Blij met stofvrij

Omdat veel epidemiologisch onderzoek is verricht naar blootstelling aan meelstof en meelstofallergie bij bakkers in Nederland was het mogelijk om met behulp van een diagnostisch model een eenvoudige vragenlijst te ontwikkelen en te valideren die de kans op gevoeligheid (sensibilisatie) voor meelstof en het enzym alpha-amylase voorspelt. Op basis van de vragenlijst worden bakkers geselecteerd voor medisch onderzoek op de bakkerspoli. Deze vorm van medische triage wordt inmiddels sinds 2010 toegepast binnen het landelijk gezondheidsbewakingssysteem van de sector bakkerijen. Het is een periodiek arbeidsgezondheidskundig onderzoek (PAGO), waaraan alle 10.000 ambachtelijke en industriële bakkers evenals de bakkers in de zoetwarenindustrie eens per 4 jaar vrijwillig kunnen deelnemen. De eerste resultaten van de eerste cyclus zijn beschreven. Van 7099 verzonden vragenlijsten werden er 4351 ingevuld en ontvangen (65%). Van de 728 bakkers met een hoog risico maakten 309 bakkers (42%) een afspraak voor medisch onderzoek. Totaal werden 436 bakkers gezien op de bakkerspoli. Sensibilisatie voor ten minste 1 beroepsallergeen werd gevonden in 65%, een beroepsallergische rhinitis in 45%, een beroepsastma in 6,5% (Jonaid et al, 2017). Tegelijkertijd is door de sector het Handboek Stofbeheersing ontwikkeld, waarmee in elke bakkerij de blootstelling systematisch kan worden geëvalueerd en de meest passende en kosten-effectieve beheersmaatregelen kunnen worden gekozen. ([www.blijmetstofvrij.nl](http://www.blijmetstofvrij.nl))



Bij medewerkers met werkgerelateerde klachten of een beroepsziekte volgt individuele medische behandeling, re-integratie in eigen, aangepast of ander werk en controle (tertiaire preventie).

De toegang tot de curatieve zorg is weergegeven met de pijl geheel rechts in Figuur 1. Als een patiënt zich met een gezondheidsklacht meldt bij de huisarts of medische specialist, zal deze een onderzoek starten, een diagnose stellen en een behandeling beginnen. Het vertrekpunt voor arbocuratieve zorg ligt dan bij de tertiaire preventie en is op dit moment in Nederland de meest gangbare route.

In individuele gevallen vraagt medisch onderzoek naar een causaal verband tussen ziekte en blootstelling niet alleen om expertise, het is ook tijdrovend en het levert lang niet altijd sluitend bewijs. Een voorbeeld voor de werkwijze is de NVALT richtlijn werkgerelateerd astma, die gebaseerd is op internationale richtlijnen.

Omdat een beroepsziekte zich pas na jaren kan manifesteren, niet

zelden na pensionering, lijkt het voor de arts ook minder relevant te zijn om te vragen naar blootstelling in het verleden. Voor de medische behandeling maakt het immers niet uit, de werksituatie en de bedrijfsarts kunnen zijn gewijzigd of niet meer van toepassing en compensatie voor beroepsziekten ontbreekt in Nederland. Een uitzondering hierop vormen mesothelioom en asbestose.

#### Acties

Aan de basis van succes staat dat alle werkenden toegang hebben tot kwalitatief goede zorg. Hoewel dit principe door niemand zal worden weersproken, schiet ons zorgstelsel hier tekort. En niet alleen het zorgstelsel. Tijdens de beroepsopleidingen moet elke handeling met gevaarlijke stoffen veilig worden aangeleerd en uitgevoerd. Veilig en gezond werken staat wel in de algemene eindtermen van de kwalificatiedossiers van de beroepsopleidingen, maar is niet uitgewerkt voor specifieke werkprocessen en taken. De invulling wordt aan de scholen en docenten

overgelaten. Er zijn geen nadere exameneisen, 'gezond en veilig' is geen criterium voor de erkenning van leerbedrijven en valt buiten de scope van het toezicht door de Inspectie van het Onderwijs (Iedema, 2014). Het besef dat de schakels in de keten van de arbocuratieve zorg versterkt en vernieuwd moeten worden is gelukkig gegroeid en heeft recent geleid tot programma's van de ministeries van SZW en VWS op het gebied van gevaarlijk stoffen, arbocuratieve samenwerking en preventie van beroepsziekten. De Long Alliantie Nederland (LAN) heeft een manifest uitgebracht om met veldpartijen, beroeps- en belangenorganisaties initiatieven te nemen in de speerpunten arbocuratieve zorg, (na)scholing, veiligheid en techniek (<http://www.longalliantie.nl/projecten/manifest/>). Er zijn vele knelpunten die moeten worden getackeld, zowel op inhoudelijk, organisatorisch als financieel terrein. De historie leert ons helaas dat eerdere pogingen om het arbocuratieve zorgstelsel te integreren in de reguliere zorg niet zijn gelukt.

Dit tekort in de zorg is daarmee een achilleshiel geworden. Als de huisarts of medisch specialist beter met elkaar in contact komen, maar de zorgverlening vervolgens stagneert door gebrek aan kennis en het ontbreken van financiering, kan dat snel leiden tot frustratie van patiënt en zorgverleners. Dit kan zo veel mogelijk worden voorkomen als tegelijk wordt gewerkt aan de volgende drie onderwerpen:

Op de eerste plaats de medische deskundigheid van de bedrijfsarts. Omdat de functie van de bedrijfsarts door de jaren heen is verschoven in de richting van verzuim en re-integratie, zijn klinische werkzaamheden uitgehold. Op de tweede plaats zal de positie van de bedrijfsgeneeskunde beter moeten worden verankerd in de reguliere gezondheidszorg en gelijkwaardig moeten worden aan die van de huisartsgeneeskunde en medisch specialistische zorg. Daarvoor is op de derde plaats nodig dat zorgverleners kunnen verwijzen naar specialisten op het gebied van werkgerelateerde aandoeningen en zal onderzoek, onderwijs en patiëntenzorg een plaats moeten krijgen in universitaire centra. Het KNMG visiedocument 'Zorg die werkt' (KNMG, 2017) sluit hierbij aan en biedt uitzicht om de eerste stappen te gaan zetten.

