

PulmoScript

Jaargang 33 ♦ juni 2022 ♦ 2

- ◆ LEXCES
- ◆ COVID-19 projecten
- ◆ Complicatieregistratie



Inhoud

| | |
|---|----|
| Voorwoord | 5 |
| Bestuur | |
| Van de voorzitter | 6 |
| Van de secretaris | 8 |
| Samenvatting ALV 12 april | 9 |
| Commissies en secties | |
| AIOS bestuur | 11 |
| Complicatieregistratie | 12 |
| Verslag Longartsenweek | 15 |
| Commissie BOM: Entrectinib | 16 |
| Larotrectinib | 19 |
| Lorlatinib | 22 |
| Rubrieken | |
| Opleiding in de kijker: MUMC | 25 |
| Jonge klare in de kijker: Juliette Degens | 26 |
| Nascholing | |
| Detection and treatment of pulmonary vascular disease | 28 |
| Tuberculosis in Suriname | 29 |
| Right ventricular failure in PAH | 30 |
| Nieuwe behandeldoelen voor PAH en rechter ventrikel falen | 31 |
| Multidisciplinaire behandeling van klinische studies | 34 |
| En verder: | |
| COVID-19 projecten | 36 |
| Van de tabakstafel | 41 |
| Expertise Centrum Stoffengerelateerde Beroepsziekten | 42 |
| ZonMW project | 47 |
| Winter ILD Davos | 48 |
| Nascholing longfysiologie in de klinische praktijk | 51 |
| Congresagenda | 39 |
| Personalia | 40 |



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:

Peter Kunst
Lisette Kunz
Wilma Vlug

Coverfoto:
Hans-Jurgen Mager

Uiterste datum voor insturen kopij

nr. 3, 10 augustus 2022

PulmoScript verschijnt eenmaal per kwartaal in een oplage van 1400 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.

Concept en vormgeving

Stijl C, Lelystad
www.stijlc.nl

Drukwerk

Drukkerij Boonen, Hamont
www.drukkerijboonen.be

Verzending

Vogelaar, IJsselstein

ISSN 0925-4749



Voorwoord

Het leven kent veel facetten. Sommigen halen de zin van het leven uit het leven, anderen hebben andere prioriteiten. Echter, soms gebeurt er iets waardoor je toch weer even recht gezet wordt. Iets wat dichtbij komt maar waarbij duidelijk is hoe en wat belangrijk is en wordt. Sommige mensen reageren dan met negativisme, anderen weer anders. Nu hebben we er in Nederland toch wel een handje van om te klagen en natuurlijk is er ook wel wat om over te klagen; de oorlog in de Oekraïne, de houding van Poetin, landen die wel stelling nemen, maar als puntje bij paaltje komt dan toch weer niet, de elfde plaats van S10 op het Songfestival, de hoge zorgkosten o.a. doordat we allemaal ouder worden en ga zo maar door.

Maar wat als we alles eens omdraaien? Wat zijn de kansen in deze situatie? Neem de vergrijzing en de stijgende zorgkosten; hierdoor komen innovaties met betrekking tot de digitalisering beter van de grond, subsidiegevers die weer openstaan voor nieuwe initiatieven. Zo kunnen we, ondanks de flow die ons opgelegd wordt, toch in elke dag wel een moment van positief denken oppakken. Of is het de flow die we ons zelf opleggen? Misschien is ook ons werkende leven wel betrekkelijker dan we allemaal denken. Kijk maar naar de terugkerende geschiedenis. Moeten we maar doen wat een ander wil dat we doen? Of is het misschien wel goed om

eens bij jezelf stil te staan en de dingen op te pakken die er werkelijk toe doen, die werkelijk positivisme uitstralen?

Laatst was ik op het symposium zorgevaluatie van de FMS. Men had met Bart Tichelaar een 'motivational speaker' uitgenodigd. Samen met een andere longarts heb ik me erover verbaasd hoe mensen meegenomen worden en soms zelfs niet meer nadenken. Gelukkig bleven wij nog met voeten aan grond. Nee, dan kunnen we nog wat leren van Les Brown, een andere 'motivational speaker': "Pak de kansen die er zijn!" zeg hij.

Ik denk dat we na moeten denken over wat we wel en niet gaan doen als longarts. Doen we wat de menigte (overheid, FMS, etc.) van ons vraagt of moeten we zelf de touwtjes in handen nemen? De juiste keuzes maken en dat met positivisme in het achterhoofd.

"In every day, there are 1440 minutes. That means we have 1440 daily opportunities to make a positive impact" Les Brown

Veel leesplezier.

Peter Kunst



Van de voorzitter

Gezondheidszorg betekent zorg voor gezondheid!

Beste collega's,

Het 'coronatijdperk', als we het zo mogen noemen, heeft ons naast veel zorgen en ziekte ook uiteindelijk veel goeds gebracht, zoals eerder op deze plaats betoogd. Zo zijn onze landelijke contacten uitgebreid, de samenwerking aangescherpt, onze vergaderstijlen onder een vergrootglas gelegd, de digitale snelweg verder aangelegd en hebben we een nieuwe 'gezamenlijkheid' ervaren met de gedachte van "wij tegen het coronavirus". Tevens is er veel aandacht geweest voor het roken (lopen rokers extra risico's op een slechte afloop, gaan er door de lockdowns meer mensen roken?), obesitas (met dezelfde vragen), en beweging (minder mogelijkheden voor beweging en sport tijdens een lockdown, positief effect van goede conditie op het beloop bij een Corona infectie?), en zo kan ik nog wel even doorgaan. Ook de mentale weerbaarheid van ouderen zowel als van jongeren kwam vaak in beeld vanwege de invloed van thuiszitten en lockdowns op de mentale gesteldheid. Persoonlijk ben ik blij dat mijn dochter in het afgelopen jaar geneeskunde is gaan studeren en niet in het jaar daarvoor, want dan had ze al haar medestudenten waarschijnlijk nog steeds niet gekend. De tijd lijkt dan ook rijp om als samenleving extra aandacht te gaan besteden aan preventie en leefstijl en alles wat daarmee samenhangt, mede gezien het feit dat in het visiedocument van 'Medisch Specialist 2025' het item 'betrokken bij gezondheid en gedrag' al genoemd staat als belangrijke pijler voor de medisch specialist. Ook is er daadwerkelijk een kentering waarneembaar binnen de gezondheidszorg waarbij het behandelen van ziekten

gedeeltelijk en geleidelijk plaats moeten maken voor het bevorderen van gezondheid. Immers, een gezond lichaam en dito geest dragen bij aan gezondheidswinst zonder daarbij direct het accent te willen leggen op vermindering van zorgkosten, die zoals bekend voor de medisch specialistische zorg rond de 25 miljard per jaar liggen. Immers, zoals al eerder betoogd door Marcel Levi, de goedkoopste patiënt is een overleden patiënt en daarom moet niet altijd door de politiek worden geschermd met de aanname dat het langer in leven houden van mensen tot hogere zorgkosten leidt, een aanname die niet altijd juist is maar tevens voorbij gaat aan het begrip kwaliteit van leven, ofwel winst aan gezonde levensjaren. En er valt ook veel te winnen, zeker bij landgenoten met een lage sociaal economische status (SES). De gezondheidsverschillen en verschillen in levensverwachting tussen personen met een lage versus een hoge SES zijn in de afgelopen jaren immers alleen maar groter geworden. Hoe het ook zij, wij hebben als NVALT bestuur gemeend dat ook wij een visie zullen moeten ontwikkelen op preventie en leefstijl en het aanpakken van de gezondheidskloof, waarbij dit geen pleidooi is voor het uitvoerig bespreken van deze onderwerpen met elke patiënt die de spreekkamer binnen komt. Wel lijkt het goed dat de aandacht voor het onderwerp wordt verhoogd en de mogelijkheden voor registratie en interventies in het ziekenhuis verder worden ontwikkeld. Zo zijn er in diverse ziekenhuizen inmiddels naast rookstoppoli's ook obesitaspoli's, voedingspoli's en bewegingspoli's. Gewapend met bovenstaande gedachten hebben we gemeend er goed aan te doen om een coalitie van diverse voorzitters van



wetenschappelijke verenigingen te vormen die de handen ineen slaan, gezamenlijke initiatieven ontplooiën, dwarsverbanden met andere organisaties leggen, afspraken maken met het Zorginstituut en de Zorgverzekeraars, en het gesprek met het ministerie van VWS aangaan omtrent nadere en aanhoudende samenwerking. In het Preventieakkoord van 2018 staat namelijk, hoe uitgebreid het document ook is, vrijwel geen enkele maal het woord medisch specialist of FMS genoemd. Vanuit de NVALT kunnen we, bij de gedachte aan de coalitievorming, zaken zoals de rookvrije generatie (Wanda kan het immers niet alleen...), luchtvervuiling, beroeps gebonden longaanhoudingen en omgevingsfactoren zoals slechte woonomstandigheden met schimmelvorming in de huizen naar ons toe trekken.

Recent hebben we een zeer onderhoudend gesprek met de nieuwe staatssecretaris van VWS Maarten van Ooijen gevoerd met als uitgangspunt dat we elkaar ten eerste kunnen helpen bij het streven naar een rookvrije en, algemeen gezegd, gezonde(re) generatie in 2040. Deze gedachtegang werd door de staatssecretaris toegejuicht waarbij we als specialisten, naast het verlangen van de medewerking van de staatssecretaris met betrekking tot regelgeving, wetgeving, landelijke campagnes en het doorvoeren van maatschappelijke maatregelen, ook daadwerkelijk iets komen brengen, namelijk een blik in de praktijk met aanleveren van gegevens en cijfers, het opzetten van de diverse genoemde poli's en het functioneren als klankbordgroep voor de staatssecretaris waarbij we tevens actief ideeën voor interventies in de ziekenhuizen, wijken of het

gehele land kunnen aanleveren. Afgesproken is dat we, samen met voorlopig zeven andere wetenschappelijke verenigingen waaronder de internisten, cardiologen, kinderartsen en sportartsen, de samenwerking concreet zullen gaan vormgeven. Het win-win gevoel aan de kant van de FMS zit er ook in dat de specialisten door de discussies over loondienst versus vrij beroep en over gepaste versus onzinnige zorg niet altijd in een positief daglicht zijn gezet door onder andere het Zorginstituut en de NZa. Met de focus op gezondheid en preventie laten we gezamenlijk zien dat we gezondheidszorg inderdaad niet alleen beschouwen als het zo goed mogelijk beter maken van de zieke medemens. Ook wordt gevoeld dat we als voorzitters er verstandig aan doen plaats te nemen aan diverse politieke tafels om op die manier mee te praten en onze invloed te doen gelden.

Onze recente acties hebben niet alleen veel lof opgeleverd vanuit het ministerie en FMS bestuur, maar ook vanuit organisaties zoals het Trimbos instituut en de verslavingszorg. Daarnaast moet de samenwerking met partijen zoals het Longfonds en de LAN tot mooie initiatieven leiden die de longartsenvereniging in hoog aanzien brengen en houden!

Ik wens jullie allen weer veel leesplezier met deze wederom fraai vormgegeven PulmoScript!

Leon van den Toorn



Van de secretaris

Vreemde vogels

De papegaaiduiker is een vreemde en vooral kleurrijke vogel. Met hun grote, felgekleurde snavel lijken foto's van papegaaiduikers wel gefotoshopt en niet voor niets worden ze ook 'clownsvogels' genoemd. Ook het bewegen lijkt op dat van een clown; als je ze ziet starten met vliegen begrijp je waarom de KLM voor een zwaan heeft gekozen in de reclame en niet voor een papegaaiduiker. De papegaaiduiker kan goed duiken (tot wel 60 m diep!) waarbij ze hun vleugels als propellers gebruiken. Voor vliegen zijn de vleugels eigenlijk te kort en ze moeten enorm flapperen en over het water rennen om omhoog te komen. Liever springen ze van een klif. Toch zijn het geen langzame vliegers, ze halen een snelheid van 85 km per uur waarbij ze ongeveer 400 keer per minuut met hun vleugels slaan. Papegaaiduikers leven 's winters op zee, in het voorjaar trekken ze naar de kust om te broeden in kleine nestholten. Dan komen de paren elkaar weer tegen na een eenzame winter op zee. Het jong wordt gevoed met visjes waarbij de grote snavel gebruikt kan worden om een groot aantal visjes tegelijk vast te houden. In augustus laten de ouders het kind in de steek. Dat kind wordt dan erg hongerig en gaat uiteindelijk buiten een kijkje nemen richting de zee. De papegaaiduikers broeden in kolonies die te vinden zijn in (o.a.) Schotland, IJsland, Noorwegen en Ierland (Skellig Island). De kolonies bestaan vaak uit honderden, soms zelfs duizenden, vogels dicht bij elkaar.

Over dicht bij elkaar gesproken: in april was het na twee jaar Corona-maatregelen even wennen om tijdens de Longartsenweek weer dicht bij elkaar te zitten en te staan, zonder mond-

kapje en zonder 'corona-afstand'. Maar het wende snel en een kleine enquête onder de deelnemers aan de Longartsenweek leerde dat slechts 2 collega's COVID-19 hebben opgelopen in de 10 dagen na de Longdagen en 4 collega's griepachtige klachten. Dus dat viel gelukkig reuze mee. Corona-maatregelen konden dan weliswaar achterwege gelaten worden maar COVID kwam wel aan bod met enkele goede sprekers. Marjolein van Egmond (Amsterdam UMC) toonde een fraaie grafiek waarin de COVID-opnamen in de ziekenhuizen, de maatregelen vanuit de overheid en de vaccinaties samenkwamen en op de vraag wat we kunnen verwachten in het najaar was het antwoord duidelijk: dat blijft koffiedik kijken. Natuurlijk hopen we met z'n allen dat er geen SARS-CoV-2-variant gaat opduiken die EN besmettelijker EN ziekmakender is dan de huidige Omicron-varianten, maar we zullen het pas in het najaar of in de komende winter(s) gaan zien. Voor nu is in ieder geval de westerse wereld (vrijwel) vrij van Coronamaatregelen – een heel andere strategie dan gehanteerd wordt in China, waar de miljoenenstad Shanghai pas nu (halverwege mei) langzaam uit een strenge lockdown van 2 maanden komt. Voorlopig maakt fraai voorjaarsweer dat de COVID-19 cijfers in Europa laag blijven en ook de late griepgolf is nu gelukkig aan het afnemen. De zomervakanties staan weer voor de deur en deze zomer zal het v.w.b. coronamaatregelen vast makkelijker zijn om op pad te gaan, dan de afgelopen 2 jaren. Wellicht gaat u op zoek naar vreemde, kleurrijke vogels. Ik wens u in ieder geval fijne zomermaanden.

Hans Jurgen Mager



Samenvatting verslag Algemene ledenvergadering – NVALT

1. Opening

Voorzitter van den Toorn heet alle aanwezige leden welkom.

2. Notulen vergadering september 2022

Inhoudelijk en tekstueel zijn er geen opmerkingen. De notulen worden daarmee vastgesteld.

3. Mededelingen bestuur

- Er is veel samenwerking met de Federatie Medisch Specialisten, onder andere:
 - Spoedeisende hulp; er is op FMS-niveau veel activiteit rondom de opleiding van SEH-arts. De NVALT heeft haar zorgen geuit. Wanneer zij zelfstandig specialist worden, heeft dit voor verschillende disciplines gevolgen. Wordt vervolgd;
 - NVALT is betrokken bij passende zorg, dure medicatie en wisselingen, vrij beroep of vast dienstverband en concept regeerakkoord. De NVALT is op FMS-niveau actief.
- Binnen de zorg is er steeds meer te doen rondom Preventie en gezond gedrag. Ook voor de longgeneeskunde en patiënten een belangrijk thema. Tijdens de voorzittersdagen van de FMS is er een coalitie van een aantal WV'en gevormd die gezamenlijk dit thema vorm willen gaan geven. Er is een afspraak met de staatssecretaris georganiseerd. Wordt vervolgd.
- Helaas neemt de NVALT afscheid van twee bestuursleden, namelijk Monique Reijers met de portefeuille Opleiding en George Nossent met de portefeuille Kwaliteit.
- De statuten zijn gewijzigd. Per 1 juli 2021 moeten verenigingen voldoen aan de Wet Bestuur & toezicht rechtspersonen. De aanpassingen worden door de aanwezige leden akkoord bevonden.
- De NVALT-structuur en samenwerking tussen beleidscommissies, commissies en secties wordt toegelicht. Belangrijk is te benoemen dat commissies bestuurlijk onder een beleidscommissie vallen en dat afstemming binnen deze lijn van belang is.
- De NVALT gaat samenwerken met Medische Scholing. Dit is een platform met een uitgebreide congresagenda, mogelijkheden voor hybride vergaderingen (inclusief stemmodule ten behoeve van ondersteuning ALV's), podcastst en webinars. Er wordt in eerste instantie voor een jaar samengewerkt en vervolgens geëvalueerd.

4. Jaarrekening en begroting

Maarten van Bijsterveldt van de Jong Accountants, licht de meegezonden jaarrekening toe:

- Ondanks een negatieve begroting, sluit de NVALT 2021



- positief af. Dit komt door een stijging van de omzet en een daling van de kosten van beheer en administratie;
- Er is een goed te noemen verenigingskapitaal met een goede liquide positie. De kascommissie heeft een positief advies afgegeven met de aanbeveling te starten met financieel management;
- Voor 2022 is een negatieve begroting opgesteld. Er worden investeringen in het ICT-systeem gedaan om efficiënt te kunnen administreren en worden nieuwe medewerkers aangetrokken;
- Het bestuur is voornemens de contributie vanaf 2023 te gaan herzien en komt tijdens de najaarsvergadering van 2022 met een voorstel.

5. Mededelingen Beroepsbelangen

- Loopbaanmonitor is door vele AIOS en specialisten ingevuld om inzicht te krijgen over loopbaan, plezier etc. in juni zijn de resultaten beschikbaar;
- Er wordt een doorbraak in 2023 verwacht voor expertise consult en consultatie expert medisch specialist;
- Doorbraak bekostiging telemonitoring: één prestatie telemonitoring met 1 tarief;
- Er zijn veel ontwikkelingen rondom gedwongen dienstverband. Er is een manifest geschreven richting de overheid. Dit manifest wordt gesteund door alle MSB's;

6. Mededelingen Opleiding

- Vanwege de zwaarte van het pakket van de commissie Opleiding is er een splitsing aangebracht. Hierbij is

het voorzitterschap van het concilium losgekoppeld van het voorzitterschap van de beleidscommissie Opleiding. Het concilium heeft tevens een nieuwe voorzitter en secretaris: dit zijn Joost van den Aardweg en Tessa Nizet;

- NZa onderzoekt de kostprijs van de opleidingen met als doel uitlegbare bedragen in 2024. Een moeilijk proces. De NVALT is betrokken en kritisch op wat meegewogen moet worden;
- Verder wordt er weer volop georganiseerd: voortgangstoets, Longartsenweek, Bronkhorst en de CCO waarbij de achterstand volop wordt ingelopen.

7. Mededelingen Kwaliteit

- De kennisagenda is in ontwikkeling. Opgeroepen wordt om hiaten aan te leveren;
- Er zijn vele richtlijnen in ontwikkeling. Wordt vervolgd!
- Het project Complicatieregistratie loopt goed. Een pilot is gestart en in 2022 wordt het in een aantal EPD's uitgerold;
- De NVALT is betrokken bij het traject Verantwoord wisselen medicatie en wel voor inhalatiemedicatie. Doel is gezamenlijke verantwoordelijkheid te bereiken, verassingen bij de patiënten te voorkomen en meer doelmatigheid.

8. Mededelingen Wetenschap & Innovatie

- De NVALT is samen met de Stichting NVALT-studies bezig om de organisatorische verandering vorm te geven. Het idee is om behalve onderzoek naar longoncologie ook andere thema's te gaan onderzoeken en de samenwerking te versterken;
- Het Dutch Lung Congress op 13 en 14 juni is een congres georganiseerd door de NRS, Longfonds en de NVALT. Er ligt een mooi klinische programma en opgeroepen wordt te komen;
- Innovatiecommissie is in samenwerking met de sectie COPD bezig om te komen tot een kwaliteitskader voor telemonitoring bij COPD. Wordt snel vervolgd.

9. Longarts van de toekomst

Na de ALV van september is een werkgroep geformeerd die zich bezig houdt met de visie 'Longarts van de toekomst'. Een brede werkgroep met longartsen, AIOS, jonge klaren en physician assistants. Er zijn een aantal thema's geformuleerd en er is een inventarisatie onder de leden uitgevoerd om te peilen hoe men denkt over de thema's. De resultaten hiervan worden gepresenteerd. Gevraagd wordt of meegenomen wordt welke vaardigheden de

longarts van de toekomst nodig heeft? Een belangrijk punt, zo wordt het voeren van een praktijk als medisch specialist genoemd maar ook digitale en computergestuurde zorg. Opgemerkt wordt dat er voldoende aandacht moet zijn voor integrale zorg en samenwerking. Preventie is een belangrijk onderwerp, de rol voor de medisch specialist is een punt van aandacht. Tot slot wordt opgemerkt dat er Europese regels gelden voor specialisatie en opleiding, het is belangrijk hier een idee over te vormen. De input wordt meegenomen en de werkgroep bespreekt de eerste versie van de visie tijdens de visionaire dag met het NVALT-bestuur. De werkgroep streeft ernaar tijdens de najaarsvergadering de visie te kunnen presenteren.

10. Samenwerking farmaceutische industrie

Naar aanleiding van een aantal bijeenkomsten met farmaceutische bedrijven is er een code voor samenwerking opgesteld. De code streeft naar multisponsoring i.p.v. monosponsoring en transparantie.

11. Diversiteit binnen de NVALT

Tijdens de vorige ALV is opgemerkt dat vele (internationale) commissies bestaan uit personen dezelfde sekse, etniciteit en leeftijd: op dat vlak is er weinig diversiteit. Het is van belang dat men zich hiervan bewust is en daartoe is er een statement geformuleerd. Diversiteit en inclusie bij (buitenlandse) congressen, commissies en het wetenschappelijk veld en binnen de NVALT is eerlijk, logisch en noodzakelijk. De NVALT gaat de komende periode het statement invulling geven en monitoren.

12. Verkiezingen en benoemingen

Beleidscommissie Kwaliteit, Wouter de Jong is benoemd tot voorzitter en treedt toe tot het NVALT-bestuur. Beleidscommissie Opleiding, Wouter van Geffen is benoemd tot voorzitter treedt toe tot het NVALT-bestuur. Commissie Richtlijnen, Joyce Dits is benoemd tot voorzitter. Concilium, voorzitter, Joost van den Aardweg, secretaris, Tessa Nizet
Afgetreten vanuit het concilium; Rob Douma, René Schweizer, Viresh Jagesar, Rob Nocker
Commissie Cursorisch Onderwijs, nieuwe leden; Marieke Overbeek, Peter Bonta, Marieke Overbeek, Dirk Jan Slebos
Commissie Visitatie, nieuwe leden; Rob Nocker, Robbert van Heemst

Het uitgebreide verslag van de Algemene Ledenvergadering vindt u op de website:

<https://www.nvalt.nl/vereniging/bestuur/vergaderingen>

Vanuit het AIOS bestuur

Na 2 jaar van grotendeels digitaal vergaderen was er een uniek moment tijdens de Longdagen: ons volledig AIOS bestuur compleet! Dit was tevens de eerste keer dat wij elkaar met z'n allen tegelijk fysiek troffen. Dat moment is vastgelegd op deze prachtige foto en graag wil ik dit moment gebruiken om een ieder aan jullie voor te stellen.



Van links naar rechts, van boven naar beneden beginnen we met Marit van Beuningen – van Wijk (Rijnstate), gevolgd door Laurien Keulers (Medisch Centrum Leeuwarden), Olaf Geerse (Amsterdam UMC, locatie VUMC), Tim Gorgels (Jeroen Bosch Ziekenhuis), Tessa Pletting (HagaZiekenhuis), Talli Naamani (Erasmus MC), Aniek Wilke - Raamsteeboers (Medisch Spectrum Twente) en last, but zeker not least Duco Deenstra (Catharina Ziekenhuis). Met deze groep vertegenwoordigen wij jullie in alle opleidingsgerelateerde organen binnen de NVALT. Zie de AIOS pagina op de website van de NVALT voor een actuele verdeling van de taken.

Voor de COVID-epidemie was de samenstelling van ons AIOS bestuur duidelijk anders, maar een mogelijkheid om afscheid te nemen was er nog niet. Daarom hebben we eind april middels een zeer geslaagd etentje afscheid genomen van onze toppers van de afgelopen jaren. Evelien, Eva, Martijn, Karlijn en Viresh, hartelijk bedankt voor jullie inzet in het AIOS bestuur en tot snel!

Tot zover deze update, bij vragen en/of opmerkingen zijn wij altijd bereikbaar via aios@nvalt.nl



Laurien Keulers
Voorzitter AIOS bestuur

Complicatieregistratie

De werkgroep is aangekomen bij de grande finale van het project 'vernieuwen complicatieregistratie NVALT'. Na de eerdere presentaties (Longdagen 2019 en 2021) en een publicatie (Pulmoscript juni 2021) met de titel 'min x min = plus' en de workshop op de Longdagen 2022 met de titel '1+1=3' is het nu tijd voor de implementatie. Ter opfrissing: het doel van dit project is het leren, verbeteren en bespreekbaar maken van onverwachte uitkomsten met als resultaat kwaliteitsverbetering zonder dat de administratiedruk toeneemt. Omdat de huidige complicatieregistratie ingewikkeld is, is er een flinke vereenvoudiging doorgevoerd. Bovendien worden er handvatten geboden, deels in het EPD, voor ondersteuning van verbetering van de kwaliteit. Uitgeteld is de werkgroep zeker nog niet, maar voor implementatie van de nieuwe registratie heeft ze wél de hulp van de NVALT-leden nodig.

Wat is ook alweer een complicatie?

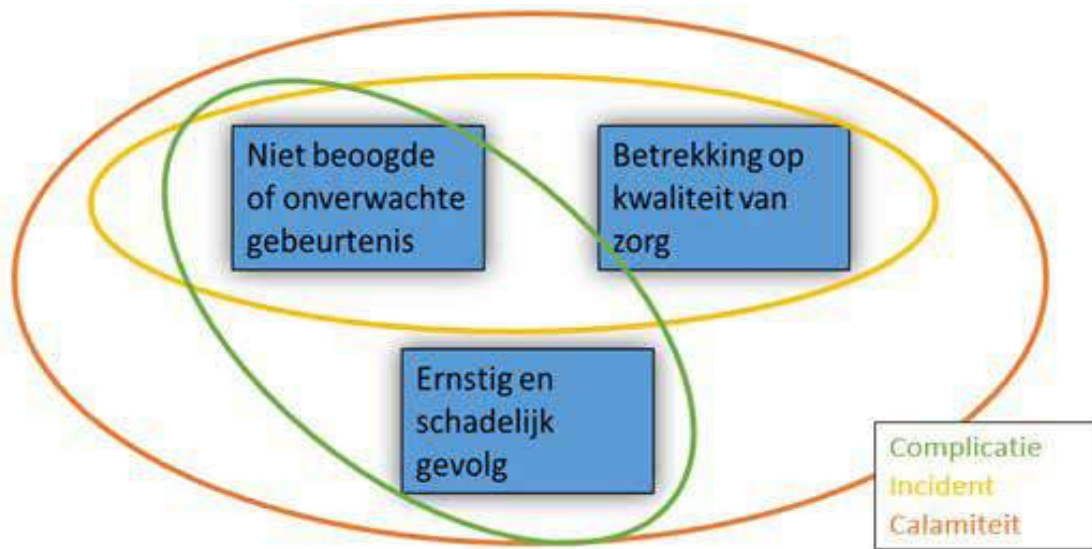
Een complicatie valt onder de groep 'onverwachte gebeurtenissen', net als een incident en een calamiteit. In de dagelijkse praktijk worden deze begrippen vaak door elkaar heen gebruikt. Toch is er binnen definities die de IGJ hanteert een duidelijk verschil. Er zijn 3 elementen: de onverwachte gebeurtenis, de kwaliteit van zorg en de ernst voor de patiënt. Een complicatie is een ongewenste gebeurtenis/uitkomst waarbij de kwaliteit van zorg goed is geweest; procedures zijn volgens de geldende richtlijnen uitgevoerd. De gevolgen voor de patiënt kunnen mild tot zeer ernstig zijn. Zo is een longbloeding na een punctie die lege artis is



uitgevoerd een complicatie. Een incident is een onbedoelde gebeurtenis tijdens een zorgproces waarbij de kwaliteit



Figuur 1: werkgroepleden en betrokken organisaties



Figuur 2: wat is een incident, calamiteit en complicatie?

van zorg niet goed is geweest, bijvoorbeeld een rash bij een bekende antibiotica-allergie. Een calamiteit is een onverwachte gebeurtenis waarbij de kwaliteit van zorg niet goed was én waarbij de gevolgen voor de patiënt ernstig waren. Bijvoorbeeld een longbloeding bij een punctie waarbij de antistolling niet gestaakt was. De verschillen tussen complicatie, incident en calamiteit zijn hieronder schematisch weergegeven. Registratie van onverwachte gebeurtenissen vindt plaats in verschillende systemen. De methode voor een complicatieregistratie wordt bepaald door de beroepsvereniging, terwijl de regels voor de incident- en

calamiteitenregistratie door de IGJ opgesteld worden. Veel ziekenhuizen hebben daardoor wel specifiek beleid voor incidenten en calamiteiten (bijvoorbeeld VIM), maar niet voor complicaties. Terwijl ook van complicaties geleerd kan worden.

Hoe gaat de nieuwe complicatieregistratie eruitzien?

De nieuwe complicatieregistratie is een eenvoudige tool die makkelijk in te vullen is maar goed mogelijke verbetering kan identificeren en ondersteunen (zie figuur 3). Een complicatie kan worden weergegeven als open tekst, zodat beschrijving

| Onverwachte gebeurtenis | Toelichting gebeurtenis | Type gebeurtenis | Complicatie betreft | Type | Bespreken? |
|---|--|---|--|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nee | <ul style="list-style-type: none"> • Open tekst | <ul style="list-style-type: none"> • Calamiteit • Incident • Complicatie | <ul style="list-style-type: none"> • Medicatie • Interventie • Overig | <ul style="list-style-type: none"> • Medicatie: <ul style="list-style-type: none"> • Toedienen • Voorschrijven • (Antistolling) • Overig • Interventie: <ul style="list-style-type: none"> • Bloeding • Pneumothorax • Overig | <ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nee |

Figuur 3: schematische weergaven van de complicatieregistratie

van het gebeurde goed mogelijk is. Er wordt vervolgens aangegeven of er sprake is van een incident, calamiteit of complicatie. Alleen wanneer sprake is van een complicatie, worden aanvullende gegevens ingevuld: medicatie, interventie of overig. Vervolgens is er keuze uit een klein aantal subcategorieën. Tenslotte kan worden aangegeven of de complicatie besproken moet worden op de bespreking.

Een voorwaarde voor de nieuwe registratie is dat deze wordt geïntegreerd in de ziekenhuis EPD's. Voor Hix en Epic is dit inmiddels geregeld, met Nexus worden op dit moment gesprekken gevoerd. Binnen de EPD's is een uitgebreide ondersteuningsmodule voor de complicatiebespreking opgenomen: complicaties kunnen aan een besprekingslijst toegevoegd worden. Na afloop van de complicatiebespreking worden complicaties afgevinkt, danwel vervolgd op een bespreking in de toekomst. Dit maakt een verbetercyclus mogelijk en deze is door de lijst dan ook geborgd.

De volgende stap

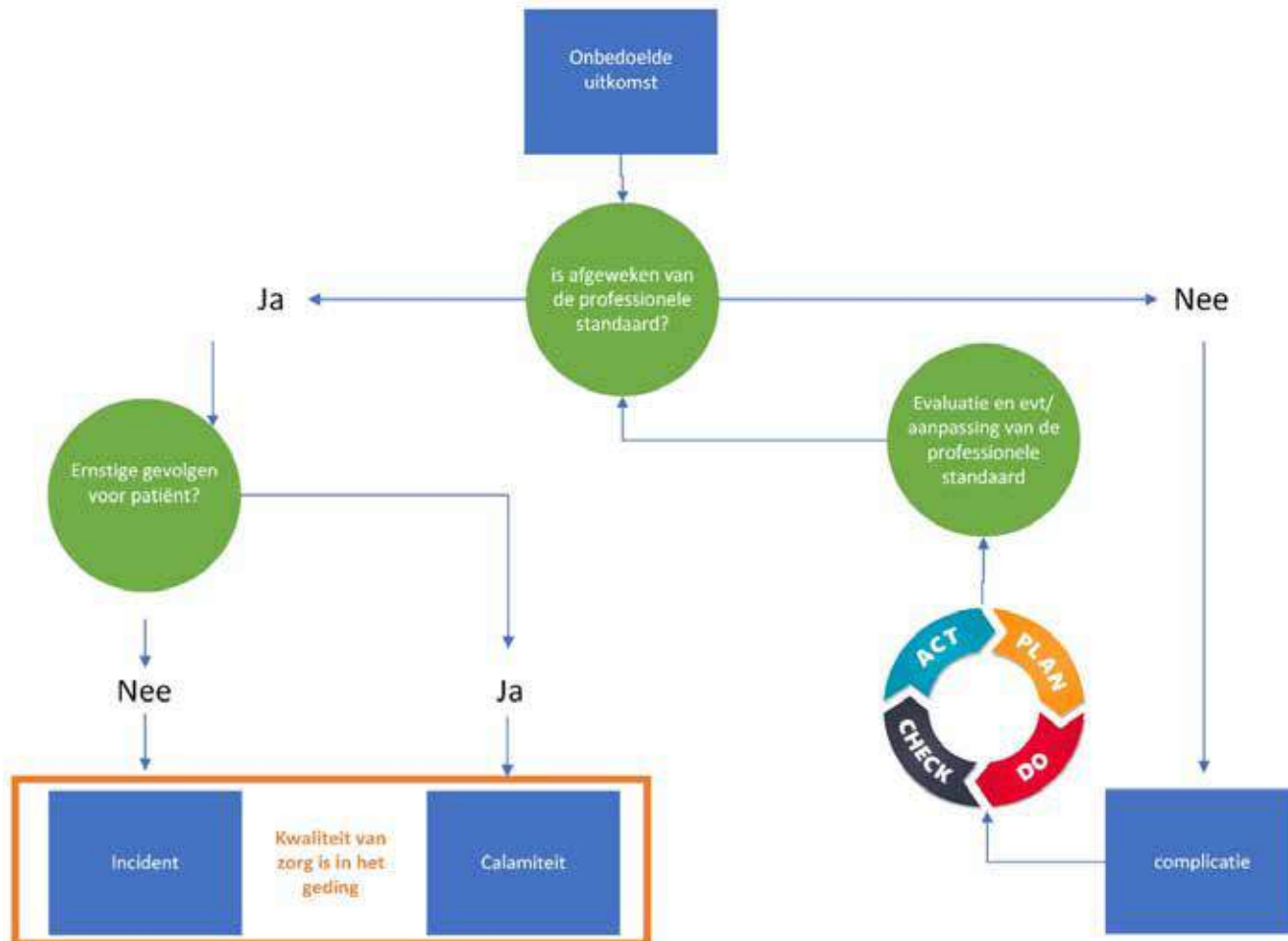
In de volgende stap, zomer 2022, zal de nieuwe registratie geïmplementeerd worden in de EPD's. Het is de bedoeling dat alle vakgroepen gaan starten met zowel de nieuwe complicatieregistratie als met complicatie-evaluatie.

Het NVALT-bureau zal op verschillende punten gaan ondersteunen. Allereerst is van elke vakgroep een aanspreekpunt nodig. Een mail hierover zal op korte termijn aan de vakgroepvertegenwoordiger worden verzonden. Verder komen op de NVALT-site instructiedocumenten voor gebruik van de complicatieregistratie, over het voeren van een complicatiebespreking en met suggesties voor het uitvoeren van een verbetercyclus op basis van de complicatieregistratie. Suggesties, klachten en/of vragen kunt u kwijt via het formulier (d.m.v. een link) op de website.

En dan?

Evaluatie van de nieuwe complicatieregistratie staat gepland voor eind 2022. Indien nodig volgen op basis hiervan nieuwe aanpassingen/verbeteringen. Daarnaast zal gekeken worden met de Commissie Visitatie Longziekten (CVL) hoe complicatiebespreking en -evaluatie in de toekomst kunnen worden ingepast in visitaties. Evaluatie van complicaties is daarmee niet vrijblijvend maar een tool voor kwaliteitsverbetering.

Nicole Verheijen





Longartsenweek 2022: thuiskomen

Wat een heerlijk gevoel kan het zijn, thuiskomen na een lange reis of een drukke dienst. Op meerdere fronten was het ook thuiskomen tijdens de Longartsenweek op dinsdag 12 en woensdag 13 april in de Heerlijkheid van Ermelo. Om te beginnen was het eindelijk weer een fysieke bijeenkomst en werden we verlost van het magere digitale alternatief. Wat was het goed om elkaar weer te zien, de hand te schudden en bij te kletsen over van alles en nog wat. De zaal was afgeladen vol, alsof er nooit COVID was geweest. Maar was dat nou wel verstandig om te doen? Hebben we er geen super spreader event van gemaakt? Nou nee, er zijn slechts twee meldingen geweest van een positieve test en er zijn geen ziekenhuis opnames en geen IC opnames gemeld. Ook thuiskomen was de indeling van het programma. In 2019 was de evaluatie ronduit matig. Slechts 34% was op dat moment positief over het concept 'Week van de Longen' en de bezoekersaantallen daalden een aantal jaar op rij. Die kritiek hebben wij ter harte genomen en we zijn weer terug gekeerd naar de vertrouwde longartsenweek met voornamelijk plenaire sessies en workshops. Onderdelen die goed beoordeeld werden, zoals clinical year in review, de longlezing en thematische symposia hebben wij behouden en dat lijkt zijn vruchten af te werpen. In de evaluatie van deze jaargang oordeelde 95% van de longartsen dat de inhoud van het programma op het gewenste niveau lag en werden alle voordrachten door een meerderheid als interessants of zeer interessant beoordeeld.

Het thema Back to Basics was ook thuiskomen, maar dan

meer thuiskomen in de collegebanken. U kreeg ouderwets les over onderwerpen als ammoniakmetabolisme, farmacokinetiek, histologie van de long en het afweersysteem. Kortom, het was weer vertrouwd, interessant en gezellig. Op naar de Longartsenweek van 2023 dan maar en dat wordt helemaal thuiskomen. Na omzwervingen via Utrecht en Ermelo komt de Longartsenweek weer terug in thuishaven Papendal en kunnen we in dit lustrumjaar meteen ons 115-jarig jubileum vieren!

Maar ja, 'vertrouwd', 'thuiskomen', 'terug naar hoe het was' en 'terug naar waar het was',... begint het dan niet een beetje oubollig en conservatief te worden bij de NVALT? Zijn we dan nog wel vernieuwend bezig? Uiteraard wel! Niet voor niets voelen we ons thuis in een centrum voor topsport. Onze blik gericht op de toekomst, kennis nemen van de laatste wetenschappelijke inzichten en innovaties om zo nog beter te worden in ons prachtige vak. Bovendien zal de toenemende betrokkenheid van de longartsen in opleiding ongetwijfeld voor een blijvende frisse impuls zorgen.

Wij willen alle sprekers, voorzitters en commissieleden hartelijk bedanken voor hun bijdrage aan de Longartsenweek 2022 en uiteraard ook Jolique Honer en Wilma Vlug voor de voortreffelijke organisatie. Graag tot volgende jaar!

*Hans Daniels
Jelle Miedema*

Entrectinib bij het niet-kleincellig longcarcinoom met een ROS1-genfusie

Inleiding

Fusie-eiwitten met een ROS proto-oncogen 1, tyrosinekinasereceptor (ROS1) bevorderen het tumorverwekkende potentieel via hyperactivatie van daaronder gelegen signaaltransductieroutes, wat leidt tot ongeremde celproliferatie.

De huidige Nederlandse richtlijn voor niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) adviseert patiënten met een gemetastaseerd NSCLC met een ROS1-translocatie in de eerste lijn te behandelen met de tyrosinekinaserepmer (TKI) crizotinib. Behandeling met crizotinib geeft op basis van niet-gerandomiseerd onderzoek een responskans (ORR) van ongeveer 70 procent en een progressievrije overleving (PFS) van rond de 10 tot 19 maanden.^{1,2}

Tot 36 procent van de patiënten met een ROS1-positief NSCLC heeft hersenmetastasen ten tijde van het vaststellen van gemetastaseerde ziekte en veel andere patiënten ontwikkelen later hersenmetastasen. Crizotinib heeft een matige penetratie in het centraal zenuwstelsel (CZS). Bijna de helft van de ROS1-positieve NSCLC-patiënten behandeld met crizotinib heeft (groei van) CZS-metastasen als eerste en enige plaats van ziekteprogressie. Entrectinib is een potente remmer van ROS1, anaplastisch lymfoomkinase (ALK), en de tropomyosinereceptor-kinasen (TRK) TRKA, TRKB en TRKC. In dierproeven is aangetoond dat entrectinib de bloedschermbarrière kan passeren en resulteert in substantiële concentraties in het CZS.

Er zijn 3 klinische studies verricht naar de veiligheid en activiteit van entrectinib bij volwassen patiënten met een gevorderd of gemetastaseerd carcinoom: 2 fase I-studies (ALKA-372-001 en STARTRK-1) en 1 niet-gerandomiseerde fase II-studie (STARTRK-2). De effectiviteit van entrectinib is onderzocht in een gepoolde analyse met patiënten vanuit deze 3 studies met een gemetastaseerd, TKI-naïef, ROS1-positief NSCLC.³

1. Kankersoort en lijn van behandeling

Entrectinib is door de EMA geregistreerd als monotherapie bij volwassenen met een gevorderd ROS1-positief NSCLC die niet eerder behandeld zijn met een ROS1-remmer. Entrectinib is door de EMA geregistreerd in het kader van een zogeheten 'voorwaardelijke toelating'. Dit betekent dat aanvullende data over de effectiviteit van dit geneesmiddel wordt vereist.

2. Onderbouwing voor een niet-gerandomiseerde studie
Entrectinib is onderzocht in nietgerandomiseerd onderzoek bij volwassen patiënten met een gevorderd, ROS1-positief, TKI-naïef NSCLC. Een ROS1-genfusie wordt aangetoond bij 1 à 2 procent van de NSCLC-patiënten. De Nederlandse richtlijn adviseert patiënten met een ROS1-positief NSCLC in de eerste lijn te behandelen met crizotinib. Er wordt gesteld dat entrectinib een betere penetratie in het CZS heeft dan crizotinib.

3. Methode en kwaliteit van de studie

De werkzaamheid en veiligheid van entrectinib is onderzocht in een gepoolde analyse met volwassen patiënten met een gemetastaseerd of lokaal uitgebreid ROS1-genfusiepositief NSCLC afkomstig uit de volgende 3 studies:

- ALKA-372-001: een fase I-studie verricht in 2 centra in Italië;
- STARTRK-1: een fase I-studie verricht in 10 centra in Korea, Spanje en de Verenigde Staten;
- STARTRK-2: een fase II-studie, ten tijde van de analyse nog lopende in meer dan 150 centra in 15 landen.

De aanwezigheid van een ROS1-genfusie werd lokaal en/of centraal bepaald. In de studies werden ook patiënten met een solide maligniteit met een herschikking van de genen NTRK, ALK of ROS1 (non-NSCLC) geïnccludeerd. Deze patiënten zijn niet geïnccludeerd in de nu te bespreken effectiviteitsanalyses.

Om voor inclusie in de gepoolde effectiviteitsanalyse in aanmerking te komen, dienden patiënten een ECOG-performancestatus van 0 tot 2 te hebben, een levensverwachting van ten minste 3 maanden (ALKA-372-001 en STARTRK-1) of ten minste 4 weken (STARTRK-2), goede orgaanfuncties en meetbare ziekte volgens RECIST 1.1. Geïnccludeerde patiënten mochten niet eerder zijn behandeld met een ROS1-remmer en moesten ten minste 1 dosis entrectinib van ten minste 600 mg hebben ontvangen. Er moest een follow-up zijn van ten minste 12 maanden vanaf de start van behandeling met entrectinib. Patiënten met een CZS-lokalisatie konden worden geïnccludeerd als zij asymptomatisch waren of als de symptomen onder controle waren na behandeling. Geëxcludeerd werden patiënten met een tweede maligniteit, een verlengde QTc-tijd, actieve infecties, gastro-intestinale ziekte, interstitiële longziekte, interstitiële fibrose, perifere neuropathie graad 2 of hoger, of in het verleden een tyrosinekinaserepmer-geïnduceerde pneumonitis.