Jos Rooijackers, Nederlands Kenniscentrum Arbeid en Longaandoeningen ([www.nkal.nl](http://www.nkal.nl)) en Institute for Risk Assessment Sciences, Universiteit Utrecht

De tekst is een bewerking van hoofdstuk 3, 'Omgaan met stoffen op de werkplek: PR voor preventie', uit de essaybundel 'Experts over preventie van beroepsziekten door stoffen', TNO en Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid (SZW), 2018 (publicatie verwacht in september 2018).

### Literatuur

Balmes John R. *Occupational Contribution to the Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, *J Occup Environ Med*. 2005;47:154–160.

Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB, Burge PS, Heederik D, Henneberger P, Maestrelli P, Rooyackers J, Schlünssen V, Vandenplas O, Wilken D, on behalf of the ERS Task Force on the Management of Work-related Asthma. *Guidelines for the management of work-related asthma*. *Eur Respir J* 2012; 39:529-545.

Brunekreef B. *Luchtverontreiniging en gezondheid. Stand van zaken*. *Ned Tijdschr Geneesk* 2018, 162:D2615.

Cullinan P, Muñoz X, Suojalehto H, Agius R, Jindal S, Sigsgaard T, Blomberg A, Charpin D, Annesi-Maesano I, Gulati M, Kim Y, Frank AL, Akgün M, Fishwick D, de la Hoz RE, Moitra S. *Occupational lung diseases: from old and novel exposures to effective preventive strategies*. *Lancet Respir Med* 2017; 5(5):445-455.

De Matteis S, Heederik D, Burdorf A, Colosio C, Cullinan P, Henneberger PK, Olsson A, Raynal A, Rooijackers J, Santonen T, Sastre J, Schlünssen V, van Tongeren M, Sigsgaard T; *European Respiratory Society Environment and Health Committee*. *Current and new challenges in occupational lung diseases*. *Eur Respir Rev* 2017;26 (146).

Iedema, P. K. *der Weduwe. Inventarisatie van het aanleren van veilig en gezond werken en goede leefstijl als onderdeel van het vakmanschap in het onderwijs*. MBO Raad, Houten, 2014.

Jonaid BS, Rooyackers J, Stigter E, Portengen L, Krop E, Heederik D. *Predicting occupational asthma and rhinitis in bakery workers referred for clinical evaluation*. *Occup Environ Med* 2017; 74(8):564-572.

KNMG-visiedocument 'Zorg die werkt. Naar een betere arbeidsgerichte medische zorg voor (potentieel) werkenden', KNMG, 2017: <https://www.knmg.nl/advies-richtlijnen/dossiers/arbeidsgerichte-medische-zorg.htm>.

Rooijackers JM, Stigter E, Niederer M, Jong de PA, Aalders B, Geutselaar van A, Heederik D. *Silicosis in Dutch construction workers*. *Eur Respir J* 2016; 48: OA458: [http://erj.ersjournals.com/content/48/suppl\\_60/OA458](http://erj.ersjournals.com/content/48/suppl_60/OA458).





## Samenvatting proefschrift Floor Borlée

# Respiratory health effects of livestock farm emissions in neighbouring residents

**17 mei 2018, Universiteit Utrecht**  
**Promotoren: Prof. dr. ir. D.J. Heederik,**  
**Prof. dr. F.G. Schellevis**

Recente studies ondersteunen de grote bijdrage van de landbouw aan luchtverontreiniging (met name fijnstof), en het mogelijke effect dat landbouwemissies hebben op de volksgezondheid. In Nederland – een klein land met één van de hoogste bevolkingsdichtheden in de wereld en één van de hoogste veehouderij-dichtheden – maken omwonenden zich ongerust over mogelijke gezondheidsrisico's van landbouwemissies. Het doel van dit proefschrift was om associaties te onderzoeken tussen luchtvervuilende stoffen vanuit veehouderijbedrijven en de respiratoire gezondheid van mensen die in de buurt wonen.

Er werd een vragenlijstonderzoek uitgevoerd onder 12.117 patiënten van 21 huisartspraktijken in Oost-Brabant en Noord-Limburg, een dichtbevolkt gebied met de hoogste veedichtheid van Nederland. In totaal hebben 2.494 mensen meegedaan aan een medisch onderzoek dat o.a. bestond uit een longfunctiemeting (pre- en post bronchodilator), afname van serum en een vragenlijst. Blootstelling aan veehouderij was per deelnemer gebaseerd op het huisadres en de locatie van veehouderijen in de buurt.

Het wonen in de buurt van veehouderijen heeft zowel positieve als negatieve effecten op de gezondheid van de luchtwe-

gen. Er is een verband gevonden tussen het wonen nabij veehouderijen en een verlaagde longfunctie. De verminderde longfunctie is gevonden bij mensen met 15 of meer veehouderijen in een straal van een kilometer rondom de woning. Dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt door stoffen die afkomstig zijn van de veehouderij. Daarnaast werd in het hele onderzoeksgebied de longfunctie lager wanneer de concentratie van ammoniak (een gas afkomstig van mest) in de lucht hoog is. Het verband met de dichtheid van veehouderijbedrijven is met name gevonden onder mensen met COPD, terwijl het verband met ammoniak in de hele populatie is gevonden.