Ook de veiligheid van entrectinib is onderzocht in een gepoolde analyse met NSCLC-patiënten uit de eerder genoemde 3 studies. In deze analyse werden ook patiënten met een performancestatus van 2 of meer, met een follow-up korter dan 12 maanden, met een onbekende ROS1-status en patiënten die eerder waren behandeld met een ROS1-remmer meegenomen.

Entrectinib werd initieel, in de 2 fase I-studies, gegeven in een continue of intermitterende eenmaal daagse dosering variërend van 100 tot 1.600 mg. De gekozen continue dosering in de fase II-studie STARTRK-2 was eenmaal daags 600 mg per os. De behandeling met entrectinib werd gecontinueerd tot aan gedocumenteerde radiografische progressie, onaantvaardbare toxiciteit of terugtrekken uit de studie door de patiënt. Dosisreducties (maximaal 2 keer met 200 mg) werden toegestaan.

De coprimaire eindpunten van de geïntegreerde analyse waren objectieve responskans (ORR) en responsduur (DoR) bepaald middels geblindeerde, onafhankelijke centrale beoordeling. Secundaire eindpunten waren PFS bepaald middels geblindeerde, onafhankelijke centrale beoordeling, totale overleving (OS) en veiligheid. Vooraf gedefinieerde aanvullende secundaire eindpunten voor de groep patiënten met CZS-ziekte bij inclusie waren intracraniale responskans, intracraniale responsduur, intracraniale PFS en tijd tot CZS-progressie bepaald middels geblindeerde, onafhankelijke centrale beoordeling. Bij de evaluatie van

| | | | |
|--|---|--|-------|
| Niet-gerandomiseerde studie, effectiviteit • primair eindpunt • aantal patiënten in effectiviteitsanalyse | responskans en responsduur 53 | | |
| Responskans (ORR) en responsduur (DoR) • ondergrens ORR 95%-BI > 40% en DoR mediaan > 4 maanden • óf ondergrens ORR 95%-BI > 30%-40% en DoR mediaan > 8 maanden • óf ondergrens ORR 95%-BI > 20%-30% en DoR mediaan > 12 maanden | ORR: 77% (95%-BI: 64-81) DoR: 24,6 maanden (95%-BI: 11,4-34,8) | | + |
| ESMO-MCBS-gradering | | | 3 |
| Bijwerkingen • lethaal • acuut, ernstig (graad 3-4) • chronisch beperkend • staken behandeling vanwege bijwerkingen | <i>Totaal</i> 7% ? ? 5% | <i>Gerelateerd aan behandeling</i> 0% 31% ? | |
| Kwaliteit van leven • QoL-analyse | geen data | | ? |
| Impact van behandeling • acceptabele behandellast | | | + |
| Bewijskracht | niet-gerandomiseerde studie | | matig |
| Medicijnkosten • kosten per cyclus (28 dagen) • mediane behandelduur • totale behandelkosten | € 5.442 16 maanden € 94.593 | | |

Gepoolde, niet-gerandomiseerd analyse van entrectinib bij patiënten met een ROS1-genfusiepositief NSCLC.

deze CZS-eindpunten werd elke patiënt met progressie buiten het brein gecensoreerd, tenzij de behandeling werd gecontinueerd beyond progression.

Responseevaluatie met CT of MRI (inclusief hersenscans) vond plaats voor start van de behandeling, na 4 weken behandeling en vervolgens elke 8 weken tot ziekteprogressie. Bij patiënten zonder CZS-lokalisatie bij start van de behandeling werd nadien alleen op indicatie een hersenscan gemaakt. Alle beeldvorming werd lokaal en centraal (geblindeerd en onafhankelijk) beoordeeld volgens RECIST 1.1. Toxiciteit werd gemeten bij elk patiëntcontact met CTCAE 4.03.

Bij een verwachte ORR van 70 procent waren ten minste 50 patiënten nodig om een ondergrens van het tweezijdige 95%-betrouwbaarheidsinterval (95%-BI) voor ORR van ten minste 50 procent te kunnen aantonen. Een ORR van meer dan 50 procent werd beschouwd als klinisch relevant. DoR is een tweede primair eindpunt, maar er wordt niet vermeld welke responsduur statistisch dan wel klinisch significant wordt geacht.

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

Vanuit de 3 genoemde studies werden 53 patiënten met een ROS1-positief NSCLC geïncludeerd voor de geïntegreerde effectiviteitsanalyse en 134 patiënten voor de veiligheidsanalyse. Inclusie van patiënten in ALKA-372-001 werd gestart in oktober 2012, in STARTRK-1 in augustus 2014 en in STARTRK-2 in november 2015. Data tot 31 mei 2018 werden meegenomen in de effectiviteitsanalyse. De mediane follow-upduur was 15,5 maanden. De mediane behandelduur varieerde tussen de 14,6 maanden (bij patiënten met een CD74-ROS1-fusie), 14,2 maanden (bij

patiënten met een non-CD74-ROS1-fusie) en 21,5 maanden (bij patiënten bij wie het type genfusie niet bekend was). De mediane leeftijd van de geïncludeerde patiënten was 53 jaar, 47 patiënten (89 procent) hadden een performancestatus van 0 of 1 en 36 patiënten (68 procent) kregen voorafgaand 1 of meer lijnen systeemtherapie (waaronder 2 patiënten crizotinib). In totaal 23 patiënten (43 procent) hadden bij lokale beoordeling CZS-gelokaliseerde ziekte bij start van de behandeling. Bij centrale beoordeling hadden 20 patiënten CZS-gelokaliseerde ziekte; 12 hiervan hadden evalueerbare CZS-gelokaliseerde ziekte (laesies groter dan 1 cm).

In de effectiviteitsanalyse hadden 41 van de 53 patiënten respons middels onafhankelijke centrale beoordeling (ORR: 77 procent [95%-BI: 64-81]). Een complete respons hadden 3 patiënten (6 procent) en 38 patiënten (72 procent) een partiële respons. Stabiele ziekte als beste respons had 1 patiënt (2 procent). De responsen traden vroeg op, meestal al bij de eerste evaluatie. Respons trad onafhankelijk van type genfusie op. De mediane responsduur middels onafhankelijke centrale beoordeling was 24,6 maanden (95%-BI: 11,4-34,8). De mediane PFS was 19,0 maanden (95%-BI: 12,2-36,6). De mediane OS was niet te bepalen (95%-BI: 15,1-niet bereikt). Van de 20 patiënten met volgens centrale beoordeling in het CZS gelokaliseerde ziekte bij aanvang van de behandeling hadden 11 patiënten (55 procent) een CZS-respons met een mediane intracraniale responsduur van 12,9 maanden (95%-BI: 5,6-niet bereikt). Eerder gegeven radiotherapie beïnvloedde de kans op CZS-respons niet. De totale PFS van deze subgroep was mediaan 13,6 maanden (95%-BI: 4,5-niet bereikt) en de mediane intracraniale PFS was 7,7 maanden (95%-BI: 3,8-19,3).

De veiligheidsanalyse werd verricht bij 134 patiënten met een ROS1-positief NSCLC behandeld met ten minste 1 dosis entrectinib. De mediane behandelduur in deze populatie was 8,3 maanden. Bij alle 134 patiënten is ten minste één bijwerking gerapporteerd, meestal mild van aard (graad 1-2). Het aantal patiënten met ernstige bijwerkingen (graad 3-4), onafhankelijk van de oorzaak, wordt niet gerapporteerd. Bijwerkingen van graad 3 gerelateerd aan de behandeling traden op bij 41 patiënten (31 procent) en 5 patiënten (4 procent) hadden bijwerkingen van graad 4 gerelateerd aan de behandeling. De meest gerapporteerde ernstige bijwerkingen gerelateerd aan de behandeling met entrectinib waren toename van gewicht ($n = 10$) en neutropenie ($n = 5$). Tijdens behandeling met entrectinib zijn 9 patiënten (7 procent) overleden. Bij geen van deze patiënten werd het overlijden gerelateerd aan de entrectinib. Bij 46 patiënten (34 procent) werd de dosis entrectinib verlaagd vanwege bijwerkingen. Bij 7 patiënten (5 procent) werd de entrectinib gestaakt vanwege bijwerkingen.

Discussie

Bij 1 tot 2 procent van de NSCLC-patiënten is een ROS1-genfusie de oncogene driver. De huidige Nederlandse richtlijn adviseert om deze patiënten, op basis van resultaten van een fase I-studie, te behandelen met de ROS1-tyrosinekinaseremmer crizotinib. Behandeling met crizotinib geeft een ORR van ongeveer 70 procent en een PFS van rond de 10 tot 19 maanden.² Crizotinib heeft een matige CZS-penetratie en bijna de helft van de patiënten behandeld met crizotinib heeft (groei van) metastasen in het CZS als eerste en enige plaats van ziekteprogressie. Entrectinib is een tyrosinekinaseremmer van onder andere ROS1 en passeert de bloed-hersenbarrière met substantiële concentraties in het CZS. De effectiviteit van entrectinib is, niet-gerandomiseerd, onderzocht in een gepoolde analyse bij 53 patiënten met een ROS1-genfusiepositief NSCLC, afkomstig uit 2 fase I-studies en 1 niet-gerandomiseerde fase II-studie. De analyse toont een ORR van 77 procent (95%-BI: 64-81), een mediane DoR van 24,6 maanden (95%-BI: 11,4-34,8) en een mediane PFS van 19,0 maanden (95%-BI: 12,2-36,6). Deze uitkomsten lijken niet substantieel te verschillen van de uitkomsten bereikt met behandeling met crizotinib. Entrectinib lijkt ook effectief bij patiënten met in het CZS gelocaliseerde ziekte. Van de 20 geanalyseerde patiënten met intracraniale metastasen bij start van de behandeling hadden 11 patiënten (55 procent) een respons met een mediane intracraniale responsduur van 12,9 maanden (95%-BI: 5,6-niet bereikt). Dit zou kunnen duiden op een meerwaarde van entrectinib ten opzichte van crizotinib bij deze groep patiënten. De EMA heeft entrectinib geregistreerd in het kader van een zogeheten 'voorwaardelijke toelating'. Om de werkzaamheid van entrectinib verder te karakteriseren bij patiënten met CZS-ziekte op baseline moet de vergunninghouder een gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek versus crizotinib bij behandelingsnaïeve NSCLC-patiënten met ROS1 uitvoeren en indienen voor 31 december 2027. Dit onderzoek loopt. Clinicaltrials.gov maakt melding van een gerandomiseerde studie met 220 patiënten met een ROS1-positief NSCLC met of zonder hersenmetastasen waarin crizotinib zal worden vergeleken met entrectinib (NCT04603807). De planning is dat deze studie patiënten gaat includeren tussen november 2021 en januari 2027. Het is echter de vraag of deze studie voldoende

patiënten zal kunnen includeren nu entrectinib op de Europese en Amerikaanse markt is toegelaten.

De veiligheid van entrectinib werd onderzocht in een cohort van 134 patiënten met een ROS1-fusiepositief NSCLC behandeld met ten minste 1 dosis entrectinib. De mediane behandelduur met entrectinib in dit cohort was 8,3 maanden. De mediane behandelduur in het cohort patiënten behandeld met entrectinib in de effectiviteitsanalyse varieerde van mediaan 14,2 tot 21,5 maanden (afhankelijk van het type ROS1-genfusie); gemiddeld 16 maanden. Dat is twee keer zo lang. Het is aannemelijk dat de incidentie van toxiciteit in de klinische praktijk hoger zal zijn dan de toxiciteit gerapporteerd in deze veiligheidsanalyse. Behandeling met entrectinib wordt goed verdragen. In de veiligheidsanalyse trad aan de behandeling gerelateerde toxiciteit van graad 3 tot 4 op bij 35 procent van de patiënten. Bij 34 procent van de patiënten werd dosisreductie toegepast en 5 procent van de patiënten staakte de behandeling vanwege bijwerkingen.

5. Kosten

Behandeling met entrectinib 600 mg eenmaal daags kost 5.442 euro per 28 dagen (bron: medicijnkosten.nl d.d. 19 december 2021). De mediane behandelduur in de effectiviteitsanalyse van de populatie ROS1-positieve NSCLC-patiënten was (gewogen gemiddelde van de 3 medianen) 16 maanden. De totale kosten bij deze mediane behandelduur bedragen daarmee 94.593 euro. Ter vergelijking: behandeling met crizotinib 250 mg tweemaal daags (de huidige standaard) kost 4.822 euro per 28 dagen (bron: medicijnkosten.nl d.d. 19 december 2021) en heeft een mediane behandelduur van 64,5 weken.² De totale kosten bij deze mediane behandelduur bedragen daarmee 77.726 euro. Entrectinib is in de sluis voor dure geneesmiddelen geplaatst. Er is nog geen vergoeding vanuit het basispakket.

Conclusie

Bij patiënten met gevorderd ROS1-positief NSCLC die niet eerder behandeld zijn met een ROS1-remmer, geeft behandeling met entrectinib een kans op respons van 77 procent (95%-BI: 64-81) met een responsduur van mediaan 24,6 maanden (95%-BI: 11,4-34,8). Deze uitkomsten voldoen aan de PASKWIL-criteria voor niet-gerandomiseerde studies voor een voorlopig positief advies. Dit advies is voorlopig in afwachting van de resultaten van een gerandomiseerde studie waarin entrectinib wordt vergeleken met crizotinib bij patiënten met hersenmetastasen. De EMA heeft gevraagd om de resultaten voor 31 december 2027 aan te leveren.

Dit advies is tot stand gekomen op basis van de uitkomsten van niet-gerandomiseerd onderzoek. De kwaliteit van het bewijs is matig. Het is waarschijnlijk dat met verder onderzoek de schatting van de grootte van het effect van de behandeling zal veranderen.

Referenties

1. Mazières JG, Zalcman G, Crin L, et al. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort. *J Clin Oncol* 2015;33(9):992-9.
2. Shaw AT, Ou SHI, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371(21):1963-71.
3. Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R, et al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020;21(2):261-70.

Larotrectinib bij solide tumoren met een NTRK-genfusie

Inleiding

Tropomyosinereceptorkinasen (TRK's) zijn tyrosinekinasen (TRKA, TRKB en TRKC) die binden met neurotrofinen; een familie van groeifactoren betrokken bij de formatie en het functioneren van het zenuwstelsel. TRK-receptoren worden gecodeerd door de respectievelijke NTRK-genen (neurotrofe receptortyrosinekinase) NTRK1, NTRK2 en NTRK3. Chromosomale herschikking van NTRK-genen door een NTRK-genfusie leidt tot de vorming van oncogene TRK-eiwitten met een ligand-onafhankelijke activering van daaropvolgende celsignaleringsroutes betrokken bij proliferatie en apoptose (onder andere RAS, PI3K en PLC 1-4).

Larotrectinib is een ATP-competitieve (adenosinetriofosfaat), selectieve TRK-remmer. De werkzaamheid van larotrectinib is onderzocht in een hier te bespreken onderzoeksprogramma voor patiënten, kinderen en volwassenen, met een solide maligniteit, ongeacht het tumortype, met een TRK-fusie. Het programma bevatte 3 klinische studies: 1 fase I-studie met volwassenen, 1 fase I/II-studie met kinderen en 1 fase II-studie met adolescenten en volwassenen. Initieel is een analyse van de werkzaamheid en veiligheid van larotrectinib gerapporteerd op basis van de eerste 55 in het programma geïnccludeerde patiënten met een prospectief geïdentificeerde NTRK-fusiepositieve maligniteit (eerste analyse)¹. In een latere publicatie werd een uitgebreidere

gepoolde effectiviteitsanalyse gerapporteerd met 159 patiënten met een NTRK-genfusie en een veiligheidsanalyse met 260 patiënten behandeld met larotrectinib onafhankelijk van NTRK-fusiestatus (tweede analyse)². Er is op dit moment (januari 2022) geen gerandomiseerde studie met larotrectinib aangemeld op clinicaltrials.gov.

1. Kankersoort en lijn van behandeling

Larotrectinib is door de EMA geregistreerd voor de behandeling van volwassen en pediatrische patiënten met een solide tumor met een NTRK-genfusie. Larotrectinib mag alleen worden gebruikt als er geen behandelingsopties zijn waarvan een klinisch voordeel is vastgesteld of als dergelijke behandelingsopties zijn uitgeput.

Larotrectinib is door de EMA geregistreerd in het kader van een zogeheten 'voorwaardelijke toelating'. Dit betekent dat aanvullende data over de effectiviteit van dit geneesmiddel wordt vereist.

2. Onderbouwing voor een niet-gerandomiseerde studie

Larotrectinib is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met een maligniteit met een NTRK-genfusie waarbij er geen behandelopties (meer) zijn. De referentiebehandeling in Nederland is een palliatief ondersteunend beleid. NTRK-genfusies zijn zeldzaam in de veelvoorkomende tumorsoorten

| | | | |
|--|---|--|-------|
| Niet-gerandomiseerde studie, effectiviteit • primair eindpunt • aantal patiënten in effectiviteitsanalyse | responskans 159 | | |
| Responskans (ORR) en responsduur (DoR) • ondergrens ORR 95%-BI > 40% en DoR mediaan > 4 maanden • óf ondergrens ORR 95%-BI > 30%-40% en DoR mediaan > 8 maanden • óf ondergrens ORR 95%-BI > 20%-30% en DoR mediaan > 12 maanden | ORR: 79% (95%-BI: 72-85) DoR: 35,2 maanden (95%-BI: 22,8-niet bereikt) | | + |
| ESMO-MCBS-gradering | | | 3 |
| Bijwerkingen • lethaal • acuut, ernstig (graad 3-4) • chronisch beperkend • staken behandeling vanwege bijwerkingen | <i>Totaal</i> 5% 45% ? 2% | <i>Gerelateerd aan behandeling</i> 0% 13% ? | |
| Kwaliteit van leven • QoL-analyse | geen data | | ? |
| Impact van behandeling • acceptabele behandelingslast | | | + |
| Bewijskracht | niet-gerandomiseerde studie | | matig |
| Medicijnkosten • kosten per cyclus (28 dagen) • mediane behandelingsduur • totale behandelingskosten | € 5.443 | | |

Gepoolde, niet-gerandomiseerd analyse van larotrectinib bij patiënten met NTRK-genfusiepositieve tumoren.

(0,3 tot 1 procent), maar worden in een hoge frequentie (93 tot 100 procent) aangetoond in enkele zeldzame tumorsoorten, waaronder infantiel fibrosaroom, congenitaal mesoblastisch nefroom, secretair carcinoom van de borst en secretair carcinoom van de speekselklier (MASC).

3. Methode en kwaliteit van de studie

De werkzaamheid en veiligheid van larotrectinib is geanalyseerd op basis van data van 3 studies met patiënten met een gevorderde solide tumor, progressief of non-responsief op de (indien beschikbaar) gegeven standaardbehandeling(en).

- Een fase Ia-/Ib-studie met volwassen patiënten. De studie was opgedeeld in een dosisesalatiefase en een expansiefase.
- Een fase II basket-studie met adolescente en volwassen patiënten met een maligniteit met een NTRK1-, NTRK2- of NTRK3-fusie. Primair eindpunt van deze studie was responskans (ORR).
- Een fase I-studie met kinderen met een gevorderde solide tumor of een primaire tumor uitgaande van het centraal zenuwstelsel (CZS).

Om voor inclusie in aanmerking te komen dienden patiënten een ECOG-performancestatus van 0 tot 2 en een adequate hematologische-, lever- en nierfunctie te hebben. Patiënten mochten niet eerder behandeld zijn met een selectieve TRK-remmer. De aanwezigheid van een NTRK-genfusie was geen voorwaarde voor inclusie in de 2 fase I-studies.

In de hier beschreven geïntegreerde effectiviteitsanalyses zijn alleen de patiënten met een NTRK-genfusie opgenomen. In de veiligheidsanalyses zijn ook patiënten zonder NTRK-genfusie meegenomen. De uitkomsten van de tweede veiligheidsanalyse worden besproken. Patiënten mochten geen CZS-tumor hebben en dienden ten minste 1 dosis larotrectinib te hebben gehad. NTRK-genfusies werden geïdentificeerd in lokale, gecertificeerde laboratoria met behulp van next-generation sequencing (NGS), fluorescentiein situhybridisatie (FISH), of reversetranscriptasepolymerasekettingreactie (RT-PCR). De vanuit de fase I-studies aanbevolen dosis larotrectinib was tweemaal daags 100 mg (of tweemaal daags 100 mg/m² bij kinderen met een lichaamsoppervlak kleiner dan 1 m²). De behandeling met larotrectinib werd continu gegeven tot aan ziekteprogressie, onaanvaardbare toxiciteit of terugtrekken uit de studie door de patiënt. Bij patiënten met progressieve ziekte werd het toegestaan de larotrectinib te continueren als dit, naar het oordeel van de behandelaar, klinisch voordeel zou geven.

Het primaire eindpunt van de initiële gecombineerde analyse van de 3 studies was ORR bepaald middels centrale, onafhankelijk radiologische beoordeling met behulp van RECIST 1.1. Secundaire eindpunten waren ORR bepaald door de onderzoeker, responsduur, progressievrije overleving (PFS) en veiligheid. Het primaire eindpunt van de tweede analyse was ORR bepaald door de lokale onderzoeker. Secundaire eindpunten in deze analyse waren responsduur, tijd tot respons, PFS en OS.

Responseevaluatie, met CT, MRI of bij huidtumoren een digitale schuifmaat, vond plaats voor start van de behandeling, elke 8 weken in het eerste jaar na start van de behandeling en elke 12 weken daarna tot aan ziekteprogressie. Iedere respons werd bevestigd ten minste 4 weken na het vaststellen van de initiële respons. Toxiciteit werd geregistreerd vanaf het verkrijgen van informed consent tot ten minste 28 dagen na de laatste dosis larotrectinib en werd gemeten met CTCAE 4.03.

De publicatie vermeldt dat statistische analyses werden verricht volgens het intention-to-treat-principe, maar in de analyses werden alleen patiënten opgenomen die behandeld waren met ten minste 1 dosis larotrectinib. Voor de eerste analyse werd verwacht dat 55 patiënten nodig zouden zijn om bij een verwachte ORR van ten minste 50 procent met 80 procent power een ondergrens van 30 procent ORR van het tweezijdige 95%-betrouwbaarheidsinterval (95%-BI) te kunnen aantonen. Voor de tweede analyse werden geen formele steekproefomvangberekeningen gedaan.