Er zijn ook positieve gezondheids-effecten gevonden. Mensen die rondom veehouderijen wonen hebben minder astma, allergieën en COPD. Ook lijkt het wonen in de buurt van veehouderijen te beschermen tegen atopische sensibilisatie. COPD patiënten die in deze omgeving wonen, hebben wél vaker klachten en gebruiken meer medicatie.

De mening van deelnemers over mogelijke gezondheidsrisico's van veehouderijen zou kunnen zorgen voor vertekening van de resultaten (awareness bias), omdat hun bezorgdheid invloed kan hebben op het rapporteren van symptomen. Er is een score ontwikkeld om de houding van deelnemers tegenover de veehouderij in hun omgeving te meten. In het algemeen had de studiepopulatie een positieve houding tegenover veehouderij, met name

deelnemers die meer bekend waren met de veehouderijsector. Awareness bias heeft mogelijk opgetreden aangezien er wél verbanden werden gevonden tussen de houding van deelnemers en zelf-gerapporteerde respiratoire gezondheid, terwijl er geen verband werd gevonden tussen de houding van deelnemers en objectief gemeten respiratoire gezondheid (longfunctie). Toch is er geen aanwijzing gevonden dat het eerder gevonden verband van meer zelf-gerapporteerde longontsteking in de buurt van geitenbedrijven, werd beïnvloed door confounding of effect modificatie door de houding van deelnemers tegenover veehouderij.

Om omwonenden te beschermen tegen mogelijk schadelijke emissies van veehouderijen, moeten de emissies worden verlaagd. Ammoniak draagt bij aan secundair fijnstof (PM2.5) in de atmosfeer en levert een aanzienlijke bijdrage aan fijnstofniveaus in stedelijke gebieden. Het verlagen van veehouderij-emissies zal daarom niet alleen positief bijdragen aan de gezondheid van omwonenden maar ook aan die van mensen buiten deze rurale gebieden.

Het proefschrift is op te vragen via: <https://dSPACE.library.uu.nl/handle/1874/364052> of te downloaden op de pagina 'wetenschap' van de site van de NVALT.





## Samenvatting proefschrift Rosanne Beijers

# Cardiometabole risicomodulatie bij COPD-patiënten met een normaal lichaamsgewicht

**29 juni 2018 Universiteit Maastricht**  
**Promotor: Prof. dr. A.M.W.J. Schols**  
**Co-promotoren: Dr. H.R. Gosker en Dr. B. van den Borst**

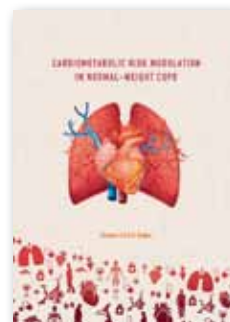
COPD gaat vaak gepaard met andere comorbiditeit zoals hart- en vaatziekten en type II diabetes. Deze cardiometabole aandoeningen dragen significant bij aan de ziektelast en ziektekosten van COPD. Het cardiometabool risico staat centraal in dit proefschrift. Daarbij hebben we ons ten eerste gericht op factoren en patiëntkenmerken die het cardiometabool risico in patiënten met COPD verhogen, en ten tweede op interventies die het cardiometabool risicoprofiel in patiënten met COPD mogelijk gunstig kunnen beïnvloeden. In het eerste deel van het proefschrift beschrijven wij dat hart- en vaatziekten belangrijke risicofactoren zijn voor een ziekenhuisopname bij patiënten met COPD. Daarnaast blijkt uit een systematisch literatuuronderzoek dat het metabool syndroom (een combinatie van hypertriglyceridemie, lage HDL-concentratie, hypertensie, hyperglycemie en abdominale obesitas) vaker voorkomt bij patiënten met COPD dan bij controles. Deze bevindingen bevestigen onze veronderstelling dat de cardiometabole risicogroep binnen COPD beter in kaart gebracht dient te worden en dat strategieën ontwikkeld moeten worden die het risico kunnen verlagen in deze groep.

In het tweede deel van het proefschrift tonen we bij longrevalidatie patiënten aan dat het cardiometabool risico niet alleen verhoogd is bij overgewicht, maar ook bij een normaal lichaamsgewicht wanneer dit gekenmerkt wordt door te veel buikvet in combinatie met te weinig spiermassa. In twee verschillende longrevalidatie-settings (klinisch en poliklinisch) waarin trainingsprogramma's volgens de huidige richtlijnen worden toegepast om de inspanningscapaciteit en kwaliteit van leven te verbeteren, vonden we geen noemenswaardige verbetering van cardiometabole risicofactoren.

Vanuit voedingsperspectief waren we op basis van experimentele onderzoeksbevindingen geïnteresseerd in nitraat en resveratrol als potentiële modulators van het cardiometabool risico bij COPD. In een gerandomiseerde cross-over trial werden echter geen gunstige effecten van nitraat op de bloeddruk en cardiale biomarkers (troponine T, NT-proBNP en creatine kinase) gevonden. Met betrekking tot resveratrol hebben we eerst de huidige literatuur samengevat. Dit toonde dat het aantal humane studies nog zeer beperkt is ten opzichte van de experimentele literatuur. Daarnaast zijn er nog geen studies uitgevoerd bij COPD-patiënten, ondanks mogelijk gunstige multi-orgaan effecten op niet alleen het cardiometabool risico maar ook de spierstofwisseling en de longen. Een eerste 'proof-of-concept'

studie naar de effecten van vier weken resveratrol bij patiënten met COPD hebben wij zelf onlangs afgerond. We verwachten de resultaten hiervan op korte termijn.