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

Vanuit de 3 genoemde studies werden eerst 55 opeenvolgende, evalueerbare patiënten met een NTRK-genfusiepositieve maligniteit geïncludeerd voor een initiële geïntegreerde analyse. Vervolgens werden nog 104 patiënten extra geïncludeerd voor een tweede effectiviteitsanalyse. Patiënten voor de eerste analyse werden tussen maart 2015 en februari 2017 geïncludeerd. Patiënten voor de tweede analyse werden tussen mei 2014 en februari 2019 geïncludeerd. De behandelduur varieerde van 0,03 tot 47,2 maanden, waarbij op moment van data-analyse 102 van de 159 patiënten (64 procent) nog behandeld werden. De mediane leeftijd van de 159 patiënten geïncludeerd voor de tweede analyse was 43 jaar en 107 patiënten (67 procent) waren 18 jaar of ouder. In totaal 133 patiënten (86 procent) hadden een performancestatus van 0 of 1. De geïncludeerde patiënten hadden ten minste 16 verschillende kankerdiagnoses, waaronder MASC-tumoren (n = 21), infantiel fibrosaroom (n = 29), schildkliercarcinoom (n = 26), coloncarcinoom (n = 8), longcarcinoom (n = 12), melanoom (n = 7), gastro-intestinale stromaceltumoren (n = 4) en andere soorten wekedelensarcomen (n = 36). Bij 64 tumoren was er een NTRK1-genfusie, bij 4 tumoren een NTRK2-genfusie en bij 88 tumoren een NTRK3-genfusie. Het primaire eindpunt van de eerste analyse, ORR, bepaald middels onafhankelijke centrale beoordeling, bedroeg 75 procent (95%-BI: 61-85). Een complete respons hadden 7 patiënten (13 procent) en 34 patiënten (62 procent) hadden een partiële respons. Stabiele ziekte hadden 7 patiënten (13 procent) en 5 patiënten (9 procent) hadden progressieve ziekte. Bij 2 patiënten (4 procent) kon de respons niet worden bepaald vanwege een snelle klinische achteruitgang. De ORR bepaald door de onderzoekers bedroeg 80 procent (95%-BI: 67-90). De door de onderzoekers bepaalde ORR was ook het primaire eindpunt van de tweede analyse en bedroeg 79 procent (95%-BI: 72-85). Een complete respons

werd vastgesteld bij 24 patiënten (16 procent) en een partiële respons bij 97 patiënten (63 procent). In beide analyses trad respons op onafhankelijk van tumortype, leeftijd van de patiënt en type genfusie.

Ook met betrekking tot de andere uitkomsten kwamen de resultaten van de eerste en tweede analyse goed overeen. De uitkomsten van de tweede analyse, na een mediane follow-up van 12,9 maanden, worden genoemd. De mediane tijd tot respons was 1,8 maanden (range: 0,9-6,1). De mediane responsduur was 35,2 maanden (95%-BI: 22,8-niet bereikt), de mediane PFS 28,3 maanden (95%-BI: 22,1-niet bereikt) en de mediane OS 44,4 maanden (95%-BI: 36,5-niet bereikt). De analyse van veiligheid werd verricht bij 260 patiënten behandeld met ten minste 1 dosis larotrectinib, onafhankelijk van NTRK-genfusiestatus. De meeste vastgestelde bijwerkingen waren mild (graad 1-2). Ernstige bijwerkingen (graad 3-4) traden weinig op. De meest gerapporteerde ernstige bijwerkingen (percentage totaal en percentage door de onderzoeker gerelateerd aan de behandeling met larotrectinib) waren anemie (10 en 2 procent), neutropenie (5 en 2 procent) en verhoogd ALAT of ASAT (5 en 3 procent). Tijdens behandeling met larotrectinib zijn 14 patiënten (5 procent) overleden, meestal ten gevolge van ziekteprogressie. Bij geen van deze patiënten werd het overlijden gerelateerd aan bijwerkingen van de larotrectinib. Bij 22 patiënten (8 procent) werd de dosis larotrectinib verlaagd vanwege bijwerkingen. Bij 6 patiënten (2 procent) werd de larotrectinib gestaakt vanwege bijwerkingen.

Discussie

Larotrectinib is in Europa voorwaardelijk geregistreerd voor de behandeling van patiënten met een solide tumor met een NTRK-genfusie. Registratie vond plaats op basis van de eerste publicatie met 55 patiënten en enkele aanvullende analyses op verzoek van de EMA. Na de registratie is een tweede publicatie verschenen met effectiviteits- en veiligheidsanalyses van een uitgebreidere populatie, bestaande uit respectievelijk 159 en 260 patiënten. Het primaire eindpunt van de eerste analyse met 55 patiënten was de ORR bepaald middels onafhankelijke centrale beoordeling en bedroeg 75 procent (95%-BI: 61-85). Het primaire eindpunt van de tweede analyse met 159 patiënten was de ORR bepaald door de onderzoekers en bedroeg 79 procent (95%-BI: 72-85). De mediane responsduur was ten tijde van de eerste analyse nog niet bereikt. De mediane responsduur ten tijde van de tweede analyse was 35,2 maanden (95%-BI: 22,8-niet bereikt).

Alle patiënten in de effectiviteitsanalyses hadden een genfusie in een van de drie NTRK-genen, maar daarbuiten was de onderzochte populatie zeer heterogeen. De patiënten in de analyses werden geïnccludeerd vanuit 2 fase I-studies en 1 fase I-/II-studie. Het primaire eindpunt van de tweede analyse verschilde van het primaire eindpunt van de eerste analyse. De genfusie mocht lokaal zijn vastgesteld met NGS, FISH of RT-PCR. Slechts 3 procent van de patiënten (n = 4) had een NTRK2-genfusie. Geïnccludeerd werden patiënten met ten minste 16 verschillende maligniteiten (van 11 type

maligniteiten werden minder dan 10 patiënten geïnccludeerd). Van de geïnccludeerde patiënten was 33 procent jonger dan 18 jaar. Deze heterogeniteit, de beperkte grootte van de analyses en de niet-vergelijkende opzet van de onderliggende studies bemoeilijkt de interpretatie van de generaliseerbaarheid van de gevonden uitkomsten.

Larotrectinib is door de EMA geregistreerd voor patiënten met een NTRK-genfusie, onafhankelijk van de onderliggende histologische diagnose onder de voorwaarde dat de fabrikant voor juli 2024 een gepoolde analyse met meer patiënten aanlevert met als doel de histologie-onafhankelijke werkzaamheid en de eventuele aanwezigheid van primaire en secundaire resistentiemechanismen beter te kunnen beoordelen. In afwachting van deze analyse voldoet larotrectinib aan de PASKWIL-criteria voor niet-gerandomiseerde studies voor een voorlopig positief advies. De toxiciteit van larotrectinib lijkt zeer beperkt met weinig toxiciteit van graad 3 of 4 en slechts zelden een dosisaanpassing (8 procent) of staken van de behandeling vanwege toxiciteit (2 procent).

5. Kosten

Behandeling met larotrectinib tweemaal daags 100 mg kost 5.443 euro per 28 dagen (bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 19 december 2021). De mediane behandelduur is (nog) niet bekend. De mediane PFS (te gebruiken als surrogaatmarker voor behandelduur) bedroeg 28,3 maanden; derhalve zullen de kosten minstens 167.240 euro bedragen. Larotrectinib is in de sluis voor dure geneesmiddelen geplaatst. Er is nog geen vergoeding vanuit het basispakket.

Conclusie

Bij patiënten met een maligniteit met een NTRK-genfusie waarbij er geen behandelopties (meer) zijn, geeft behandeling met larotrectinib een kans op respons van 75 procent (95%-BI: 61-85) in een eerste analyse tot 79 procent (95%-BI: 72-85) in een tweede analyse, met in de tweede analyse een responsduur van mediaan 35,2 maanden (95%-BI: 22,8-niet bereikt). Deze uitkomsten voldoen aan de PASKWIL-criteria voor niet-gerandomiseerde studies voor een voorlopig positief advies. Er zal een herbeoordeling plaatsvinden wanneer de door de EMA gevraagde aanvullende analyses zijn gepubliceerd in een peer-reviewed tijdschrift. Publicatie wordt in de tweede helft van 2024 verwacht.

Dit advies is tot stand gekomen op basis van de uitkomsten van niet-gerandomiseerd onderzoek. De kwaliteit van het bewijs is matig. Het is waarschijnlijk dat met verder onderzoek de schatting van de grootte van het effect van de behandeling zal veranderen.

Referenties

1. Dilon A, Laetsch TW, Kummer S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018;378(8):731-9.
2. Hong DS, DuBois SG, Kummer S, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol* 2020;21(4):531-40.

Lorlatinib als eerstelijnsbehandeling voor lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom met een ALK-herschikking

Inleiding

De diagnose niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) wordt in Nederland jaarlijks bij bijna 10.000 mensen gesteld. Bij diagnose komt meer dan 40 procent van de patiënten niet meer in aanmerking voor een curatieve behandeling. Daarnaast krijgt 40 tot 50 procent van de patiënten die eerder in opzet curatief zijn behandeld in de loop van de tijd afstandsmetastasen (Dutch Lung Cancer Audit 2019). Ongeveer 4 procent van de NSCLC-patiënten heeft bij diagnose een herschikking in het anaplastisch lymfoomkinase-gen (ALK-gen). Deze vorm van longcarcinoom is in het algemeen erg gevoelig voor een behandeling met een ALK-tyrosinekinaseremmer (ALK-TKI).

Crizotinib, een ALK-TKI van de eerste generatie, gaf een overlevingsvoordeel in de eerste lijn ten opzichte van de standaardchemotherapie¹ en werd dan ook de eerste behandeloptie (advies commissie BOM in maart 2016). Ceritinib, een ALK-TKI van de tweede generatie, gaf ook voordeel in de eerste lijn ten opzichte van chemotherapie² (advies commissie BOM in oktober 2018). Nadien bleken ALK-TKI's van de tweede generatie, zoals alectinib³ en brigatinib⁴, superieur ten opzichte van crizotinib en werden deze middelen de eerste behandeloptie (adviezen commissie BOM in respectievelijk september 2018 en augustus 2020). De 5-jaarsoverleving van patiënten met een lokaal gevorderd of gemetastaseerd ALK-positief NSCLC is inmiddels hoger dan 60 procent (Awad, Proc ASCO 2021). Ondanks de betere effectiviteit van deze middelen blijft de kans op progressie, zeker ook in het centraal zenuwstelsel (CZS), onverminderd aanwezig.

Lorlatinib, een ALK-TKI van de derde generatie, toonde een goede effectiviteit in fase I- en II-studies na falen van een ALK-TKI van de eerste en tweede generatie, met name ook in het CZS. Lorlatinib werd in eerste instantie dan ook geregistreerd als tweedelijnsbehandeling na falen van een ALK-TKI van de eerste of tweede generatie. In de hier te bespreken CROWN-studie, een gerandomiseerde fase III-studie (open label), wordt behandeling met lorlatinib vergeleken met crizotinib als eerstelijnsbehandeling voor lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC met een ALK-herschikking⁵. De EMA heeft lorlatinib recentelijk geautoriseerd als eerstelijnsbehandeling voor patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC met een ALK-herschikking.

1. Kankersoort en lijn van behandeling

Eerstelijnsbehandeling met lorlatinib werd vergeleken met crizotinib bij patiënten met een lokaal gevorderd of gemetastaseerd ALK-positief NSCLC.

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

In Nederland was ten tijde van de start van de CROWN-studie crizotinib de standaardbehandeling. De referentiebehandeling is dan ook vergelijkbaar met de Nederlandse situatie. Inmiddels zijn alectinib en brigatinib, TKI's van de tweede generatie, de standaard eerstelijnsbehandeling geworden.

3. Methode en kwaliteit van de studie

CROWN is een internationale gerandomiseerde fase III-studie (open label) voor patiënten met een lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC met een ALK-herschikking. Er kon sprake zijn van een primaire diagnose of een gemetastaseerd recidief na eerdere lokale behandeling. De ALK-positiviteit moest worden vastgesteld met de VENTANA ALK (D5F3) CDx Assay. Eerdere behandeling voor gemetastaseerde ziekte was niet toegestaan. Patiënten met asymptomatische metastasering in het CZS (wel of niet behandeld) konden deelnemen aan de studie. Overige inclusiecriteria waren een leeftijd boven de 18 of 20 jaar (afhankelijk van lokale wetgeving), ECOG-performancestatus tussen 0 en 2 en meetbare extracraniale ziekte volgens RECIST 1.1.

Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd tussen lorlatinib (1 d.d. 100 mg per os) en crizotinib (2 d.d. 250 mg per os). Er werd gestratificeerd op de aanwezigheid van hersenmetastasering (ja versus nee) en etnische afkomst (Aziatisch versus niet-Aziatisch). Een cyclus bestond uit 28 dagen.

Dosisreducties waren toegestaan voor beide behandelingen. De behandeling werd voortgezet tot aan progressie of onacceptabele bijwerkingen. Per protocol was cross-over niet toegestaan. Voor randomisatie werd een CT-scan of MRI-scan van thorax, abdomen en bekken gemaakt, en een MRI-scan van het cerebrum. De respons (inclusief MRI-scan van het cerebrum) werd elke 8 weken bepaald volgens RECIST 1.1 en beoordeeld door een onafhankelijke onderzoeker. Daarnaast werd er ook regelmatig een ECG en echocardiografie verricht. Patiëntgerapporteerde uitkomsten werden vastgelegd op baseline en alle follow-upmomenten. Bijwerkingen werden geïnterpreteerd volgens de CTCAE 4.03. Het primaire eindpunt van de studie was progressievrije overleving (PFS), die werd bepaald door onafhankelijke geblindeerde beoordelaars. Secundaire eindpunten waren PFS bepaald door de onderzoeker zelf, totale overleving (OS), responskans, intracraniale respons en veiligheid. Om een verbetering van PFS van 11 maanden met crizotinib naar 18 maanden met lorlatinib vast te kunnen stellen, waren er 280 patiënten nodig om met 90 procent power en een eenzijdige alfa van 0,025 een hazard ratio (HR) van 0,611 te verkrijgen. Hierbij was er een groep-sequentieel design met Lan-DeMets-alfaverdeelsleutel en O'Brien-Fleming-grenzen om het betrouwbaarheidsinterval te berekenen. Een interim-analyse was gepland na 75 procent van de 177 verwachte events (progressie of overlijden), met een berekende alfa van 0,0081. OS werd hiërarchisch getest indien het primaire eindpunt PFS statistisch significant was. Effectiviteit werd berekend op basis van het intention to treat-principe voor alle gerandomiseerde patiënten.

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

Tussen mei 2017 en februari 2019 werden 296 patiënten gerandomiseerd in 104 centra in 23 landen. Hiervan werden 149

| | | | |
|--|--|--|-------------|
| Palliatief, effectiviteit • primair eindpunt • winst progressievrije overleving (> 12 weken óf HR < 0,7) | progressievrije overleving mediane PFS nog niet bereikt in de lorlatinib-groep versus 9,3 maanden in de crizotinib-groep HR: 0,28 (95%-BI: 0,19-0,41); P < 0,001 | | ? + |
| ESMO-MCBS-gradering | | | 3 |
| Bijwerkingen • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend • dosisreductie • staken behandeling vanwege bijwerkingen | <i>Lorlatinib</i> 5% 34% ? 21% 7% | <i>Crizotinib</i> 5% 27% ? 15% 9% | + + ? |
| Kwaliteit van leven • QoL-analyse | significant beter, maar niet klinisch relevant | | +/- |
| Impact van behandeling • acceptabele behandellast | | | + |
| Level of evidence | 1 fase III-studie | | |
| Medicijnkosten • kosten per cyclus (4 weken) • totale behandelkosten | <i>Lorlatinib</i> € 3.912,72 mediane behandelduur nog niet bekend | <i>Crizotinib</i> € 4.814,88 | |

Resultaten CROWN-studie afgezet tegen PASKWIL-criteria voor palliatieve behandeling.

patiënten gerandomiseerd voor behandeling met lorlatinib; zij werden allemaal behandeld. Van de 147 patiënten toegewezen aan crizotinib startten 142 patiënten. De overige 5 patiënten werden niet behandeld om niet genoemde redenen. De uitgangskarakteristieken in beide groepen waren vergelijkbaar, de gemiddelde leeftijd was ongeveer 57 jaar, ongeveer 60 procent was vrouw, ongeveer 60 procent had nooit gerookt, 40 procent had een ECOG-performancestatus van 0 en 55 procent van 1, ongeveer 95 procent had stadium IV-ziekte en 44 procent was van Aziatische afkomst. Bij baseline hadden 38 patiënten (26 procent) in de lorlatinib-groep hersenmetastasen en 40 patiënten (27 procent) in de crizotinib-groep. Respectievelijk 6 en 7 procent van de patiënten was eerder bestraald voor hersenmetastasen. Bij de vooraf vastgestelde interim-analyse waren 127 patiënten overleden of hadden ziekteprogressie: 41 van de 149 patiënten in de lorlatinib-groep (28 procent) en 86 van de 147 in de crizotinib-groep (59 procent). De mediane duur van de follow-up voor PFS was 18,3 maanden in de lorlatinib-groep en 14,8 maanden in de crizotinib-groep. Het percentage patiënten dat na 12 maanden nog niet overleden was en geen ziekteprogressie had, was 78 procent (95%-BI: 70-84) in de lorlatinib-groep versus 39 procent (95%-BI: 30-48) in de crizotinib-groep. De mediane PFS was nog niet bereikt in de lorlatinib-groep en 9,3 maanden (95%-BI: 7,6-11,1) in de crizotinib-groep (HR: 0,28 [95%-BI: 0,19-0,41]; P < 0,001). Dit verschil in PFS werd teruggevonden in alle sub-

groepen, zoals geslacht, ECOG-performancestatus, leeftijd en rookstatus.

Het percentage patiënten met een bevestigde objectieve respons was hoger in de lorlatinib-groep dan in de crizotinib-groep, 76 versus 58 procent, waarbij 4 patiënten in de lorlatinib-groep een complete respons hadden. Bij de 78 patiënten met bij baseline hersenmetastasen was de responskans in de lorlatinib-groep hoger dan in de crizotinib-groep: 66 procent (95%-BI: 49-80) versus 20 procent (95%-BI: 9-36). Een respons op lorlatinib in het CZS was langduriger dan op crizotinib: respectievelijk 72 versus 0 procent na 12 maanden.

Ook de kans op CZS-progressie was lager in de lorlatinib-groep dan in de crizotinib-groep. In de lorlatinib-groep waren na 12 maanden nog 96 procent van de patiënten zonder CZS-progressie (95%-BI: 91-98) versus 60 procent (95%-BI: 49-69) in de crizotinib-groep. Na 12 maanden was de kans op CZS als eerste locatie van progressie 3 procent in de lorlatinib-groep en 33 procent in de crizotinib-groep (HR: 0,06 [95%-BI: 0,02-0,18]). Ten tijde van de interim-analyse waren de OS-data nog niet matuur (respectievelijk 23 en 28 patiënten overleden in de lorlatinib- en crizotinib-groep).

Ten tijde van de interim-analyse werden nog 69 procent van de patiënten met lorlatinib behandeld en 22 procent van de patiënten met crizotinib. De mediane behandelduur werd niet vermeld. Opvallende bijwerkingen van graad 1-2 in de lorlatinib-groep

waren, naast hypertriglyceridemie (44 procent) en hypercholesterolemie (54 procent), veranderingen in cognitie (19 procent) en stemming (14 procent); deze zijn ook bekend uit de eerdere studies met lorlatinib. Deze laaggradige toxiciteit was vrijwel altijd reversibel bij dosisreductie.

Bijwerkingen van graad 3-4 traden op bij 72 procent van de patiënten in de lorlatinib-groep versus 55 procent in de crizotinib-groep. In de lorlatinib-groep waren de meest voorkomende bijwerkingen van graad 3 en hoger hypertriglyceridemie (20 versus 2 procent), gewichtstoename (17 versus 2 procent), hypercholesterolemie (16 versus 0 procent) en hypertensie (10 versus 0 procent). In de crizotinib-groep waren de meest voorkomende bijwerkingen van graad 3 en hoger laboratoriumafwijkingen, zoals een verhoogd ALAT en lipase (beide 4 procent), en neutropenie (8 procent). Ernstige bijwerkingen kwamen voor bij 34 procent van de patiënten met lorlatinib versus 27 procent in de crizotinib. Fatale bijwerkingen traden in beide groepen even vaak op: 7 patiënten (5 procent). Dosisonderbreking of dosisreductie kwam voor bij respectievelijk 49 en 21 procent van de patiënten in de lorlatinib-groep en bij respectievelijk 47 en 15 procent van de patiënten in crizotinib-groep. De behandeling werd vanwege bijwerkingen gestaakt bij 7 procent van de patiënten behandeld met lorlatinib en bij 9 procent van de patiënten behandeld met crizotinib. Patiënten in de lorlatinib-groep hadden een significant hogere verbetering in de algehele kwaliteit van leven gedurende de hele studieperiode (4,65 punten op schaal van 0-100) dan patiënten in de crizotinib-groep. Dit verschil was echter te klein voor klinische relevantie.

Discussie

In de CROWN-studie werd een significant betere PFS gezien van lorlatinib ten opzichte van crizotinib als eerstelijnsbehandeling van gevorderd en gemetastaseerd ALK-positief NSCLC. De OS-data, een secundair eindpunt, zijn nog niet matuur. Gegevens over de vervolgh therapie in beide groepen ontbreken. Het bijwerkingenprofiel van lorlatinib is duidelijk anders dan van de andere TKI's. Cognitieve- en stemmingsstoornissen treden vaak op in lage gradering, vaak in het begin van de behandeling. Deze bijwerkingen reageren goed op dosisonderbreking of dosisverlaging. Bijwerkingen van graad 3 of 4 kwamen meer voor bij lorlatinib dan bij crizotinib. Dit betrof in meer dan 50 procent verhogingen van triglyceride en cholesterol, die met statines goed te behandelen zijn. Ten tijde van de start van de CROWN-studie was crizotinib de standaard eerstelijns therapie bij NSCLC met ALK-herschikking, met een PFS van 10,9 maanden¹. Inmiddels zijn TKI's van de tweede generatie de standaard. Ceritinib liet een PFS zien van 16,6 maanden ten opzichte van 8,1 maanden met chemotherapie². Alectinib liet een PFS van 25,7 maanden zien ten opzichte van 10,4 maanden met crizotinib in de ALEX-studie³. Brigatinib liet in de ALTA-1L-studie een PFS zien van 24 maanden⁴ en ensartinib in de eXalt3-studie een PFS van 25,8 maanden⁶. In de CROWN-studie is de mediane PFS van behandeling met lorlatinib nog niet bekend. De optimale plaatsbepaling van lorlatinib ten opzichte van TKI's van de tweede generatie is pas vast te stellen op basis van gerandomiseerde studies. Deze ontbreken nog. Ook de optimale sequentie van TKI's is nog niet bepaald.