Dit proefschrift benadrukt de klinische relevantie van een verhoogd cardiometabool risico in COPD en geeft meer inzicht in de bijdrage van een verstoorde lichaamssamenstelling hierop. Gangbare longrevalidatieprogramma's blijken het cardiometabool risicoprofiel niet te beïnvloeden. Bewustwording en vroegtijdige herkenning van het cardiometabool risico bij COPD, alsook een gezondere leefstijl en eventueel verder gepersonaliseerde trainingsprogramma's kunnen leiden tot een verminderde cardiometabole ziektelast in patiënten met COPD.



U kunt het proefschrift opvragen bij dr. Rosanne Beijers: [r.beijers@maastrichtuniversity.nl](mailto:r.beijers@maastrichtuniversity.nl) of downloaden op de pagina 'wetenschap' van de site van de NVALT.

# Pathologisch Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA) geeft inzicht in kwaliteit moleculaire diagnostiek bij niet-kleincelling longcarcinoom



Interview met Chantal Epskamp-Kuijpers (post-doc afdeling pathologie UMC Utrecht) en Stefan Willems (patholoog UMC Utrecht en bestuurslid PALGA)

In Nederland kennen wij een zeer georganiseerd datasysteem van pathologie uitslagen: Pathologisch Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA). Sinds 1971 registreren Nederlandse pathologen hun uitslagen in PALGA. Waar een landelijk EPD mogelijk nog lang op zich laat wachten, heeft PALGA sinds 1991 al landelijke dekking. Dit betekent dat pathologen voor hun patiënten via dit registratiesysteem inzicht hebben in alle eerdere Nederlandse pathologie uitslagen.

Internationaal is dit een uniek systeem. Enkele andere landen, zoals Canada, doen wel aan regionale datadeling. Om in Nederland nationale gegevensuitwisseling te bereiken zijn alle 48 pathologie laboratoria aangesloten bij PALGA. Naast de waarde van de schaal van registratie, is de kracht van PALGA ook dat data steeds vaker gestructureerd worden vastgelegd via invulvelden in plaats van platte tekst. Deze invulvelden zijn samen met klinische collega's gedefinieerd. Hierdoor zijn verslagen vollediger, items kunnen niet vergeten worden en het is eenvoudig data te extraheren of te koppelen. Dat laatste leent zich dan weer uitstekend voor onderzoek.

## Kwaliteit moleculaire diagnostiek

Chantal Epskamp-Kuijpers, post-doc bij de afdeling pathologie van het UMC Utrecht, maakt voor haar

onderzoek gebruik van gegevens uit PALGA. Zij onderzocht de kwaliteit van moleculaire diagnostiek bij stadium IV NSCLC patiënten in Nederland. Dankzij de landelijke koppeling tussen de IKNL database en PALGA, kon zij alle stadium IV niet-squameuze NSCLC patiënten selecteren van wie pathologie materiaal is afgenomen in de jaren 2013 en 2015. Dit betrof ongeveer 3500 patiënten per jaar. Zij onderzocht bij hoeveel patiënten analyse voor EGFR, en KRAS-mutatie en ALK-herschikking werd verricht zoals de richtlijn vereist.

De resultaten zijn opzienbarend: waar in het ene laboratorium 100% van de EGFR en KRAS wildtype tumoren getest wordt op ALK-herschikking, is dit in andere laboratoria nog geen 35%. De aanwezigheid van een EGFR-mutatie wordt in 40 tot 92% van de gevallen onderzocht. Landelijke gemiddelden zijn 79% voor EGFR-mutatie en ruim 77% voor ALK-herschikking. Opvallend detail is dat dit niet uitsluitend een verschil tussen academische en niet-academische ziekenhuizen betreft, er is zowel tussen de perifere ziekenhuizen als de academische ziekenhuizen onderling een grote spreiding te zien, met in beide groepen centra die uitstekend en minder goed scoren.

## Oorzaken

Wat zijn nu de oorzaken voor het niet verrichten van de moleculaire diagnostiek wat de richtlijn wel adviseert? Voor zover dit nagegaan kon worden, komt dit vaak door te weinig weefsel. Vooral voor de bepaling van de ALK-herschikking is dit belangrijk, omdat de morfologie belangrijk is bij de fluorescentie in situ hybridisatie (FISH). Dit geeft al aan dat het voldoen aan de richtlijn samenhangt met veel factoren. De longarts moet de juiste aanvraag doen, voor zowel interventie radioloog als patholoog, de interventie radioloog moet in staat zijn een voldoende groot stuk weefsel te vergaren en vervolgens moet de patholoog technieken ter beschikking hebben die op een minimale hoeveelheid DNA toepasbaar zijn.

## Verbetering

Hoe kan één en ander verbeterd worden? De resultaten van de kwaliteitsanalyse van moleculaire testing worden rechtstreeks aan de laboratoria teruggekoppeld. Dit leidt hopelijk tot vergroting van de bewustwording op dit terrein.

Omdat een tekort aan weefsel van voldoende kwaliteit de belangrijkste te achterhalen oorzaak blijkt voor het niet verrichten van moleculaire analyse, is het in kaart brengen van de logistiek een belangrijk aandachtspunt: wat gebeurt er met het materiaal van afname tot aan PA-analyse? Er wordt aan de hand van de resultaten van de PALGA-analyse een 'best-practice' dag georganiseerd, waarvoor de twee best presterende academische en vier best presterende niet-academische ziekenhuizen worden uitgenodigd. Hun logistiek en aanpak worden in kaart gebracht en geanalyseerd om te achterhalen waar de kracht van hun kwaliteit in schuilt. Vervolgens is het plan om deze kennis op een bredere 'best practice' dag met de andere laboratoria te delen. Plan is om uiteindelijk ook naar de doorlooptijd van testuitslagen te gaan kijken en de organisatie van centra

met een korte doorlooptijd onder de loep te nemen en als voorbeeld te stellen. Voor de toekomst plannen Stefan en Chantal een follow-up project met data uit 2017. Daarin worden ook bepaling van BRAF-mutaties, EGFR resistente mutaties en ROS herschikking meegenomen.