5. Kosten

De behandeling met lorlatinib kost per 4 weken toediening 3.912,72 euro en de behandeling met crizotinib per 4 weken 4.814,88 euro (bron: medicijnkosten.nl d.d. 16 februari 2022). De mediane behandelduur wordt niet genoemd in de publicatie, mede omdat de mediane PFS voor de lorlatinibgroep nog niet is bereikt.

Conclusie

In de hier besproken CROWN-studie wordt bij patiënten met een lokaal gevorderd of gemetastaseerd ALK-positief NSCLC een statisch significant langere PFS gezien voor lorlatinib ten opzichte van crizotinib (HR: 0,28 [95%-BI: 0,19-0,41]; $P < 0,001$). De mediane PFS was nog niet bereikt in de lorlatinib-groep en was 9,3 maanden (95%-BI: 7,6-11,1) in de crizotinib-groep. Dit resultaat voldoet aan de criteria voor een positief advies volgens de PASKWIL-criteria voor palliatieve behandeling.

Referenties

- 1.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.
- 2.Soria J-C, 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.
- 3.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.
- 4.Camidge DR, Ryun KH, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;379(21):2027-39.
- 5.Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, et al; CROWN Trial Investigators. First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2020;383(21):2018-29.
- 6.Horn L, Wang Z, Wu G, et al. Ensartinib vs crizotinib for patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2021;7(11):1617-25.

Een kijk in onze kliniek

“De opleiding in Mestreech is neet laank mer breid georiënteerd.”

Hooooooi!! Welkom in het mooie Maastrichtse oord, in het prachtige heuvellandschap waar Tom Dumoulin voorbij fietst, waar André Rieu op het Vrijthof zijn vioolkunsten aan ons toont en waar zelfs de koning een bezoekje brengt. In deze mooie stad ligt ons ziekenhuis, het MUMC+.



Als beginnende AIOS is de afdeling de eerste plek waar je het longartsenvak leert. Alle longpathologie ligt gezamenlijk op één longafdeling waardoor je meteen in aanraking komt met longziekten in de volle breedte van het vak. Om overleg en leerrendement zo hoog mogelijk te maken, vinden wij het belangrijk dat een supervisor laagdrempelig bereikbaar is, alsook eenzelfde beleid wordt gehandhaafd. Dit wordt gewaarborgd door 1 maandelijks vaste supervisor, aka ‘de Sjaak van de Maand’. Hij/zij is overdag het aanspreekpunt voor alle

klinische en SEH-patiënten. Dit wordt door ons en door onze collega’s die hun academische stage bij ons komen lopen als een heel prettige manier van werken ervaren.

Dinsdagochtend is er de grote visite waar elke assistent en elk staf lid aanwezig is. Dit zorgt voor interessante discussies omdat verschillende aandachtsgebieden en dus expertise samenkomen. Aan ons als AIOS worden uitdagende vragen gesteld. En blijven vragen onbeantwoord, dan zoekt een AIOS dit uit en presenteert dit op een volgend onderwijsmoment.

Onze expertises liggen met name op het vlak van de longoncologie en thymus tumoren, obstructieve longziekten en chronische longfalen. Wij zijn één van de landelijke centra voor thuisbeademing en onze COPD/astma zorg in samenwerking met CIRO behoort tot de top. Deze verscheidenheid aan expertise zorgt ervoor dat wij ons op wetenschappelijk vlak verder kunnen ontwikkelen. In vele gevallen leidt dit tot een promotietraject.

Tijdens de coronapandemie hebben we veel geleerd; een van belangrijkste dingen is dat we “samen sterk” staan! We hebben in het MUMC+ zo goed kunnen samenwerken met alle beschouwende specialismen, dat we tot de conclusie zijn gekomen dat we elkaar moet blijven uithelpen. In het bijzonder betekent dit samen de diensten draaien. Hierdoor heeft iedereen minder dienstblokken per jaar en is er meer



tijd om te besteden aan onze eigen opleiding. Het is een meerwaarde om onze algemene kennis te blijven opfrissen.

Met corona nagenoeg achter de rug, moeten we eerlijk zijn; ook vernieuwende dingen hebben we geleerd. Onderwijs gebeurt nu veel meer digitaal en dit heeft ons doen nadenken over het uitwerken van een modern onderwijsconcept. Zo hebben we in onze opleidingskliniek het digitale ‘Kennisspel’ geïntroduceerd. Elke maand staat een andere EPA in de spotlight, waarin een AIOS zich verdiept. Samen met een supervisor die dit specifieke aandachtsgebied heeft, worden 2x per week vragen die onze kennis prikkelen via email verstuurd aan de hele vakgroep. Let op! Het is hierbij niet de bedoeling om de leerboeken erbij te halen! Een gezonde dosis competitie zorgt altijd wel weer voor nog meer sfeer in de groep. Per halfjaar maken we een statistiek op en de winnaar wordt dan beloond. Ook worden maandelijks de meest fout beantwoorde vragen plenair besproken. Zodoende leert de AIOS de richtlijnen van een bepaalde EPA en kan hij/zij nagaan aan welke EPA er nog wat meer aandacht besteed moet worden. Moge de beste winnen!

Sarah Debakker en Uclan Flanders

Jonge klare in de kijker

Naam: Juliette Degens
Geboortedatum: 18-04-1989
Opleiding geneeskunde: Maastricht University
Opleidingskliniek: Maastricht Universitair Medisch Centrum
Werkt nu in: Zuyderland Medisch Centrum

Nu je opleiding klaar is, is er ook tijd om terug te kijken. Zijn al je verwachtingen uitgekomen?

Mijn opleiding is een mooie combinatie geweest van zowel het opdoen van klinische als wetenschappelijke ervaring. Doordat ik mijn opleiding heb kunnen combineren met een PhD traject in de vorm van een AIOSKO-constructie (arts in opleiding tot medisch specialist en klinisch onderzoeker), heb ik een langer traject doorlopen dan de gemiddelde AIOS. Dit was zeker niet altijd een makkelijke weg. Veel uren draaien in de kliniek en daarnaast mijn PhD lopende houden was erg intensief. In die periode werkte ik ook in mijn vrije tijd veel aan mijn onderzoek. Hierdoor hield ik weinig tijd over voor hobby's of liefhebberijen. De inspanningen hebben uiteindelijk wel opgeleverd wat ik graag wilde bereiken: Een duidelijk aandachtsgebied, wetenschappelijke ontwikkeling en participeren in een maatschap in een kliniek van eerste keuze. Zijn mijn verwachtingen dus uitgekomen? Daar kan ik volmondig "ja" op zeggen.

Wat is je aandachtsgebied en hoe ben je daarachter gekomen?

Mijn aandachtsgebied als longarts is thoracale oncologie. Mijn werkzaamheden bestaan voor een groot gedeelte uit het diagnosticeren, behandelen en begeleiden van patiënten met longkanker. Mijn interesse voor oncologie in het algemeen is ontstaan na mijn stage op de afdeling oncologie tijdens mijn vooropleiding interne geneeskunde. De intense samenwerking met patiënten en andere zorgverleners trekt mij erg aan. Van de ene kant is het technisch en moet je helemaal op de hoogte zijn van de nieuwste behandelmogelijkheden en studies. Van de andere kant is het menselijke aspect, het bieden van een luisterend oor en het aanvoelen van de behoefte van patiënten en collega's cruciaal voor een succesvolle begeleiding.

Wat zijn de afgelopen jaren belangrijke momenten (of mensen) geweest die richting hebben gegeven aan jouw carrière?

In de jaren van opleiding kom je ontzettend veel mensen tegen die je inspireren. Er zijn wel een aantal mensen specifiek te noemen die mij geholpen hebben om mijn opleiding en carrière een duidelijke richting te geven. Allereerst waren dat mijn (plaatsvervangend) opleiders Emiel Wouters, Monique Hochstenbag en Geertjan Wesseling in Maastricht. Zij hebben mij geïnspireerd om het maximale uit mijn opleiding te halen door het AIOS-schap te combineren

met een PhD traject. Zonder hun steun en het leggen van de juiste contacten was een constructie van AIOSKO niet van de grond gekomen. Daarnaast hebben mijn promotoren Annemie Schols en Anne-Marie Dingemans mij jarenlang begeleid op uiteraard wetenschappelijk en klinisch vlak, maar zeker ook op persoonlijk vlak. Later in de opleiding ben ik tijdens mijn perifere stage gaan werken in het Zuyderland Medisch Centrum. Vanaf de start van mijn stage voelde ik mij als een vis in het water bij de mensen uit de vakgroep. Later heeft dit ertoe geleid dat ik de mogelijkheid had om toe te treden tot die vakgroep als longarts. Zonder de steun en het vertrouwen van de bovenstaande mensen had ik niet op het punt in mijn carrière gestaan waar ik nu sta.

Hoe kijk je tegen de arbeidsmarkt voor Jonge Klaren aan en wat verwacht je van de toekomst?

Gezien de snelle ontwikkelingen en complexiteit binnen het vak longziekten, denk ik dat het goed is om binnen je opleiding tot algemeen longarts ook een specifiek aandachtsgebied te kiezen. Dit kun je vormgeven door bijvoorbeeld het lopen van extra stages, doen van wetenschappelijk onderzoek of het volgen van een fellowship na je opleiding. Mijn ervaring is dat de meeste collega's, die een dergelijke 'strategie' hebben gekozen, uiteindelijk wel een vaste baan krijgen op een plek van eerste keuze.

Ik signaleer echter dat vele van onze collega's uit andere vakgebieden voor een lange tijd steeds tijdelijke contracten krijgen. Dit vind ik helemaal geen goede ontwikkeling. Het werkt namelijk demotiverend om door te zetten (met als risico op uitval uit de opleiding of het vakgebied) en het zorgt voor veel onzekerheid. Juist nu velen van ons in een levensfase verkeren waarin meer baanzekerheid belangrijk is voor het opbouwen van een gezinsleven.

Hoe ervaar je de overgang van assistent naar longarts, met name qua verantwoordelijkheid?

Ik heb de overgang van assistent naar longarts niet als een grote verandering ervaren. Natuurlijk zijn voornamelijk de eerste nacht – en avonddiensten als achterwacht spannend. Door mijn ervaringen tijdens de opleiding was ik hier wel klaar voor. Tijdens mijn opleiding werd ik als oudere assistent gemotiveerd om verantwoordelijkheid te nemen en zelfstandig beslissingen te nemen. Daarbij was overleg wanneer nodig altijd mogelijk. Binnen onze vakgroep is overleg onderling heel normaal en dit zorgt voor een open



en ontspannen werksfeer. Dit ervaar ik als erg prettig en ook dat maakt de overgang makkelijker.

Hoe combineer je je werk met je gezinsleven?

Ik ben mijn man enorm dankbaar voor alle steun die hij mij de afgelopen jaren heeft gegeven en nog steeds geeft. Ik was hoogzwanger op het moment dat ik de opleiding tot longarts en parallel daaraan mijn PhD traject afrondde en startte met mijn nieuwe baan als longarts. Alles kwam op dat moment samen. Ik kan zonder enige twijfel zeggen dat het zonder de flexibiliteit en het begrip van mijn man niet mogelijk voor mij zou zijn om zo'n intensieve baan te combineren met het gezinsleven. We maken onderling duidelijke afspraken over de taakverdeling. Tevens hebben we betaalde hulp voor verschillende taken in- en rondom het huis. Dit geeft ons de ruimte om onze vrije tijd aan leuke dingen te besteden.

Wat zijn de komende jaren jouw doelen/wat wil je bereiken?

De komende jaren wil ik mij richten op mijn ontwikkeling als longarts en met name als longarts oncoloog. In het verlengde van mijn promotie houd ik mij momenteel

ook bezig met het participeren in- en ontwikkelen van wetenschappelijk onderzoek op onze afdeling. Dit wil ik in de toekomst zeker voortzetten en uitbreiden. Ik denk dat een goede samenwerking zowel regionaal als nationaal hierin erg belangrijk is. Verder wil ik mij ook bezighouden met de organisatorische en financiële kant van de zorg. Op welke manier ik hieraan precies invulling ga geven weet ik nog niet. Dat ga ik de komende jaren uitzoeken.

Hoe zie jij de longarts van de toekomst?

De longarts van de toekomst moet over een breed pallet aan eigenschappen beschikken. In de basis moet natuurlijk de vakkennis in orde zijn met in het verlengde hiervan extra kennis over een vakgerelateerde zaken. Daarnaast denk ik ook dat er een grote maatschappelijke rol is weggelegd voor longartsen gezien de huidige ontwikkelingen en discussies die over de zorg spelen. Bijvoorbeeld hoe managen we een pandemie en hoe organiseren we de zorg om deze betaalbaar te houden? Een longarts, maar eigenlijk een medisch specialist in het algemeen, moet hierover kunnen meepraten.

In mijn opinie is het niet nodig dat elke longarts even sterk is op al deze gebieden, maar juist het verdelen van de aandacht met een goede coördinatie is efficiënt. Daarom denk ik dat het belangrijk is om in een groep te werken met diversiteit en een juiste balans van mensen die verschillende sterke eigenschappen bezitten.

Heb jij adviezen voor beginnende assistenten?

De opleiding is een intensieve maar bovenal interessante periode in je leven en het helpt heel erg als je in een groep werkt waar een prettige sfeer hangt en iedereen wat voor elkaar over heeft. Binnen de assistentengroep heb ik altijd wel een paar collega's gehad waarmee ik erg goed kon opschieten. Dit zorgt ervoor dat je de leuke momenten met elkaar kunt delen, maar geeft je ook steun in moeilijkere tijden. Zoek dus naar wederzijdse collegialiteit. Ook adviseer ik assistenten, die tijdens de opleiding tegen problemen aanlopen zoals bijvoorbeeld moeite met timemanagement, werk-privé balans of omgaan met patiënten, vroegtijdig om hulp en advies vragen. Tijdens mijn opleiding heb ik op aanraden van mijn opleider een coachingstraject gevolgd. De tips en inzichten die ik toen heb gekregen, pas ik nu nog dagelijks in de praktijk toe en hebben mijn werk een stuk makkelijker gemaakt! Dit zou ik dan ook aan iedereen kunnen aanraden die daar behoeften aan heeft.

Detection and treatment of pulmonary vascular disease

Samenvatting Lizza Botros

Vrije Universiteit Amsterdam, 4 maart 2022

Promotor: Prof. dr. A. Vonk Noordegraaf

Copromotor: Prof. Dr. H.J. Bogaard



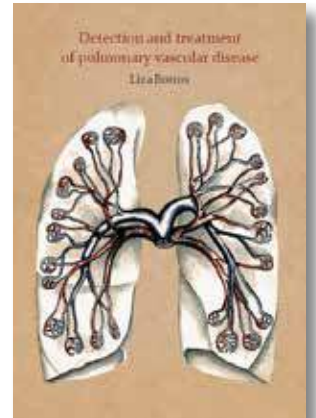
Bloedvaten zijn verantwoordelijk voor het uitwisselen van gasen zoals zuurstof en koolstofdioxide, en voedingsstoffen zoals suikers, eiwitten en vetten naar de weefsels en organen. De binnenbekleding van elk bloedvat bestaat uit endotheelcellen. Dit zijn bakstenen die als een strakke keten tegen elkaar aan liggen zodat er geen vocht uit de bloedvaten kan weglekken en zodat de bloeddruk wordt gereguleerd. Dit proefschrift focust zich op het endotheel in de longen. Pulmonale arteriële hypertensie (PAH) is een ziekte van het endotheel in de long slagaderwand. Deze wand wordt dikker en stijver waardoor de bloeddruk in de longen te hoog wordt. Het ontstaan van deze ziekte is nog steeds niet helemaal duidelijk, maar het verlies en beschadigen van bloedvaten staat centraal. Het diagnosticeren van PAH is erg moeilijk, duur en ingrijpend. Het zou daarom erg handig zijn als we met een simpel buisje bloed bij de huisarts kunnen vaststellen wie de ziekte heeft en wie niet. Wij hebben daarom geprobeerd stoffen in het bloed te vinden, zogenaamde biomarkers, die specifiek zijn voor PAH. Helaas blijken er op dit moment nog geen stoffen in de bloedbaan te circuleren die specifiek zijn voor PAH, met name omdat deze stoffen ook vaak verhoogd zijn bij mensen met een hartziekte zoals hartfalen. Daarom hebben we nog geen snelle én specifieke bloedtest die we in de praktijk kunnen gebruiken. Wij probeerden een tweede methode om PAH te diagnosticeren dmv een PET-scan, dit is een scan met een radioactieve stof. Helaas bleek ook deze methode niet effectief in het diagnosticeren van PAH. De behandeling van PAH focust zich op dit moment met name op het laten ontspannen van de spiertjes in de bloedvaten, en niet op

de verdikking en verstijving van het bloedvat. Daarom hebben wij 15 patiënten met een experimenteel geneesmiddel dat mercaptopurine heet, gedurende 4 maanden behandeld. De onderzoeksvraag was of de druk in de longslagaders zou dalen na behandeling. Wij vonden inderdaad een daling in de bloeddruk van de longen na therapie, maar er waren ook erg veel bijwerkingen. Daarom blijkt dit geneesmiddel wel effectief, maar niet veilig voor dagelijks gebruik.

In het tweede gedeelte van dit proefschrift onderzoeken wij de in- en uitstroom van vocht uit de bloedvaten in de longen. Als er vocht weglekt de longen in, kan er niet genoeg gasuitwisseling plaatsvinden en worden patiënten erg benauwd. Om meer inzicht te krijgen in het ontstaan van lekkende bloedvaten in de longen kijken wij naar de effecten van een geneesmiddel met de naam bosutinib, op het endotheel. Wij zagen dat de verbindingen tussen de endotheelcellen verder versterkt was na behandeling met bosutinib. Zoals hierboven aangegeven werd dus als het ware het cement tussen de bakstenen verstevigd. Ten tweede testten wij bosutinib in een muis met een longinfectie waardoor er vocht weglekt in de longen. Wij zagen na zes uur behandeling met bosutinib al een sterk beschermend effect op het endotheel, en daarmee een duidelijke vermindering in de lekkage van de longbloedvaten. Als laatste testten wij bosutinib in een rat waarbij we kunstmatig een ongeluk, ook wel 'trauma', hebben nagedaan met een bloedtransfusie. Zowel een trauma als een bloedtransfusie kan namelijk ook aanleiding geven tot lekkende bloedvaten in verschillende organen. Door middel van kleurstoffen die wij in de bloedsomloop hadden gespoten, zagen wij dat er veel minder kleurstof in de longen was weggelekt. Hieruit concluderen wij dus dat bosutinib een potentiële nieuwe behandeling is voor patiënten met vaatlekkage.

Toen er in 2019 het SARS-CoV-2 virus oprukte over de wereld, werden veel mensen met het Corona virus disease 2019 (COVID-19) opgenomen. Opmerkelijk veel patiënten hadden vocht in de longen door lekkende bloedvaten. Wij hebben daarom 400 patiënten met COVID-19 en zuurstofbehoefte in het ziekenhuis behandeld met imatinib. De helft van de patiënten kreeg imatinib, de andere helft kreeg een placebo. Wij zagen geen verbetering in de zuurstofbehoefte van de patiënten, maar wel een vermindering van aantal overlijden en een kortere intensive care (IC) opname. Dit is belangrijk omdat hiermee de druk op de IC's in Nederland kan worden verminderd.

[Het complete proefschrift kunt u downloaden op de NVALT-website.](#)



Tuberculosis in Suriname

Trends in epidemiology, diagnostics and treatment

Samenvatting proefschrift Fitzgerald Anoop Gopie

Universiteit van Suriname, 10 november 2021

Promotor: dr. S.G.S Vreden

Co-promotor: dr. C.W.R. Zijlmans



Mondiaal werd in 2019 bij 10 miljoen mensen tuberculose vastgesteld, waarvan 1.4 miljoen kwam te overlijden en 208.000 besmet waren met HIV. Tussen 2000 en 2015 zijn er 33 miljoen mensen overleden aan tuberculose en was het wereldwijd aan TBC te wijten economisch verlies 616 miljard US\$. Indien er geen actie wordt ondernomen, kan tuberculose tussen 2015 en 2030 nog eens 28 miljoen dodelijke slachtoffers maken en een wereldwijd financieel verlies van 984 miljard US\$ veroorzaken. Om

deze ongunstige vooruitzichten aan te pakken is door de WHO de End TB Strategy 2035 gelanceerd.

Longtuberculose werd gediagnosticeerd aan de hand van de anamnese, thoraxfoto en sputum microscopie, en na ruim 8 weken volgde bevestiging door groei van mycobacterium tuberculose in het kweekmedium. In het afgelopen decennium hebben moleculaire technieken zoals de GenXpert test de diagnostiek van tuberculose en de drugresistentie bepaling verbeterd en versneld.

Tuberculose is een goed behandelbare ziekte met eerstelijns medicatie isoniazide, rifampicine, ethambutol en pyrazinamide, waarbij van eminent belang zijn de beschikbaarheid van tuberculostatica, de therapietrouw en behandeling van co-morbiditeit als HIV. Therapie ontrouw resulteert in onvolledige behandeling met als gevolg relapse en kans op resistentie tegen tuberculostatica, hetgeen in 2018 bij een half miljoen mensen wereldwijd werd vastgesteld. Tweedelijns tuberculostatica zijn duurder, minder effectief, hebben meer bijwerkingen en zijn vaak toxisch en dienen veel langer ingenomen te worden dan de gangbare 6 maanden eerstelijns therapie.

Volgens schatting heeft 25% van de wereldbevolking latente tuberculose; betekende dat een persoon besmet is met TB, maar geen ziekteverschijnselen vertoont en derhalve een reservoir vormt van "nieuwe" tuberculose cases. Diagnostiek van latente tuberculose is afhankelijk van de nationale infrastructuur en financiële mogelijkheden, waarbij gebruik wordt gemaakt van de IGRA test (interferon gamma release assay) of de Mantoux huidtest. BCG vaccinatie blijkt effectief te zijn voor de preventie van ernstige tuberculose bij zuigelingen en kinderen, maar er is geen effectief tuberculose vaccin voor volwassenen.