**Toekomstmuziek**

Het onderzoek kan een aanleiding vormen om te kijken naar andere manieren van testing om de kwaliteit te verbeteren. Er worden continu nieuwe essays ontwikkeld, waarin met minder DNA kwalitatief gelijkwaardige bepalingen verricht kunnen worden. Maar vanwege allerlei lastige factoren in de klinische praktijk, moet ook gezocht worden naar andere methoden. De patiëntvriendelijke liquid biopsies waarin mutatie-analyses verricht worden op circulerend tumor-DNA zijn in dezen zeer veelbelovend.

# Bon Bini op Curaçao!

Op 22 juni landde een delegatie longartsen van het Erasmus MC in Willemstad voor het tweede NASKHO (de Nederlandse Caribische Stichting voor Klinisch Hoger Onderwijs) congres. Het tweedaagse congres werd wederom georganiseerd door Folkert Brijker, longarts en oud-wetenschappelijk secretaris van de NVALT. Het doel: nascholing voor de daar werkzame medisch specialisten en huisartsen. Het thema van deze nascholing was Longziekten, met aandacht voor respiratoire infecties, longoncologie en interstitiële longziekten. De ochtend van de eerste dag bestond uit plenaire sessies, waar wij ons steentje aan bijdroegen, maar waarbij ook lokale sprekers een mooi overzicht gaven over PCP infectie en SLE. Opvallend was de goede interactie tussen het publiek en de sprekers en de prima sfeer onderling. Na de lunch werd het programma voortgezet met workshops, waarbij er in meer detail

op de materie ingegaan kon worden. De tweede dag stond in het teken van vasculaire longaandoeningen, de nieuwe bronchiëctasie richtlijn, nieuwe inzichten in de behandeling van longkanker en ook de palliatieve zorg werd belicht. Een van de lokale huisartsen gaf een indrukwekkende presentatie over hoe de palliatieve zorg door huisartsen op het moment op het eiland verzorgd wordt en hoe deze zou kunnen worden verbeterd.

**Take back to work messages**

"Take home messages" worden in Curaçao "take back to work messages" genoemd. Na afloop werden deze gebundeld en er werd gediscussieerd hoe deze het beste geïmplementeerd kunnen worden in de dagelijkse praktijk om de kwaliteit van zorg te verbeteren. Opvallend was de enorme drive op het eiland naar betere zorg en samenwerking, zowel op Curaçao als met Aruba, Bonaire en Nederland.

## Drukbezocht congres longgeneeskunde

*Door Elt Kruis*  
Het congres over longziekten, voor de tweede keer georganiseerd door de Nederlandse Caribische Stichting voor Klinisch Hoger Onderwijs, trok algemeen werkzame ruim honderd medische professionals, die door middel van lezingen en workshops op de hoogte werden gebracht van de laatste ontwikkelingen in de longgeneeskunde.

Het was een succesvolle dag met een rijk programma van lezingen en workshops. De sprekers van de eerste dag (van links naar rechts): Folkert Brijker, longarts en oud-wetenschappelijk secretaris van de NVALT, en de lokale huisartsen die hun kennis en ervaring met de zorg op Curaçao deelden. Het congres werd georganiseerd door Folkert Brijker, longarts en oud-wetenschappelijk secretaris van de NVALT.



De sprekers van de eerste dag (van links naar rechts): Folkert Brijker, longarts en oud-wetenschappelijk secretaris van de NVALT, en de lokale huisartsen die hun kennis en ervaring met de zorg op Curaçao deelden. Het congres werd georganiseerd door Folkert Brijker, longarts en oud-wetenschappelijk secretaris van de NVALT.

de medische kennis van de sprekers werd gebruikt om de kwaliteit van de zorg op Curaçao te verbeteren. Het congres werd georganiseerd door Folkert Brijker, longarts en oud-wetenschappelijk secretaris van de NVALT.

*Ingezonden krantenknipsel*

Na het verzorgen van de presentaties en workshops werden wij uitgenodigd om het in aanbouw zijnde nieuwe





ziekenhuis te bezoeken. Samen met de transitie-manager en het hoofd van de nieuwbouw kregen wij een uitgebreide rondleiding. De planning is dat het nieuwe ziekenhuis in april

2019 opgeleverd gaat worden. Het ziekenhuis ziet er nu al indrukwekkend uit en zal een enorme verbetering zijn ten opzichte van het huidige ziekenhuis met ook een aantal nieuwe faciliteiten zoals EBUS. De ambitie is dat het ziekenhuis een regionale aantrekkingskracht zal krijgen, waardoor patiënten uit omliggende landen/ eilanden hiernaar verwezen zullen worden.

Het werkbezoek werd afgesloten met een aanwezigheid bij de ochtendoverdracht en het meedraaien op de polikliniek longziekten. Patiënten met op ons gebied lastige casuïstiek

werden op de poli samen met ons en de aanwezige longartsen besproken.

Zo'n werkbezoek vliegt voorbij. We zijn onder de indruk van de bevologenheid en het enthousiasme waarmee Folkert Brijker samen met zijn collega's de longkliniek heeft uitgebouwd. Het nieuwe ziekenhuis biedt enorme kansen voor de regio. Het was voor ons in ieder geval een zeer inspirerende ervaring.

Menno van der Eerden,  
Marlies Wijsenbeek, Jelle Miedema  
en Marthe Paats



Foto: Els Kroon

# Zwemmende longartsen in Groningen

**Dit jaar was op zaterdag 25 augustus 2018 de 5e editie van de Groningen Swim Challenge, een estafette zwemtocht over ruim 33 km tussen het dorp Zoutkamp aan het Lauwersmeer en de stad Groningen. De estafette wordt gezwommen door het kanaal "het Reitdiep". Er wordt met de Swim Challenge geld ingezameld voor het UMCG kanker research fonds. Vorig jaar deed voor het eerst een eigen team van de long afdeling van het UMCG mee: de LONG distance swimmers. Dit jaar hebben we met 3 teams gezwommen! Gedurende de dag wordt er gezwommen in teams van maximaal 6 personen. Tijdens de dag wordt degene van het team die zwemt bijgestaan door een volgboot en verblijft de rest van het team op een zogenaamde moederboot.**

## Historie

In 2015 deed voor het eerst een longarts (Onno Akkerman) mee binnen een team van het UMCG. Dat was de aanleiding om in 2017 een longteam te vormen bestaande uit drie longartsen (Onno Akkerman, Maarten van den Berge en Tji Gan), een post-doc onderzoeker (Alen Faiz) en een promovendus (Orestes Carpaij), met wie we zeer regelmatig zowel in het zwembad als in open water hebben

getraind. De trainingen waren zo leuk en gezellig dat ook collega's buiten de afdeling, met wie we in diverse vormen samenwerken, zich hierbij hebben aangesloten. Zij hebben dit jaar ook meegedaan met de Swim Challenge. De voorbereidende trainingen startten regelmatig vanaf het huis aan de rand van het Paterswoldse meer van een andere collega van de afdeling (Wim van der Bij), waar we nadien gezellig koffie met elkaar dronken. Intussen

hadden we binnen de afdeling collega longarts Rob Douma bereid gevonden dit jaar als coach op te treden, vooral om er voor te zorgen dat de drie teams gedurende de dag bij elkaar in de buurt bleven om gezamenlijk te eindigen in Groningen. De individuele teamleden hebben via allerlei manieren getracht zoveel mogelijk geld in te zamelen en hebben veel steun gekregen. Deze steun was er ook in grote mate vanuit alle geledingen van de longafdeling.

## Uitdaging

De dag van de Swim Challenge 2018 was eenieder dan ook goed getraind. Helaas was juist nu de erg mooie, warme en droge zomer onderbroken door enkele dagen van regen, hagel en een temperatuur van beneden de 20 graden. De temperatuur van het water daalt hierdoor ook snel. De dag zelf begon voor ons om 6u30 in een lokaal visrestaurant met inchecken van de teams, de laatste instructies





van de dag en met de kennismaking met de schippers van de volgboten en de moederboot. Om 7u30 was de daadwerkelijk start van onze drie teams (samen met nog vier andere teams) in de kleine, maar gezellige haven van Zoutkamp, onder op dat moment nog droge weersomstandigheden. Om 5u30 waren de overige teams gestart, die op papier een lagere gemiddelde zwemsnelheid hadden. Het plan was om iedere 20 minuten te wisselen van zwemmer. Een enkeling ging er bij de start om 7u30 erg enthousiast van door om in ieder geval de eerste honderden meters voorop te liggen, maar deze zwemmer merkte al snel dat dit hoge tempo lastig was vol te houden. In het begin van de dag waren de zogenaamde taxiboten tussen de volg- en moederboten nog niet echt up and running. Dit zorgde ervoor dat de zwemmers die reeds hadden gezwommen relatief lang in de volgboot moesten blijven waardoor de kou bij hun toesloeg. Afzien, zeker

## In de moederboot wachtte gelukkig warme thee en koffie

omdat ook de eerste regenbuien en wind hun intrede hadden gedaan. In de moederboot wachtte gelukkig

warme thee en koffie. Onze teams lagen dicht bij elkaar in de buurt nadat alle teamleden een keer hadden gezwommen. Onze coach had dus goede opstellingen voor de teams gemaakt en door zijn intelligente wissels van zwemmers binnen de drie teams bleef dit de rest van de dag ook zo.

### Teamspirit

Aan het begin van de dag bleek één van de teamleden (géén longarts) zich zo ziek te voelen dat hij stopte na één zwembeurt. De gemiddelde snelheid zou mede door hem makkelijker behaald moeten worden. Het slechte weer, het regende geregeld pijpenstelen, maakte het voor de overige zwemmers ook niet makkelijker hun snelheid te behouden. De organisatie had vooraf tijdstippen aangegeven waarop we bij diverse tussenpunten (bruggen, sluisen) moesten zijn om de tijdslimieten die gesteld waren te halen. De eerste tussenstop in Garnwerd haalden we gelukkig en we konden daar meteen doorzwemmen naar de sluisen bij Dorkwerd, waar "het Reitdiep" het "Van Starckenborghkanaal" kruist. Vanaf hier konden we de stad Groningen al zien en leek het einde in zicht. Een hele dag zwemmen in zware weersomstandigheden had echter veel inspanning en energie gevraagd en de aflossingen volgden steeds korter op



elkaar. Door de grachten van Groningen zwommen we de laatste stukken tot het Groninger museum waar we als drie teams op elkaar wachtten om de laatste kilometer als één LONG team te zwemmen. Om herkenbaar te zijn voor alle familie, vrienden en collega's zwommen we dit gedeelte met opblaasbare eenhoorns achter ons aan. Dit werd ook erg gewaardeerd door alle kinderen aan de kant van de grachten. Na de finish rond 19.00 uur konden we ons in heerlijke hottubs opwarmen na een lange en zware dag. We hebben de dag tezamen afgesloten met een heerlijk diner. Het uiteindelijke bedrag dat door alle deelnemers en sponsors was opgehaald was bijna 220.000 euro. Wellicht dat er volgend jaar ook andere longteams mee willen doen?