Deze dissertatie beschrijft aspecten van tuberculose in Suriname. De bevolking van Suriname, 592.000 in 2021, kent diverse etnische groepen als gevolg van haar koloniale verleden. Zo

zijn er Creolen, afstammelingen van Afrikaanse slaven die mogelijk ook Europese voorouders hebben; Hindostanen, afstammelingen van contractarbeiders uit Brits-Indië; Javanen, afstammelingen van contractarbeiders uit Java, Nederlands-Indië; en Marrons, afstammelingen van ontsnapte Afrikaanse slaven. Daarnaast zijn er individuen van gemengde etniciteit en de inheemse indianen zoals de Trio-, Wayana- en Akurio-stammen. Veel Marrons en Indianen wonen nog steeds in geïsoleerde dorpen in het afgelegen dichtbeboste binnenland van Suriname.

In mijn thesis worden besproken de epidemiologie, vooruitgang in diagnostiek en de behandel-trend van tuberculose in Suriname.

Het blijkt dat tuberculose vaker voorkomt bij Inheemsen die ver van het zorgsysteem wonen en een lage SES (socio-economische status) hebben en bij Creoolse mensen, die HIV infectie als risicofactor hebben, waarbij de hogere incidentie blijft bestaan ook als er gecorrigeerd wordt voor HIV co-infectie.

Vóór de introductie van de GenXpert test in 2012, toonde groei vaak non-tuberculeuze mycobacteriën (NTM) in het sputum van patiënten die reeds voor longtuberculose behandeld werden. Dit impliceert dat patiënten mogelijk onterecht behandeld werden voor tuberculose.

Daarnaast heeft de GenXpert test vroegtijdige rifampicine resistentie mogelijk gemaakt. Opvallend was dat zowel patiënten met rifampicine gevoelige als rifampicine resistente tuberculose, beide groepen behandeld met standaard dosering eerstelijns tuberculostatica, goede behandeluitkomsten hadden. Analyse van dit fenomeen tijdens het RIVM toont dat er sprake is van een milde vorm van rifampicine resistentie ten gevolge van de D435Y mutatie in het rpoB gen. Deze mutatie is ook vastgesteld bij Nederlandse tuberculose patiënten met een Surinaamse achtergrond.

De Mantoux huidtest is beschouwd waarbij naar onze mening de afkap-waarde van 10 mm in Suriname te scherp is voor individuen die geen risicofactoren voor tuberculose hebben. De afkapwaarde van de Mantoux test voor deze personen zou 15 mm moeten zijn.

Het complete proefschrift kunt u downloaden op de NVALT-website.



Right ventricular failure in PAH

Samenvatting proefschrift Eva Lilian Peters

Vrije Universiteit Amsterdam, 9 december 2021

Promotor: Prof. dr. A. Vonk Noordegraaf

Copromotoren: Prof. Dr. H.J. Bogaard, dr. F.S. de Handoko-Man



Idiopathische pulmonale arteriële hypertensie (iPAH) is een zeldzame en ernstige aandoening van de arteriën in de longen. Vernauwingen in het lumen van deze bloedvaten verhogen de druk op het rechterventrikel (RV) van het hart, wat uiteindelijk leidt tot rechter hartfalen. De chronische overbelasting van het RV zorgt voor een

viciuze cirkel van zuurstoftekort, veranderingen in het metabolisme, neurohormonale activatie en verdere verslechtering van de RV functie. In dit proefschrift hebben we drie strategieën onderzocht die kunnen bijdragen aan het doorbreken of vertragen van deze viciuze cirkel in iPAH: het verbeteren van zuurstof toevoer, het verminderen van de vraag naar zuurstof, en het herstellen van de neurohormonale balans.

Zuurstof toevoer

We hebben gekeken naar de regulatie van myoglobine (Mb) in het hypertrofe RV en vonden geen toename van Mb mRNA expressie. De totale hoeveelheid Mb eiwit nam wel toe, wat wijst op verhoogde translatie. Echter, de minimale extracellulaire zuurstofspanning die nodig is om te voorkomen dat de kern van de cel hypoxisch wordt was twee keer hoger dan in gezonde dieren. Dus is de toename in Mb niet voldoende om ook te voldoen aan de verhoogde vraag naar zuurstof. Daarmee ontstaat een mismatch in de vraag en aanbod om zuurstof.

Zuurstofverbruik

Vervolgens hebben we gekeken naar de mogelijkheden om de vraag naar zuurstof te verlagen. We hebben een histochemische methode gekwantificeerd om daarmee mitochondriële efficiëntie ex vivo te kunnen schatten. Het voordeel van deze methode is dat we slechts kleine stukjes bevroren weefsel nodig hebben. Dit vergroot de kans dat schaars weefsel gebruikt kan worden voor deze bepaling. Met behulp van deze techniek vonden we een heterogene afname in mitochondriële efficiëntie in de harten van MCT ratten.

Monoamine oxidase A (MAO-A) is een mogelijk grote bron van zuurstofverbruik en producent van vrije zuurstofradicalen (ROS). Inhibitie van MAO-A activiteit met clorgyline verminderde de vasculaire vernauwing, en daarmee de belasting op het RV in het Sugen-Hypoxie (SuHx) model van pulmonale hypertensie. Om

de directe effecten van MAO-A inhibitie op het RV te bestuderen gebruikten we een model waarbij de longslagader vernauwd wordt door middel van een bandje (PTB model). Hoewel de expressie van MAO-A in dit model sterk was toegenomen, zagen we geen effect van MAO-A inhibitie met clorgyline. Bij patiënten zagen we alleen een toename van MAO-A expressie in de longen, maar niet in het RV.

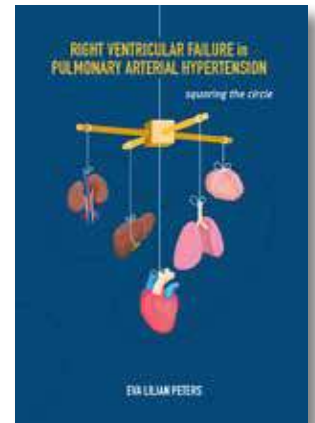
De neurohormonale balans

Regulatie van bloeddruk, hartslag en ventilatie staat grotendeels onder controle van het autonome zenuwstelsel (ANS) en het renin-angiotensine aldosteron systeem (RAAS). In iPAH is er een chronische onbalans in beide systemen wat kan leiden tot verdere verslechtering van de hartfunctie. Chronische activatie van het sympathische zenuwstelsel is mogelijk ook één van de oorzaken van hyperventilatie. Daarom hebben we gekeken naar de effecten van twee relatief simpele methodes om de sympathische activiteit te verlagen in iPAH patiënten. Zowel langdurig gebruik van bètablokkers als het kortdurend inademen van extra zuurstof leidden tot een verlaging van de hartslag, wat wijst op een vermindering van de sympathische activiteit. Desondanks zagen we geen enkel effect van deze interventies op de ventilatie in rust of tijdens inspanning. Hoewel eerdere studies een belangrijke rol van het sympathisch zenuwstelsel in het ontstaan van hyperventilatie suggereerden, lijkt het er dus op dat ook andere mechanismen een rol kunnen spelen.

Ten slotte hebben we in het neurohormonale systeem in iPAH in detail besproken alsook de interventies erop die in het lab en in klinische studies zijn getest. Hoewel er veelbelovende resultaten zijn, zijn grote klinische trials om deze te bevestigen vaak niet mogelijk door het kleine aantal PAH-patiënten.

Concluderend kunnen we stellen dat Mb expressie, mitochondriële inefficiëntie, MAO-A activiteit en neurohormonale onbalans als aangrijpingspunt voor behandelingen kunnen dienen. Omdat waarschijnlijk geen van deze mechanismes op zichzelf de ontwikkeling en progressie van RV falen veroorzaakt, is het van belang de viciuze cirkel van RV verslechtering en falen als geheel aan te pakken. Hiertoe kunnen sport en fysieke activiteit een belangrijke rol dienen.

Het complete proefschrift kunt u downloaden op de NVALT-website.



Nieuwe behandeldoelen voor pulmonale arteriële hypertensie en rechter ventrikel falen

Samenvatting proefschrift Xiaoqing Sun

Vrije Universiteit Amsterdam, 1 juni 2022

Promotor: Prof. dr. A. Vonk Noordegraaf

Copromotoren: Prof. Dr. H.J. Bogaard, dr. F.S. de Handoko-Man



Pulmonale arteriële hypertensie (PAH) is een ziekte die wordt gekenmerkt door progressieve vernauwing van de bloedvaten in de long. Door de vernauwing van de bloedvaten ontstaat er een verhoogde werkdruk voor de rechter ventrikel (RV), en uiteindelijk RV falen. Mijn proefschrift gaat over nieuwe veelbelovende therapieën voor PAH en RV dysfunctie, inclusief therapieën gericht op bone morphogenetic protein type 2 receptor (BMPR2) signalering, groei-

factoren, histone deacetylasen (HDACs), en therapieën gericht op het RV.

De rol van BMPR2 signalering in PAH

Bij erfelijke vormen van PAH worden in 80% van de gevallen genetische mutaties van het BMPR2 gen gevonden. BMPR2 is een onderdeel van TGF- β receptor familie, en is verantwoordelijk voor de aansturing van vele cellulaire processen. In mijn proefschrift laat ik zien dat BMPR2 receptor expressie verminderd is in de longvaten van patiënten met idiopathische en erfelijke PAH. Bij de diermodellen konden we deze resultaten niet repliceren maar waren downstream targets van deze receptor wel aangedaan. Onze studies ondersteunen het idee dat BMPR2 signalering inderdaad potentiële therapeutische waarde heeft voor PAH. We laten een belangrijk verband zien tussen Nur77, een orphan nuclear receptor, en BMPR2 in PAH. We vonden dat een verminderde Nur77 activiteit in PAH longen leidt tot minder BMPR2 expressie. In een PAH diermodel werd Nur77 geactiveerd door middel van 6-mercaptapurine (6-MP) toediening, wat leidde tot een verminderde vaatremodelering in longweefsel en een verhoogde BMPR2 expressie. Naast 6-MP heb ik ook de potentiële therapeutische waarde van MntBAP in een PAH diermodel bestudeerd. We vonden dat MntBAP de expressie van de BMPR2 receptor in endotheelcellen van PAH patiënten verhoogt. In een PAH diermodel leidde MntBAP toediening tot verminderde vaatremodelering in longweefsel en een betere overleving.

Andere nieuwe veelbelovende therapieën voor PAH

Naast opregulatie van BMPR2 kan er ook therapeutisch voordeel zijn van het beïnvloeden van groeifactoren signalering en HDACs in PAH. We hebben gekeken naar de effecten van nintedanib, een tyrosine-kinase remmer gericht op VEGF, PDGF, FGF en TGF- β sig-

nalering. Hoewel proliferatie van gezonde endotheelcellen wordt geremd door nintedanib, wordt dit effect niet gezien in PAH endotheelcellen. Wel vonden wij onverwacht een verbetering op RV dilatatie in een PAH diermodel, mogelijk door fibrose remming in het hart. Deze

studie suggereert dat nintedanib, een medicament goedgekeurd voor patiënten met idiopathische pulmonale fibrose (IPF), veilig kan worden gebruikt in de context van pulmonale hypertensie geassocieerd met IPF. Om HDACs te bestuderen, kozen wij voor quisinostat, een nieuwe tweede generatie remmer van HDACs. We vonden dat proliferatie en inflammatie van PAH endotheelcellen wordt geremd door quisinostat, met een positief effect op vaatremodelering in PAH diermodellen.

Veelbelovende therapieën gericht op het RV

RV functie is een belangrijke prognostische factor voor PAH. Inflammatie, apoptose en oxidatieve stress, zoals beschreven zijn in veel andere vormen van hartfalen, komen ook voor in het RV van PAH patiënten. Gebaseerd op deze gegevens hebben we veelbelovende behandelingen voor RV falen bestudeerd.

We hebben gekeken naar de effecten van dichlooracetaat (DCA) op apoptose in het RV. DCA remt pyruvaat dehydrogenase kinase en bleek een veelbelovende nieuwe therapie voor PAH. Echter, studies naar het effect van DCA op apoptose laten wisselende resultaten zien. In een rat-model van PAH hebben we gevonden dat behandeling met DCA een gunstig effect heeft op het RV, niet alleen door apoptose in het RV te verminderen maar ook door de mitochondriële functie te verbeteren. Dit ondersteunt het idee dat DCA inderdaad een veelbelovende behandeling is voor PAH. Oxidatieve stress hangt nauw samen met inflammatie en apoptose. Als mitochondrieel enzym is monoamine oxidase A (MAO-A) een grote bron van oxidatieve stress. Wij hebben gevonden dat de expressie van MAO-A is toegenomen in de longvaten van PAH patiënten en ratten met PH of RV falen. Inhibitie van MAO-A met clorgyline verlaagde de nabelasting op het RV in een PAH diermodel, door oxidatieve stress te verlagen. Concluderend lijkt MAO-A betrokken te zijn bij de pathofysiologie van PAH.

Het complete proefschrift kunt u downloaden op de NVALT-website.



Multidisciplinaire behandeling van klinische studies

Begin 2021 is door longchirurg dr. Koen Hartemink (Antoni van Leeuwenhoek) het Multidisciplinair Researchplatform Longoncologie opgericht. Het initiatief dat Koen samen met prof. dr. Ad Verhagen (cardiothoracaal chirurg Radboudumc), prof. dr. Egbert Smit (longarts LUMC en Antoni van Leeuwenhoek) en prof. dr. Michel van den Heuvel (longarts Radboudumc en voorzitter van Stichting NVALT studies) startte, begon met een studie initiatief tussen 5 centra, maar groeide spoedig uit tot een onderzoeksplatform waar multidisciplinaire studies geïnitieerd en gestart worden. Doel van het platform is om laagdrempelig multidisciplinaire en multicenter studie initiatieven met elkaar te bespreken, uit te werken en te starten.

Koen had bij start voor ogen een platform op te zetten waarop iedereen laagdrempelig een studie idee kan presenteren aan de deelnemers van het platform, zodat de initiatiefnemer vervolgens de gegeven adviezen uit kan werken in een protocol, METC-goedkeuring en eventuele financiering kan regelen, zodat andere deelnemers van het platform relatief eenvoudig kunnen participeren zodra de studie van start gaat. Anderzijds kunnen uitgewerkte studieprotocollen of reeds gestarte studies gepresenteerd worden om deelnemers te informeren of hen te vragen te participeren.

Multidisciplinaire aanpak

Het Multidisciplinaire Researchplatform is opgezet om ideeën voor klinische studies multidisciplinair te bespreken. Alle deelnemers dragen bij aan benadering van de onderzoeksvraag vanuit verschillende kanten om zo ook recht te doen aan de multidisciplinaire aanpak bij de behandeling van patiënten. Onderzoekers kunnen hun ideeën pitchen, en deelnemers delen hun ervaring en geven hun mening, bijvoorbeeld m.b.t. de methodologie van het onderzoek, dataverzameling en patiënt toestemming. Het doel is om iedereen die geïnteresseerd is, te laten participeren aan studies en deelnemers in de auteursgroep of in een 'collaboration group' betrokken te laten zijn bij publicaties om zodoende gezamenlijk te profiteren van de wetenschappelijke output van op het Researchplatform lopende studies.

Andere voordelen van het Multidisciplinair Researchplatform Longoncologie zijn:

- Zeldzame pathologie (mesothelioom, NET, mediastinale tumoren, zeldzame mutaties, etc.) multicenter bundelen om het aantal inclusies te vergroten en looptijd van een studie te verkorten.
- Voorkomen dat er tegelijkertijd 2 vergelijkbare studies in Nederland starten (concurrentie) en aldus middels het Researchplatform de krachten in deze te bundelen.
- Mogelijkheid om een studiedesign te maken o.b.v. een grotere studiepopulatie, dus mogelijkheid andere typen studies te initiëren dan in geval van een singlecenter initiatief.
- Snellere inclusie en voortgang studies bij een grotere studiepopulatie a.g.v. multicenter inclusie van patiënten.
- Door multicenter inclusie een groter cohort patiënten kunnen includeren en daarmee een interessante partner zijn voor de industrie (funding) en potentiële geldschietters.

Multicenter overleg en partners

Wat begon met participatie door longarts, radiotherapeut en chirurg uit vijf academische centra en het Antoni van Leeuwenhoek, groeide uit tot een groep met deelnemers uit academische en niet-academische centra, met aansluiting van een aantal pathologen, onderzoekers/promovendi en AIOS.

Sinds medio 2021 is het Dutch Oncology Research Platform (DORP, o.a. Jacolien Coes en Evelijn Zeijdner) partner geworden van het Researchplatform. DORP (<https://www.researchplatform-dorp.nl>) ondersteunt in begeleiding van onderzoekers in de aanloop naar start van een onderzoeksproject en brengt onderzoekers met specifieke vragen en behoeften in contact met bij onderzoek betrokken instanties, statistici, etc. Online publiceert DORP diverse links naar voor onderzoekers interessante bijlagen (o.a. een 'Clinical Road Map', 'Toolkit Study Preparation', 'Trial Information', etc.).

Gelijktijdig is ook de Stichting NVALT studies (o.a. dr. Lizza Hendriks en Astrid Keijser) partner geworden van het Researchplatform. De Stichting is opgezet om longoncologische studies te faciliteren en maakt momenteel een moderniserings- en professionaliseringsslag met als doelstellingen: vormgeven wetenschappelijke richting van de NVALT, een informatiepunt zijn voor aspirant onderzoekers, ondersteunen bij uitwerken van onderzoeksideeën en faciliteren van sponsorschap of endorsement van studies. Doelstellingen die passen bij het Multidisciplinair Researchplatform Longoncologie. Stichting NVALT studies kan onderzoekers van het Researchplatform o.a. ondersteunen bij uitwerking van het idee t.b.v. de fondsaanvraag i.s.m. het NVALT datacenter, een check op draagvlak vanuit de longartsen, hulp bij de studiebegroting en zoeken financiering, kennis op het gebied van de WMO en GCP, etc. Daarnaast kunnen gezamenlijke kennisiaten geïdentificeerd worden (vaststellen 'Kennisagenda') om toekomstige studies hierop af te stemmen. Vanuit de NVALT is de sectie 'Wetenschap & Innovatie' hierbij betrokken.

Online vergaderingen

Tijdens de online vergaderingen (middels Teams) van het Researchplatform wordt medische wetenschap en logistieke zaken rondom klinisch onderzoek besproken, vindt er een update plaats van de lopende (of nog op te starten) multidisciplinaire studies op het platform en worden nieuwe studie initiatieven gepresenteerd. De vergaderingen vinden iedere drie maanden plaats en in juni staat de zesde vergadering gepland. Inmiddels worden 5 studies (OPALung, ESLUNG, STRATOS, PROTAN en UPLAN trial) op het Researchplatform besproken.

Opzetten studies

Het opzetten van een klinische studie begint met een idee, gevolgd door literatuuronderzoek naar datgene dat bekend is aangaande het onderwerp, om vervolgens een onderzoeksvraag te formuleren. Het onderzoeksidee bespreken met collega's is van meerwaarde en helpt in formuleren van de vraagstelling(en) en uitwerken van een onderzoeksplan. De onderzoeker wordt ge-



Dr. Koen J. Hartemink, long- en gastro-intestinaal-/oncologisch chirurg Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam. Hij behandelt patiënten met longkanker, mediastinale tumoren en het slokdarm-/maagcarcinoom. Operaties worden minimaal invasief (robot of VATS) gedaan of middels thoracotomie/sternotomie na inductiebehandeling of in salvagesetting. Op het gebied van onderzoek houdt hij zich bezig met diverse multidisciplinaire studies bij stadium I, II en III NSCLC, TIL's, oligoprogressie, robotchirurgie en onderzoek naar kwaliteit (DLCA).

holpen in het maken van keuzes m.b.t. doelgroep, methodologie (randomisatie, single-arm of retrospectief onderzoek), verzamelen van data, etc. Daarnaast zijn er wettelijke verplichtingen en procedures waaraan voldaan moet worden. Deze worden onderwezen tijdens de GCP-/BROK-scholing en hierover is informatie te vinden op de website van de CCMO. Deelnemers van het onderzoeksplatform, DORP en stichting NVALT studies helpen elkaar om ook dit soort zaken te bespreken. Tijdens de overleggen bespreken we ook welke opties er zijn voor financiering van het project, bijvoorbeeld of het ingediend kan worden bij KWF of ZonMW, of dat er wellicht interesse is vanuit de farmaceutische industrie. De multidisciplinaire en multicenter aanpak van klinische studies helpt de onderzoeker een gedegen onderzoeksplan te schrijven en uit te rollen.

De toekomst

Het Multidisciplinaire Researchplatform heeft inmiddels een vaste plek gekregen in het onderzoekslandschap. Het is de wens om uit te breiden en ook niet-oncologische studies via het platform uit te rollen, met mogelijk opsplitsen van de agenda in een oncologische en niet-oncologisch deel. Daarnaast is er interesse getoond vanuit België om te participeren tijdens de vergaderingen. Doel voor de

toekomst is een multidisciplinair platform te hebben als centrale plek in Nederland waarop iedereen zijn/haar multidisciplinaire multicenter studie, of aanzet daartoe, kan presenteren, uit kan werken en kan starten, opdat het voor iedereen mogelijk wordt laagdrempelig te participeren aan studies.

Indien men interesse heeft in deelname aan de (3-maandelijkse) online vergaderingen van het Researchplatform, of een studie initiatief wil voorleggen, kan men zich aanmelden via k.hartemink@nki.nl.

COVID-19 projecten

Na het uitbreken van de coronacrisis waren er al snel veel steunbetuigingen voor de medewerkers binnen de gezondheidszorg, vanuit de overheid, verschillende bedrijven, maatschappelijke organisaties, sportverenigingen en particulieren. Het bedrijf Smurfit Kappa ging verder dan een steunbetuiging: het bedrijf stelde maar liefst 75.000 Euro beschikbaar voor onderzoek naar COVID-19. Dankzij collega longarts Herwin Machiels en diens broer Frank, werkzaam bij Smurfit Kappa, werd de genereuze gift toegekend aan de NVALT, om te verdelen over verschillende onderzoeksprojecten.