Onno Akkerman

## Vera Bonta Prijs 2019 voor wetenschappelijk onderzoek naar longkanker

Het bestuur van de Emil Starckenstein Stichting nodigt wetenschappers uit mee te dingen naar de 12<sup>e</sup> Vera Bonta Prijs voor wetenschappelijk onderzoek naar longkanker.

De tweejaarlijkse prijs is ingesteld ter stimulering van onderzoek op dit gebied en bestaat uit een bedrag van €6000,-, een oorkonde en een legpenning. De prijs zal worden uitgereikt tijdens het 20<sup>e</sup> Nationale Longkankersymposium in Amsterdam op 18 januari 2019 aan een jonge Nederlandse of Belgische wetenschapper, die zich heeft onderscheiden door fundamenteel,

klinisch of epidemiologisch onderzoek. De firma Lilly Oncology is bereid gevonden om de prijsuitreiking met een grant te ondersteunen.

De beoordelingscommissie voor de toekenning van de prijs wordt gevormd door: prof.dr. P. Baas, longarts; prof.dr. J.P. van Meerbeeck, longarts; prof.dr. E.G.E. de Vries, medisch oncoloog en dr. J.S. van der Zee, longarts.

Degenen die voor de prijs in aanmerking wensen te komen, worden verzocht vóór 15 oktober

2018 een beschrijving van het onderzoek en een curriculum vitae, evenals een toelichting over het wetenschappelijk werk door een referent, in vijfvoud te sturen naar de voorzitter van het bestuur van de Stichting. dr. J.H. Schouwink, longarts, Afdeling Longziekten, Medisch Spectrum Twente, Koningsplein 1, 7512 KZ, Enschede.

Met name zij die een dissertatie op het gebied van Longkanker hebben geschreven tussen 1 oktober 2016 en 1 oktober 2018 komen voor de prijs in aanmerking.



## Oproep tot het indienen van proefschrift voor NRS Swierenga Thesis Award 2019

### Doel van de prijs

De NRS Swierenga Scriptieprijs wordt ondersteund door de professor dr. Jaap Swierenga Foundation. De Swierenga Foundation sponsort de NRS voor deze award met als doel om de aandacht vestigen op wetenschappelijk onderzoek van hoge kwaliteit dat bijdraagt aan het begrip of de behandeling van longziekten in de ruimste zin.

De prijs wordt uitgereikt aan de kandidaat die het meest verdienstelijk onderzoek heeft verricht in respiratoire wetenschap zich uitend in een proefschrift. De prijs gaat vergezeld van een certificaat en een prijs van €4.500,-.

### Procedure

Kandidaten die de promotie van hun doctoraat op een respiratoir onderwerp aan een Nederlandse universiteit in de periode van 1 oktober 2017 tot 1 oktober 2018 met goed gevolg hebben afgelegd kunnen zich aanmelden.

### Dit geldt voor alle onderzoekers die onderzoek hebben gedaan op gebied van de longen en longziekten!

Elke hoogleraar kan één of meerdere kandidaten voordragen per inzendingronde. De desbetreffende promotor dient

een aanbevelingsbrief te schrijven aan de voorzitter van de beoordelingscommissie, vergezeld met 5 exemplaren van de genomineerde proefschrift. De documenten moeten vóór 14 oktober 2018 bij het secretariaat van het NRS worden ingediend. De prijswinnaar wordt in april 2019 bekendgemaakt tijdens de 'Week van de Longen 2019' en tijdens deze vergadering gepresenteerd aan de winnaar.

Mede namens de andere leden van de beoordelingscommissie,

Dr. W.G. Boersma, voorzitter

### Adres voor verzending:

Secretariaat NRS  
Universitair Medisch Centrum Maastricht  
Secretariaat Longziekten, tevens secretariaat NRS  
Postbus 5800  
6202 AZ Maastricht

Telefoon: +31(0)43 388 1327



## Kandidaat-leden



Arnil Doebar  
AIOS Longziekten  
Universitair Medisch Centrum  
Groningen



Hjalmar de Graaff  
AIOS Longziekten  
OLVG Amsterdam



Myrthe Hartgers  
Arts i.o. maatschappij en  
gezondheid  
GGD Amsterdam



Zahra Jaderi  
AIOS Longziekten  
Amphia Ziekenhuis Breda



Roos Joosten  
AIOS Longziekten  
Canisius-Wilhelmina  
Ziekenhuis Nijmegen



Aryan Klinkert  
AIOS Longziekten  
Jeroen Bosch Ziekenhuis  
's-Hertogenbosch



Daniël Korevaar  
AIOS Longziekten  
Amsterdam UMC (AMC)  
Amsterdam



Klariene Mulder  
AIOS Longziekten  
HagaZiekenhuis  
's-Gravenhage



Alexandra Persoon  
AIOS Longziekten  
Universitair Medisch Centrum  
Utrecht



Marjolein Schimmel  
AIOS Longziekten  
Rijnstate Arnhem



Paul Schoonbeek  
AIOS Longziekten  
Jeroen Bosch Ziekenhuis  
's-Hertogenbosch



Ruud Segers  
Longarts/Intensivist  
Amsterdam UMC (AMC)  
Amsterdam



Lian Smulders  
AIOS Longziekten  
Zuyderland Medisch Centrum  
Heerlen



Onno Spruijt  
AIOS Longziekten  
Amsterdam UMC (VUMC)  
Amsterdam



Yasemin Türk  
AIOS Longziekten  
Franciscus Gasthuis Rotterdam



Emily van 't Wout  
AIOS Longziekten  
Leids Universitair Medisch  
Centrum Leiden