Verschiedende projecten werden gehonoreerd. Hieronder enkele terugkoppelingen van het onderzoek dat we hiermee uit hebben kunnen voeren. We zijn uitermate blij met dit bedrag van Smurfit Kappa en de uitkomsten van het onderzoek.

Peter Kunst, Wetenschappelijk secretaris NVALT

Counter-COVID studie, de effecten van imatinib bij COVID-19

Begin 2020 stond SARS-CoV-2 nog te boek als het Wuhan-virus. Er was consensus dat infectie met dit virus typische bilaterale infiltraten kon veroorzaken en dat steroïden vermeden moesten worden. De bilaterale infiltraten deden vermoeden dat er bij COVID-19 sprake was van vasculaire lekkage, zoals we dat ook bij het longoedeem van ARDS kennen. In vitro en in vivo studies hadden eerder al aangetoond dat de tyrosine kinase remmer imatinib deze vasculaire lekkage kan remmen onder inflammatoire omstandigheden¹. Omdat er nog geen bewezen medicamenteuze behandeling beschikbaar was voor COVID-19, werd het uiterste van iedereen gevergd om het effect van imatinib te onderzoeken. Financiële ondersteuning was snel geregeld met hulp van de AMC foundation, ZonMW en NVALT. Ruim een maand na de eerste bewezen SARS-CoV-2 infectie in Nederland werd gestart met de CounterCOVID studie, een dubbelblind gerandomiseerde klinisch studie waar uiteindelijk 13 ziekenhuizen aan deelnamen. Van maart 2020 tot januari 2021 werden 385 patiënten 1:1 gerandomiseerd voor een 10-daagse behandeling met imatinib of placebo. Tussen beide groepen werd geen verschil geobserveerd in het primaire eindpunt: de tijd tot het stoppen van zuurstof-suppletie en invasieve beademing². Opmerkelijk was wel dat patiënten die imatinib kregen een mortaliteitsreductie van bijna 50% hadden. De mediane beademingsduur van 7 dagen lag in de imatinib groep significant lager dan de 12 dagen in de placebogroep. Dit gaf de suggestie dat waarschijnlijk alleen patiënten met een ernstig ziektebeloop baat hebben bij een behandeling met imatinib. Een meer gedetailleerde analyse van 56 invasief beademde patiënten bevestigde dat patiënten in de imatinib groep gunstigere beademingsvoorwaarden had-

den en sneller in staat waren weer zelfstandig zuurstof op te nemen³. Dit was met name zichtbaar in een sneller herstel van de PaO₂/FiO₂ ratio, een maat voor de efficiëntie van zuurstof-opname. Vermoedelijk wordt het gunstige effect van imatinib verklaard door de resolutie van longoedeem. In een vervolgstudie wordt momenteel het effect van intraveneus imatinib op longoedeem bij COVID-19 beoordeeld bij invasief beademde patiënten⁴. Het primaire eindpunt van deze vervolgstudie is de hoeveelheid extravasculair longwater. Er is inmiddels veel vooruitgang geboekt in de behandeling van COVID-19, maar we beseffen ons ook dat het virus ons meer dan eens, in de slechte zin van het woord, heeft verrast. We hopen daarom snel te weten wat imatinib in de toekomst kan betekenen in de behandeling van COVID-19.

*Harm-Jan Bogaard
Erik Duijvelaar
(Amsterdam UMC)*

Referenties

1. Aman J, van Bezu J, Damanafshan A, et al. Effective treatment of edema and endothelial barrier dysfunction with imatinib. *Circulation*. 2012 Dec;126(23):2728–38.
2. Aman J, Duijvelaar E, Botros L, et al. Imatinib in patients with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(9):957–68.
3. Duijvelaar E, Schippers JR, Smeele PJ, et al. Long-term clinical outcomes of COVID-19 patients treated with imatinib. *The Lancet. Respiratory medicine*. 2022.
4. Atmowihardjo L, Schippers JR, Bartelink IH, et al. The INVENT COVID trial: a structured protocol for a randomized controlled trial investigating the efficacy and safety of intravenous imatinib mesylate (Impentri®) in subjects with acute respiratory distress syndrome induced by COVID-19. *Trials*. 2022 Feb;23(1):158.

Onderzoek naar associatie van genetische varianten met COVID-19

Er is grote variatie in respons op het SARS-CoV-2 virus, van asymptomatisch verloop tot overlijden door orgaan falen, dit laatste wordt met name waargenomen in de oudere patiënt (Rosenberg et al., 2020). Zulke verschillen zijn niet alleen geassocieerd met leeftijd, maar kunnen ook worden beïnvloed door genetische variaties in de mens.

ACE2

SARS-CoV-2 bindt aan Angiotensin-converting-enzym 2 (ACE2), een molecuul aanwezig op epitheel- en endotheelcellen in de long. Na infectie van deze cellen ontstaat celdood. Hierbij komen grote hoeveelheden cytokines en pro-inflammatoire factoren vrij die leiden tot een interstitiële longontsteking (Fu, Cheng, & Wu, 2020). Het ACE2 gen (gelegen op het X-chromosoom) kent meerdere genetische varianten. Enkele zijn eerder door ons bestudeerd in pulmonale sarcoïdose. Uit dit onderzoek bleek een bepaalde combinatie van allelen (haplotype) vaker voor te komen bij mannen met ernstiger vormen van pulmonale sarcoïdose (A. Kruit, H.J.T. Ruven, J.C. Grutters, 2005). In deze studie hebben wij onderzocht of enkele genetische variaties in het ACE2 gen (rs12689012, rs233574, rs1978124, rs2074192, rs2285666, rs4646152 en rs41303171) geassocieerd zijn met het krijgen van COVID-19 en overlijden. Geen van de onderzochte ACE2 varianten predisponeerde tot het krijgen van COVID-19 of was geassocieerd met overleving. Ook het haplotype dat in de studie van Kruit was geassocieerd met een ernstigere vorm van pulmonale sarcoïdose was niet geassocieerd met overlijden aan COVID-19.

MUC5B

Daarnaast hebben we een onderzoek gedaan naar een genetische variant in de promotor van het MUC5B gen. Mucine 5B (MUC5B) is een belangrijk onderdeel van een adequate afweer van de luchtwegen (Roy et al., 2014). Hogere MUC5B expressielevels zijn geassocieerd met het T-allel van het MUC5B polymorfisme rs35705950 (Seibold et al., 2011). Dit T-allel is een risicofactor voor het krijgen van idiopathische pulmonale fibrose (IPF), een ziekte die met name op oudere leeftijd voorkomt (Seibold et al., 2011). Verschillende studies hebben aangetoond dat zowel IPF als COPD bepaalde ziekte predisponerende loci gemeen hebben, waarbij de respectievelijke risico-allelen de expressie niveaus tegengesteld beïnvloeden (Hobbs et al., 2017). Deze observaties hebben geleid tot een beschrijving van een theorie van 'trade-offs' in longziekte bij ouderen, waarbij een allel dat risico geeft op een longziekte, kan beschermen tegen een andere longziekte bij ouderen (Van Moorsel, 2018). Derhalve hebben we onderzocht of MUC5B rs35705950 is geassocieerd met ernstige COVID-19. We hebben een case-control studie gedaan naar MUC5B rs35705950 in patiënten met ernstige COVID-19 van Europese afkomst in een Nederlands discovery cohort en drie replicatie cohorten (uit Groot-Brittannië, Italië en Spanje). In al deze cohorten werd aangetoond dat het T-allel beschermt tegen het ontwikkelen van ernstige COVID-19. Een meta-analyse van deze cohorten liet een negatieve associatie zien voor het T-allel

met ernstige COVID-19 (Odds ratio = 0,76; $p=6,6 \cdot 10^{-6}$) (van Moorsel et al., 2021).

In deze studie laten we zien het MUC5B rs35705950 T-allel een rol speelt in de kans op longziekten zoals COVID-19, bij ouderen. Terwijl het T-allel een bekende risicofactor is voor het krijgen van IPF, laat deze studie zien dat het T-allel beschermt tegen ernstige COVID-19. Dit suggereert dat de verhoogde MUC5B expressie die veroorzaakt wordt door het T-allel, bescherming biedt tegen infectie met SARS-CoV-2. De betrokkenheid van hetzelfde MUC5B locus en tegengestelde risico allelen in COVID-19 en IPF biedt meer bewijs voor het bestaan van 'trade-offs' tussen optimale expressie levels in de oudere long. Gedurende veroudering kunnen kleine verschillen in constitutionele expressieniveaus leiden tot predispositie tot ziekte.

Deze studie werd gefinancierd door een COVID-19 grant van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose.

Meer lezen: van Moorsel et al. The MUC5B Promoter Polymorphism Associates With Severe COVID-19 in the European Population. *Front. Med.* 8:668024. doi: 10.3389/fmed.2021.668024

*Annette van der Vis, Coline van Moorsel en Jan Grutters
St Antonius ILD Expertisecentrum*

Referenties

- A. Kruit, H.J.T. Ruven, J.C. Grutters, J. J. M. van den B. (2005). Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) haplotypes are associated with pulmonary disease phenotypes in sarcoidosis patients - *PubMed. Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases*, (3), 195–203.
- Fu, Y., Cheng, Y., & Wu, Y. (2020). Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. *Virologica Sinica*, 35(3), 266. <https://doi.org/10.1007/S12250-020-00207-4>
- Hobbs, B. D., De Jong, K., Lamontagne, M., Bossé, Y., Shrine, N., Artigas, M. S., ... Cho, M. H. (2017). Genetic loci associated with chronic obstructive pulmonary disease overlap with loci for lung function and pulmonary fibrosis. *Nature Genetics*, 49(3), 426–432. <https://doi.org/10.1038/NG.3752>
- Rosenberg, E. S., Dufort, E. M., Blog, D. S., Hall, E. W., Hoefler, D., Backenson, B. P., ... Barranco, M. (2020). COVID-19 Testing, Epidemic Features, Hospital Outcomes, and Household Prevalence, New York State-March 2020. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(8), 1953–1959. <https://doi.org/10.1093/CID/CIAA549>
- Roy, M. G., Livraghi-Butrico, A., Fletcher, A. A., McElwee, M. M., Evans, S. E., Boerner, R. M., ... Evans, C. M. (2014). Muc5b is required for airway defence. *Nature*, 505(7483), 412–416. <https://doi.org/10.1038/NATURE12807>
- Seibold, M. A., Wise, A. L., Speer, M. C., Steele, M. P., Brown, K. K., Loyd, J. E., ... Schwartz, D. A. (2011). A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1013660>
- Van Moorsel, C. H. M. (2018). Trade-offs in aging lung diseases: a review on shared but opposite genetic risk variants in idiopathic pulmonary fibrosis, lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 24(3), 309–317. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000476>
- van Moorsel, C. H. M., van der Vis, J. J., Duckworth, A., Scotton, C. J., Benschop, C., Ellinghaus, D., ... Grutters, J. C. (2021). The MUC5B Promoter Polymorphism Associates With Severe COVID-19 in the European Population. *Frontiers in Medicine*, 8. <https://doi.org/10.3389/FMED.2021.668024>

HOMECOMIN' studie

In het eerste kwartaal van 2020 was nog weinig bekend over het ziektebeloop van patiënten met ernstige COVID-19. Gezien de fors afwijkende longbeelden, was aanvankelijk de hypothese dat een deel van de patiënten met ernstig COVID-19 mogelijk progressieve longfibrose kon ontwikkelen. Het doel van de HOMECOMIN' studie was dan ook om de korte en lange termijn complicaties van patiënten die opgenomen hebben gelegen in het ziekenhuis vanwege COVID-19, gedetailleerd in kaart te brengen. Hoewel er verschillende follow-up strategieën werden voorgesteld, was er nog geen consensus bereikt over de optimale frequentie en follow up duur van patiënten. Wij wilden patiënten doelmatig en efficiënt vervolgen zonder het ziekenhuis verder te belasten met extra poliklinische bezoeken.

Samen met het Leids Medisch Centrum en het Amsterdam Medisch Centrum locatie VUMC, heeft het Erasmus MC een prospectieve studie opgezet. Met behulp van een thuismo-

onitoringssysteem werden patiënten na ontslag over de tijd gevolgd. Patiënten werd gevraagd wekelijks thuis hun eigen longfunctie te meten met een spirometer en symptoom scores bij te houden in een beveiligde app. Daarnaast werd gevraagd op vaste tijdstippen kwaliteit van leven vragenlijsten in te vullen. Zowel zorgverleners als patiënten hadden real-time inzage in de resultaten (zie figuur 1 voor voorbeelden). Deze resultaten zijn tevens tijdens reguliere poli afspraken bij de longarts gebruikt om efficiënt en doelgericht het herstel te evalueren. Ook is gekeken naar tevredenheid van patiënten die gebruikt hebben gemaakt van het thuismonitoringssysteem.

In totaal zijn 133 patiënten geïncludeerd in de studie. Van de deelnemers was 70% man, met een gemiddelde leeftijd van 60 jaar. De eerste analyses van de 6 maanden data tonen dat ten tijde van ontslag, patiënten een gemiddelde Forced Vital Capacity (FVC) van 3.25L hadden, welke lineair verbeterde



Figuur 1a) Voorbeeld van longfunctie beloop over de tijd gemeten met thuispirometrie

en na 6 maanden nog geen plateau liet zien. Hoewel de gezondheidsstatus en het algemeen welbevinden significant verbeterde na 6 maanden, bleven patiënten klachten van vermoeidheid houden. Patiënten vonden het thuis bijhouden van de eigen longfunctie nuttig en niet belastend. Geconcludeerd kan worden dat de longfunctie van bijna alle patiënten met ernstig COVID-19 verbetert over de tijd en dat ook na 6 maanden nog verder herstel te verwachten is. Thuismonitoring kan een gedetailleerd overzicht geven van het herstelproces van patiënten die opgenomen hebben gelegen met COVID-19, zonder daarbij extra druk te leggen op het al overbelaste zorgsysteem.

Het artikel (Home monitoring of lung function, symptoms, and quality of life after admission with COVID-19 infection: the HOMECOMIN' study) over de 6 maanden data is geaccepteerd voor publicatie:

Home monitoring of lung function, symptoms and quality of life after admission with COVID-19 infection: The HOMECOMIN' study - Nakshbandi - - Respirology - Wiley Online Library (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/resp.14262>)

De 6 maanden data zijn tevens getoond tijdens de European Science Night: COVID Thuismonitoring, Drs. G. Nakshbandi, Arts-onderzoeker Longgeneeskunde, Erasmus MC | Wetenschap - YouTube. (<https://www.youtube.com/watch?v=1nEix51khY4>)

Marlies Wijsenbeek-Lourens
Gizal Nakshbandi
Erasmus MC



Figuur 1b) Visualisatie van de ABCoV-vragenlijst, welke wordt gebruikt om de ziektelast van COVID-19 in de individuele patiënt in kaart te brengen.

Herinneringsdocument COVID-19 patiënten

In de begintijden van de coronapandemie werden we als longartsen geconfronteerd met een schrijnende situatie op onze verpleegafdeling: een situatie die waarschijnlijk bij velen (helaas) herkenbaar zal zijn. Een patiënt werd overgeplaatst vanuit een Brabants ziekenhuis en overleed, zonder familie, op onze verpleegafdeling. De familie was niet in staat om fysiek aanwezig te zijn, vanwege kwetsbare gezondheid en de verre afstand. Bij contact met de nabestaanden na het overlijden ontstond de vraag of er foto's waren van de patiënt en zijn kamer op onze afdeling. Helaas waren deze niet gemaakt en moesten wij de familie teleurstellen.

Dit bracht ons op het idee om voor de nabestaanden een herinneringsdocument op te stellen. Een boekje waarin de betrokken verpleegkundigen en arts een persoonlijk bericht kunnen achterlaten voor de nabestaanden. Daarnaast is er ook ruimte voor het opnemen van foto's. Om dit project te realiseren hebben we dankbaar gebruik kunnen maken van een financiële bijdrage van de NVALT. Op deze wijze hebben we een positieve bijdrage kunnen leveren aan onze zorg voor

COVID-19 patiënten en hun nabestaanden. Naast de medische zorg, hebben we hopelijk ook uit kunnen blinken in medemenselijkheid.

Na contact met grafisch ontwerper Marian Sterke, gespecialiseerd in het maken van levensboeken voor terminale patiënten, hebben wij een boekje tot stand kunnen brengen. Het is een boekje geworden van 21x21 cm. Daarnaast hebben wij fotoprinters kunnen aanschaffen. De boekjes en printers zijn verdeeld over het LangeLand ziekenhuis en een aantal andere ziekenhuizen. Het is bijzonder om de reacties terug te horen van nabestaanden die een document hebben ontvangen. Het document is niet specifiek voor COVID-19 patiënten gebleken, want blijkt ook van toepassing te zijn wanneer door andere omstandigheden naasten en familie niet of te laat aanwezig kunnen zijn.

*Sarah van Oord
Meintje Rijnveld
Longartsen vakgroep LangeLand/HagaZiekenhuis*





Van de Tabakstafel

Onderstaand hebben we namens het NVALT (bestuur) als SMART doelen gevraagd aan de preventie tafel tabak:

Stoppen met roken (secundaire preventie)

- De NVALT besteedt vanaf 2022 extra aandacht aan Stoptober en Stoppen met roken op de COPD dag.

- Stoppen-met-roken-zorg dient voor elke roker vanaf 2023 toegankelijk te zijn en volledig te worden gefinancierd op basis van evidence based medicine: Eén jaar begeleiding op basis van cognitieve gedragstherapie met of zonder medicamenteuze ondersteuning, nadat de eerste lijn (4 x 10 minuten) gefaald heeft. Het Trimbos Instituut is hier het aangewezen instituut met het Partnership.

- De NVALT ontwikkelt een modulaire richtlijn in het kader van tabaksontmoediging: de Medisch Specialistische Richtlijn "Stop met Roken" in de ziekenhuiszorg. Een tweede kwaliteitsproject (NVALT, NVVC) gaat over de regionale organisatie van "Stop met Roken Zorg" als onderdeel van het kwaliteitsbeleid medisch specialisten.

- De NVALT levert actieve bijdrage aan de update Zorgstandaard Tabaksverslaving (Trimbosinstituut) evenals aan de campagne van de NVVC: "de olifant in de spreekkamer".

- Prioriteit voor de NVALT heeft primaire preventie: het voorkomen dat jongeren gaan roken en volgt daarin Rookpreventie Jeugd: structureel vanaf 2023 elk jaar de prijs omhoog met minstens 10 % inclusief een minimum prijs

-Verkooppunten omlaag vanaf 2024 middels vergunningstelsel: alleen in tabaksspecialzaken, niet in de buurt van scholen/ opleidingen, met een maximum aantal. (nu is aantal niet te handhaven door de NVWA)

- Emotionele hardhitting campagnes 2 x per jaar. (b.v. "Don't be the one") vanaf 2023

- Rookvrije generatie in een wet in 2035.

Om de Rookvrije Generatie daadwerkelijk te bereiken is juridische onderbouwing noodzakelijk: kinderen geboren

vanaf 2017 (nu 5 jaar oud) kunnen als zij 18 worden in 2035 nooit meer sigaretten kopen. Er komt een verbod op het verkopen van sigaretten aan iedereen geboren vanaf 2017. Binnenkort start Rookpreventie Jeugd middels de grassroots beweging Sick of Smoking beweging een petitie om het draagvlak in de maatschappij te vergroten voor een Rookvrije Generatie in een wet.

Om te voorkomen dat alle effectieve maatregelen opnieuw tegengewerkt gaan worden zal handhaving op centraal en op gemeentelijk niveau van de WHO FCTC 5.3 moeten geschieden. Er dient heden vanuit VWS een brief aan alle gemeentes worden gestuurd om hen hieraan te herinneren. Op centraal niveau gaan wij ervan uit dat de FCTC 5.3 als wet zal worden ingediend door Tweede Kamer fracties om ook de lobby activiteiten van de tabaksindustrie binnen de Tweede en Eerste Kamer te blokkeren. Het VN verdrag van de WHO is juridisch bindend doch wordt niet gehandhaafd.

Ander tabaksnieuws:

- De Stichting Rookpreventie Jeugd heeft een succes behaald aan het EU Hof van Justitie in Luxemburg ten aanzien van de sjoemel sigaret: de bestuursrechter in Rotterdam is aan zet om een meetmethode voor teer, nicotine en koolmonoxide te bepalen die de burger, met name de jonge burger meer recht doet. (door o.a. de ventilatie gaatjes af te plakken) <https://www.tabaknee.nl/nieuws/item/2561-sjoemelsigaret-update-van-de-rechtszaak-na-uitspraak-van-eu-hof>

- Er is recent een rechtszaak gewonnen door dhr. Hauser die na ruim 20 jaar meerroken ernstig COPD en emfyseem ontwikkelde. Prof Huib Kerstjens, longarts trad in deze zaak op als deskundige. Dit kan grote gevolgen hebben voor mensen die bijvoorbeeld werken in de thuiszorg.

- Er is een podcast opgenomen door longkanker Nederland over longkanker, screenen en stoppen met roken.

Wanda de Kanter

FNV: 'Aanpak veiligheidsrisico's werkvloer faalt'

ACTIE | 19 APRIL 2022

DOOR REDACTIE

Vakbond FNV wil dat de overheid beter gaat toezien op werken met gevaarlijke stoffen, schrijft de Volkskrant. Jaarlijks overlijden – 'ondanks stapels rapporten en dito schandalen' – vierduizend werknemers aan werkgerelateerde aandoeningen. Dit leidt tot kostbare juridische procedures.



FNV is van mening dat de aanpak van veiligheidsrisico's op de werkvloer faalt. Driekwart van de sterfgevallen na een beroepsziekte, overlijdt door onbeschermd werken met gevaarlijke stoffen, zoals chroom-6. Slechte arbeidsomstandigheden zijn volgens het RIVM, na roken en ongezonde voeding, de grootste veroorzakers van ziekte last.

De Arbeidsinspectie concludeerde in een rapport al eens dat minder dan tien procent van de werkgevers zich houdt aan regels die gelden voor werken met gevaarlijke stoffen. Slechts de helft heeft de risico's in kaart gebracht, de minimale wettelijke verplichting. Daardoor zouden 'vele tienduizenden' werknemers onvoldoende beschermd zijn tegen gevaarlijke stoffen.

Vicevoorzitter Kitty Jong van de FNV vindt dat de tijd van 'verleidingscampagnes' voorbij is. Zij wil werkgevers niet alleen hander aanpakken met boetes, maar ook voor de zoner toezeggingen van de minister op het gebied van handhaving. Zij denkt volgens de Volkskrant de wind in de zeilen te hebben na recente stakingen op Schiphol. Die gingen onder meer over ongezonde werkomstandigheden.