## Nieuw benoemde longartsen



Jacqueline Aerts  
opgeleid in  
Jeroen Bosch Ziekenhuis  
's-Hertogenbosch



Arnoud Aldenkamp  
opgeleid in  
Catharina Ziekenhuis Eindhoven



Wud Al-Kailany  
opgeleid in  
Universitair Medisch Centrum  
Groningen



Susan Kelder-Huttenhuis  
opgeleid in  
Medisch Spectrum Twente  
Enschede



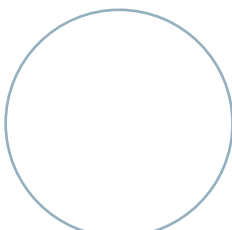
Sylvia van der Kreeft  
opgeleid in  
OLVG Amsterdam



Agata Makowska  
opgeleid in  
Amsterdam UMC (AMC)  
Amsterdam



Arthur Mulders  
opgeleid in  
Radboud Universitair Medisch  
Centrum Nijmegen



Leonard Seghers  
opgeleid in  
Erasmus MC Rotterdam



Gea Slingerland-Helfrich  
opgeleid in  
Medisch Centrum Leeuwarden



Margriet Stellingwerf  
opgeleid in  
Universitair Medisch Centrum Utrecht



Jorn Vos  
opgeleid in  
Noordwestziekenhuizengroep  
Alkmaar

Wijzigingen in uw persoonlijke gegevens kunt u doorgeven op uw persoonlijke pagina op de website. Overige wijzigingen zoals bv het einde van uw opleiding of het omzetten van uw lidmaatschap in een senior-lidmaatschap kunt u mailen naar [secretariaat@nvalt.nl](mailto:secretariaat@nvalt.nl).

## Nieuwe senior leden



Henk Hoogsteden  
Erasmus MC Rotterdam



Ron Block  
ZorgSaam Zeeuws-Vlaanderen



### In Memoriam Chris van der Grinten

Met grote verslagenheid hebben wij op vrijdag 3 augustus afscheid genomen van onze erg gewaardeerde collega, Chris van der Grinten. Een dramatisch ongeval tijdens zijn vakantie in Noorwegen werd Chris fataal. Chris was als klinisch fysisch verbonden aan het longfunctielaboratorium bij de afdeling longziekten MUMC. Daarnaast was hij een bevoegde universitair docent verbonden aan de Faculty of Health, Medicine and Life sciences van dezelfde instelling. Chris is 59 jaar geworden.

We verliezen een zeer gewaardeerde collega en we denken allen met grote waardering terug aan zijn inzet, bevoegdenheid en betrokkenheid met betrekking tot gezondheidszorg, onderzoek en onderwijs. De klinische fysiologie van de ademhaling lag hem nauw aan het hart. Na zijn promotieonderzoek m.b.t. ademregulatie, ging zijn aandacht meer uit naar de pathofysiologie van respiratoire aandoeningen en was hij actief betrokken bij activiteiten van ERS en NVALT. Chris heeft een erg gewaardeerde bijdrage geleverd aan de opleiding van longartsen, maar was zeker ook ontzettend belangrijk voor de opleiding tot longfunctie-analist, waarvoor hij in het MUMC met grote betrokkenheid de functie als opleider invulde.

Chris laat een grote leegte na, niet alleen als fysioloog, maar zeker ook als persoon. Onze gedachten en medeleven gaan uit naar zijn gezin en iedereen die hem dierbaar was.

Prof. dr. E.F.M. Wouters

## Enkele belangrijke data

### 2018

- New insights into pulmonary infectious diseases, Rotterdam 4 oktober
- Huisarts of somnoloog? Doorn 5 oktober
-  Hermesexamen, Utrecht 6 oktober
- ACCP/CHEST, San Antonio, Texas (US) 6 t/m 10 oktober
- LUNG, Amsterdam 18 oktober
- ESMO, München (DE) 19 t/m 23 oktober
- Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Den Haag 24 t/m 27 oktober
- Bomen over COPD, Wolfheze 7 t/m 9 november
-  Bronkhorst Colloquium, Veldhoven 22 t/m 24 november

### 2019

- Slaapcursus der Lage Landen deel 1 voor Artsen, Antwerpen (BE) 10 t/m 12 januari
- Cursus Thoracoscopie, VUmc, Amsterdam 23 januari
-  Bronkhorst Blankenberge (BE) 7 t/m 9 februari
- TB Clinicians Course, Kaapstad (ZA) 11 t/m 13 februari
- Week van de Longen 8 t/m 11 april
- Sleep & breathing Marseille (FR) 11 t/m 13 april
- ATS, Annual Conference 2019 Dallas, Texas (USA) 17 t/m 22 mei
- ASCO, Annual meeting, Chicago (USA) 31 mei t/m 4 juni
- WCLC, Barcelona (ES) 7 t/m 10 september
- World Sleep meeting, Vancouver (CA) 20 t/m 25 september
- ERS, Annual Congress, Madrid (ES) 28 september t/m 2 oktober
- Chest, New Orleans, (USA) 19 t/m 23 oktober
- Bronkhorst Veldhoven 21 t/m 23 november

Alle geaccrediteerde nascholingen vindt op de congresagenda van PE-online.  
<https://www.pe-online.org/public/index.aspx?pid=73>