Aangeboden door **Franciscus Gasthuis & Vlietland**

Hoesten, huidklachten of vermoeidheid? Misschien komt het door je werk (en dit doe je eraan)

19 April 2022



deVolkskrant

Columns & Optie | Ungericht | Wetenschap | Mensen | Beter Leven | Cultuur

ANALYSE

Gifstoffen zijn 'sluipmoordenaars' op de werkvloer: de FNV eist beter toezicht

Vakbond FNV wil dat de overheid beter gaat toezien op werken met gevaarlijke stoffen. Jaarlijks overlijden vierduizend werknemers aan werkgerelateerde aandoeningen, met kostbare juridische procedures als gevolg.

Marieke de Ruiter 27 april 2022, 19:56

NOS NIEUWS • ECONOMIE • WO 8 MAART, 2022

KLM-medewerkers blootgesteld aan chroom-6, compensatie op komst



MC
MEDISCH CONTACT

nieuws | opinie | kennis & carrière

28 april 2022 • 4 minuten leestijd

federatienieuws

'We zijn te veel bezig met het behandelen van ziektes die zijn te voorkomen'

1 reactie



RTLnieuws

RTL Nieuws

Nieuws | Economie | Sport | Levenswijze | Tech | Lifestyle | EénRicht | Uitdagingen

John kreeg COPD door meer roken op de werkvloer, werkgever aansprakelijk

02 mei 2022 16:41

Aangepast: 03 mei 2022 08:11

TV EénVandaag

Actueel | Video & audio | Opnames | Poddingen | Contact

Wat? | ...

Romy's kind werd doodgeboren na werk met een giftige stof, ze eist nu excuses van werkgever DuPont

08.05.2021 11:17

Auteur: Perry Dooij

Lexces: Landelijk Expertise Centrum Stoffengerelateerde Beroepsziekten

Patiënten met werkgerelateerde longaandoeningen krijgen de laatste tijd meer aandacht en dat verdienen ze ook. De meeste longziekten (kanker, astma, COPD, ILD) komen frequent (15%; Blanc et al. AJRCCM 2019, 199:1312-1334) voor als beroepsziekte. Dit heeft gevolgen voor de aanpak, die naast de behandeling vooral bestaat uit interventie op werkplek, waarbij stofbeheersing centraal staat. Vanzelfsprekend kan het ook grote gevolgen hebben voor de werkende patiënt: verandering of verlies van werk en daarmee gevolgen voor zijn inkomen. In PulmoScript van september 2018 ('Omgaan met stoffen op de werkplek: PR voor preventie') werd ingegaan op de burden van beroepslongziekten, blootstelling in de werk- en leefomgeving en vormen van preventie en werden acties benoemd die nodig zijn om de Arbo-curatieve zorg uit het slop te trekken.

Multidisciplinaire poliklinische zorg

De Long Alliantie Nederland (LAN) maakt zich al jaren sterk voor werkgerelateerde longziekten. Met subsidie van het Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid zet de LAN in op preventie van beroeps(long)ziekten, met als doelen om beroeps(long)ziekten te voorkomen, eerder op te sporen en beter te behandelen. Daarvoor is samenwerking noodzakelijk tussen zorgverleners en Arbo-professionals. Over een van de Pilots 'signaleren beroepsziekten' werd verslag gedaan in PulmoScript van september 2021 ('Expertise bedrijfsarts en arbeidshygiënist leidt tot nieuwe inzichten'). In het Franciscus Gasthuis & Vlietland in Rotterdam (tweedelijns zorg) werd actief gevraagd naar werkgerelateerde longklachten aan de hand van vier signaleringsvragen. Wanneer een relatie met het werk werd vermoed, volgde een multidisciplinair overleg (MDO) samen met een bedrijfsarts en een arbeidshygiënist. De LAN wil vergelijkbare pilots ook in andere regio's opzetten en is gestart met de ontwikkeling van een Zorgpad voor werkgerelateerde longziekten.

Naast de polikliniek van het Franciscus Astma, COPD & Allergie Centrum wordt deze zorg geleverd in het Beroeps(long)ziekten Kenniscentrum van het Amsterdam UMC (locatie AMC: Els Weersink) en door NKAL. Informatie over werkgerelateerde longaandoeningen heeft de LAN bij elkaar gebracht:

[https://www.longalliantie.nl/beroeps\(long\)ziekten/werkenlongen/](https://www.longalliantie.nl/beroeps(long)ziekten/werkenlongen/).

In deze rubriek wordt ingegaan op een andere nieuwe ontwikkeling: de oprichting van een landelijk centrum voor stoffengerelateerde beroepsziekten.

Lexces

Aanleiding

Als een van de weinige landen in Europa kent Nederland geen systeem voor de compensatie van beroepsziekten. In combinatie met de inrichting van het huidige zorgstelsel,

waarin de factor 'werk' sterk is onderbelicht, is hierdoor veel kennis op het gebied van beroepsziekten verloren gegaan. Hoewel werknemers die ziek zijn geworden door hun werk recht hebben op compensatie wanneer de werkgever zijn zorgplicht heeft geschonden (artikel 7:658 van het Burgerlijk Wetboek), moeten zij hun werkgever aansprakelijk stellen en bewijs leveren. De meeste haken dan af: procedures duren lang, brengen hoge kosten met zich mee en de uitslag is ongewis. Door blootstellingsincidenten komen beroepsziekten in het nieuws, ontstaat maatschappelijke onrust en worden soms collectieve ad-hoc regelingen getroffen, denk daarbij aan chroom-6 op locaties van Defensie en de NS.

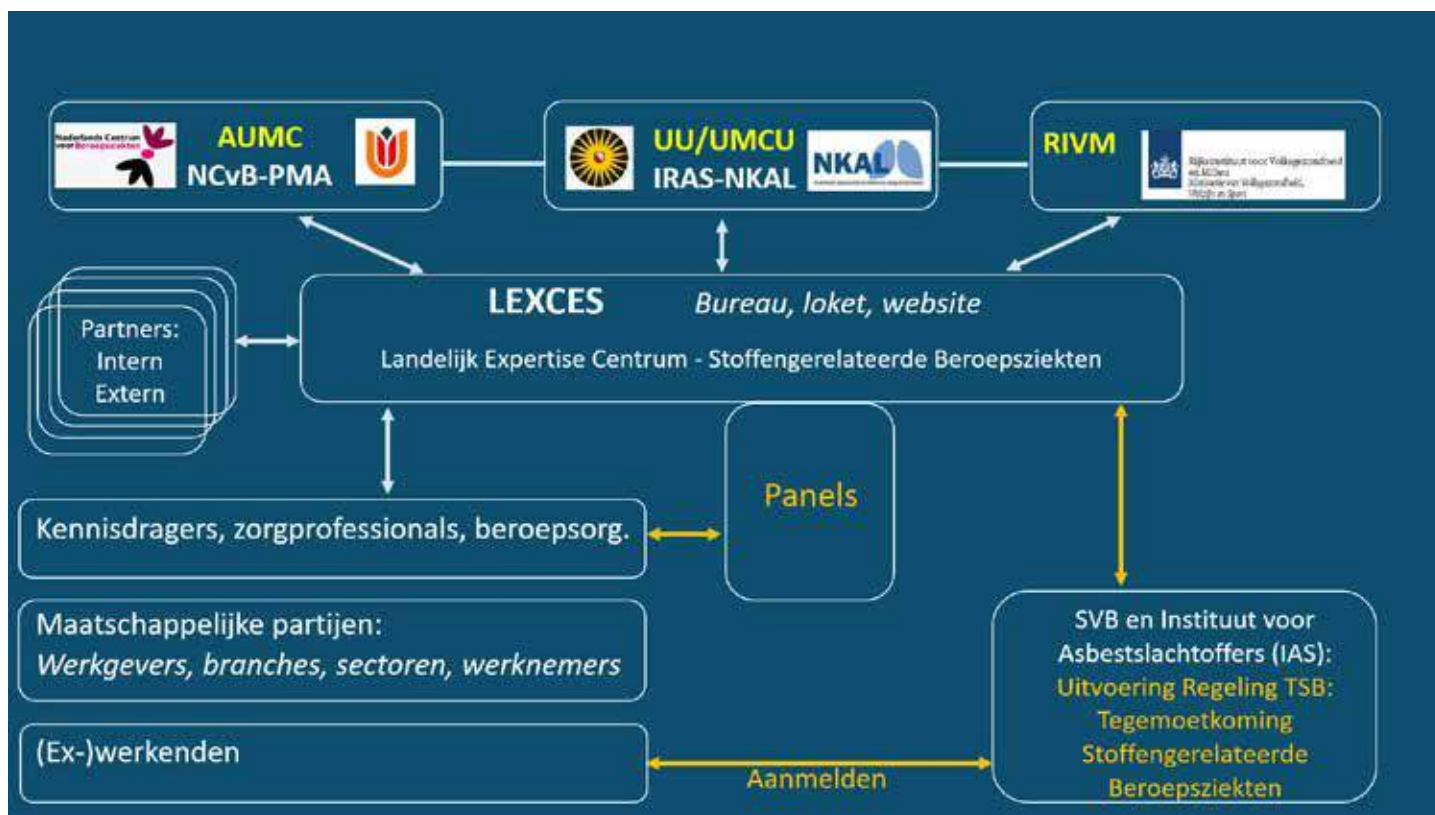
Om te komen tot een meer structurele aanpak is de Commissie vergemakkelijking schadeafhandeling beroepsziekten ingesteld (voorzitter: Ton Heerts). Op basis van het advies van de commissie en de daaropvolgende verkenning door de heer Bruno Bruins heeft het ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid (SZW) opdracht gegeven tot de oprichting van een landelijk expertisecentrum 'Stoffengerelateerde beroepsziekten', dat uiteindelijk de naam Lexces heeft gekregen. Dit is inmiddels in volle gang, onder begeleiding van Rob van Lint (kwartiermaker) en Kasper Baarda van ABDTOPConsult.

Tabel 1: Eerste Lijst van Beroepsziekten waarvoor een tegemoetkoming kan worden aangevraagd

| 2022-2023 |
|---|
| Longkanker door asbest |
| Allergisch beroepsastma |
| 2023-2024 |
| CTE (OPS) |
| Optie: pleurale plaques |
| Neuskanker |
| Longkanker door silica, PAK's, lasrook en DME |
| Allergische contact dermatitis |
| Silicose |
| Allergische rhinitis/ sinusitis |
| Extrinsieke Allergische Alveolitis |

Samenwerkingsverband

Lexces betreft een samenwerkingsverband, waarin bij aanvang vijf instituten deelnemen: het Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS) van de Universiteit Utrecht, het Nederlands Kenniscentrum Arbeid en Longaandoeningen (NKAL) Utrecht, de Polikliniek Mens en Arbeid (PMA) en het



Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (NCvB), beide Amsterdam UMC en het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Lexces is een netwerkorganisatie en geen rechtspersoon.

Het Bureau Lexces krijgt een coördinerende rol en wordt ondergebracht bij het RIVM.

In figuur 1 wordt de inrichting schematisch weergegeven. Er zijn veel stakeholders te herkennen in het publieke en private domein. De panels worden verderop besproken.

Kerntaken

Het Lexces krijgt vier kerntaken:

1. Het bundelen, ontwikkelen en delen van kennis op het gebied van gevaarlijke stoffen, de omvang van de blootgestelde populaties en het vóórkomen van gezondheidseffecten;
2. Het uitvoeren van werkprogramma's gericht op opleiding, preventie en vroegsignalering van beroepsziekten;
3. Het verbeteren van de arbeidsgeneeskundige zorg;
4. Uitvoering van de Regeling Tegemoetkoming Stoffengerelateerde Beroepsziekten (TSB).

De kerntaken zijn hieronder kort toegelicht. Voor punt 4 zal gebruik gemaakt worden van deskundigenpanels. Omdat dit op korte termijn voor longartsen actueel wordt, zal daar vooral op worden ingezoomd.

1. Gevaarlijke stoffen en populaties at risk

Gevaarlijke stoffen op het werk zijn stoffen die mogelijk gevaar opleveren voor de veiligheid en gezondheid van werknemers. Met gevaarlijke stoffen worden bedoeld alle (an) organische stoffen of mengsels van stoffen in gas, damp, stof en rook (VGDF: vapors, gases, dust, fumes). Biologische agentia zijn micro-organismen of producten ervan (toxinen), die toxische eigenschappen kunnen hebben en een allergie of infecties kunnen veroorzaken. Infectieziekten vallen buiten de scope van Lexces.

2. Werkprogramma's

Het fundament voor het werkprogramma van Lexces is de ontwikkeling van een matrix, waarin gevaarlijke stoffen, de blootgestelde populaties (in sectoren of beroepen) en beroepsziekten tegen elkaar worden uitgezet. De mogelijke

combinaties van informatie binnen de matrix bieden inzicht in de beschikbare kennis en witte vlekken omtrent blootstellings- en gezondheidsrisico's binnen sectoren en beroepen evenals nieuwe stoffen en risico's. Door een systematische werkwijze wordt de basis gelegd voor vroegsignalering, preventie en het vaststellen van causaliteit.

3. Het verbeteren van de arbeidsgeneeskundige zorg

4. Regeling TSB: Lijst beroepsziekten, causaliteit en deskundigenpanels

Een belangrijke prioriteit voor het Lexces is kerntaak 4. Het met een deskundigenpanel in individuele gevallen vaststellen of sprake is van een ernstige beroepsziekte, waarbij voldaan wordt aan de criteria voor een tegemoetkoming, zoals die worden vastgelegd in de Regeling TSB. Aanvragen kunnen door (ex-) werkende patiënten worden ingediend bij een nieuwe stichting die door IAS (Instituut voor Asbestslachtoffers) wordt opgericht: het Instituut Slachtoffers Beroepsziekten door Gevaarlijke stoffen (ISBG). Inmiddels is een lijst van ernstige stoffengerelateerde beroepsziekten opgesteld. Het causale verband (veroorzakingswaarschijnlijkheid) tussen beroepsmatige blootstelling aan gevaarlijke stoffen en een aandoening wordt beoordeeld op basis van het best beschikbare bewijs voor causaliteit op populatie niveau én op individueel niveau. Ook zijn op dit moment zijn de eerste beroepsziekten bekend, waarvoor de Regeling TSB vanaf de start zal worden opengesteld (Tabel 1). Longziekten zijn ruim vertegenwoordigd. De daarbij behorende beroepsziekte specifieke protocollen en beoordelingsformulieren zijn in concept gereed. Voor aanvang worden deze eerst voorgelegd aan de beroepsorganisaties voor commentaar (voor NVALT de relevante secties) en daarna vastgesteld.

Andere werkzaamheden betreffen het inrichten van de deskundigenpanels en het werven en begeleiden van panelleden. Voor elke beroepsziekte komt een deskundigenpanel, dat telkens is samengesteld uit ten minste één medisch specialist, één bedrijfsarts en één arbeidshygiënist. Afhankelijk van de beroepsziekte kan het aantal worden uitgebreid voor een of meerdere disciplines. Per beroepsziekte wordt voor elke discipline een beoordelingsformulier ontwikkeld, waarin per casus alle relevante medische gegevens zijn opgenomen. Na individuele beoordeling volgt een paneloverleg met als doel tot consensus te komen. De uitlag gaat naar het ISBG. Coördinatie vindt plaats vanuit het Bureau Lexces, inhoudelijk ondersteund door de partners. Later zullen stapsgewijs andere beroepsziekten volgen. Voor de uitvoering van de Regeling TSB en voor de individuele tegemoetkomingen is een apart budget beschikbaar.

Het werven en begeleiden van de panelleden verloopt via de beroepsorganisaties: voor de longartsen zal dit gedaan worden in afstemming met het NVALT-bestuur, via de secties (afhankelijk van de beroepsziekte); voor bedrijfsartsen via een recent ingestelde NVAB-werkgroep; en voor arbeidshygiënist via een recent ingestelde NVVA-contactgroep. Panelleden moeten lid zijn van de sectie/ werk-/contactgroep, die ook zorg draagt voor instructie, deskundigheidsbevordering en casus besprekingen, opdat de panelleden hun taak goed kunnen vervullen. Veel dank aan Sjaak Burgers en zijn groep in het Antoni van Leeuwenhoek evenals aan de SAGA en IAS. Bij de voorbereidingen konden wij profiteren van al hun kennis en ervaring op het gebied van de bestaande regelingen en panels voor mesothelioom en asbestose.

Tijdspad en informatie

Het Lexces zal op 27 juni worden geopend. De start van de panels zal op een later moment plaatsvinden, naar verwachting in 2023. We houden jullie op de hoogte. Voor meer informatie en de laatste stand van zaken: <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/kamerstukken/2022/04/28/bijlage-6-brief-voortgang-totstandkoming-lexces>

Degenen die de ontwikkelingen bij Lexces willen volgen en bij de opening willen zijn kunnen zich voor de nieuwsbrief aanmelden bij de secretaris van de Stuurgroep, Kasper Baarda: kasper.baarda@minbzk.nl.

Jos Rooijackers

Nicole Verheijen

Nederlands Kenniscentrum Arbeid en Longaandoeningen - NKAL

Wat geeft de langste adem voor COVID-patiënten?

Een onderzoek naar non-invasieve respiratoire ondersteuning

Ernstige COVID-19 wordt vooral gekenmerkt door acuut hypoxemisch falen. In zeer ernstige gevallen vereist dit opname op de intensive care en invasieve beademing. Ondertussen is veel kennis verkregen over hoe deze patiënten long-protectief beademd moeten worden, alsmede de rol van buikligging en in mindere mate de rol van extracorporele membraan oxygenatie. Zowel in de literatuur, alsook in de klinische praktijk is nog wel veel discussie over de optimale respiratoire ondersteuning in de fase voor endotracheale intubatie. In de meeste klinieken zijn diverse technieken voor non-invasieve respiratoire ondersteuning beschikbaar, inclusief non-rebreather masker, non-invasieve beademing (NIV) en high flow nasal canula (HFNC). In sommige ziekenhuizen wordt ook gebruik gemaakt van ondersteuning middels de helm. Welke vorm van ondersteuning geassocieerd is met de uitkomst voor de patiënt met COVID-19 is vooralsnog onbekend. Ook is onbekend wanneer deze technieken het best toegepast kunnen worden en wanneer het moment is om wel invasief te beademen. Vooral het moment van endotracheale intubatie bij patiënten met acuut hypoxemisch falen, en COVID-19 in het bijzonder, is onderwerp van discussie. Voorstanders van 'vroeg' endotracheale intubatie wijzen op bestaan van 'patiënt self-inflicted lung injury' (P-SILI). Hoge effort van de ademspieren tijdens NIV of HFNC kunnen leiden tot longschade. Immers hoge druk gegenereerd door diafragma, zal ook leiden tot grote drukverschillen in longparenchym. Om dit te voorkomen, is vroeg endotracheale intubatie en long-protectieve beademing in voordeel van de patiënt. Hiervoor is inderdaad enige ondersteuning in de literatuur. Onder andere een groep Italiaanse onderzoekers (Tonelli en collega's, AJRCCM, 2020) liet zien dat patiënten met hoge ademeffort tijdens NIV, een groter risico hadden op falen van NIV. Tegenstanders van vroeg endotracheale intubatie wijzen op risico van onnodige invasieve beademing bij een deel van de patiënten. Dat is ongewenst, omdat invasieve beademing belasting is voor de patiënt, de zorg en ook geassocieerd met slechtere uitkomst voor de patiënt.

Een andere belangrijke vraag in dit veld is of respiratoire ondersteuning door middel van HFNC zinvol is voor patiënten met hypoxemie ten gevolge van COVID-19, die een behandelrestrictie hebben (geen invasieve beademing). Dit is een belangrijke vraag, omdat we ook bij patiënten met behandelrestricties excellente zorg willen leveren, en tegelijkertijd op zinnige manier gebruik maken van (beperkte) middelen.

Met de subsidie toegekend door ZonMw, willen we de volgende vragen beantwoorden:

1. Is het gebruik van HFNO of NIV in vergelijking met conventionele zuurstoftherapie geassocieerd met een verminderd risico op invasieve beademing, intensive care (IC) opname, langdurige IC opname en overlijden bij patiënten met respiratoir falen ten gevolge van COVID-19?
2. Kunnen we door middel van klinische karakteristieken voorspellen welke patiënten niet succesvol behandeld kunnen worden met HFNC en NIV?
3. Wat is de relatie tussen het moment (vroeg of zo lang mogelijk met behulp van HFNO of NIV) waarop gestart wordt met invasieve beademing en patiënt uitkomsten, zoals de duur van invasieve beademing en risico op sterfte?
4. Is het gebruik van HFNC of NIV in vergelijking met conventionele zuurstoftherapie bij COVID-19 patiënten die niet meer in aanmerking komen voor IC opname (op medisch gronden of wens van de patiënt) geassocieerd met hogere kans op overleving?

Dit project wordt gefinancierd door ZonMw programma 'COVID' en uitgevoerd door consortium met leden uit Sint Franciscus Gasthuis, Maasstad ziekenhuis, Reinier de Graaf Gasthuis, Amsterdam UMNC, Radboudumc, UMC Groningen, de FCIC (Family and Patiënt Centered Intensive Care) en het Erasmus MC.

Om bovenstaande vragen te beantwoorden maken we gebruik van omvangrijke databases die tijdens de COVID-19 pandemie zijn verzameld. Met deze databases die gegevens bevatten van duizenden COVID-19 patiënten hopen we een duidelijk antwoord te kunnen geven op bovenstaande vragen. Deze antwoorden vullen het huidige kennisiaat en kunnen gebruikt worden om richtlijnen en de klinische praktijk van non-invasieve respiratoire ondersteuning aan te passen en patiënten en hun naasten beter te informeren.

*Leo Heunks, longarts-intensivist
Erasmus MC*



Winter ILD DAVOS 2022

Eindelijk is het zover! De winter ILD in Davos gaat weer door. En deze keer in maart ipv in januari. Dus met de trein/vliegtuig/auto komt eenieder op zondag 20 maart langzaam binnengedruppeld. En bij niemand spijt dat deze editie verplaatst is naar maart, want wat is het een mooi weer! De sneeuw is goed, de zon schijnt volop en daardoor heerlijke temperaturen. Na een hapje en een drankje op de eerste avond in het hotel gaat op maandag 21 maart het programma al vroeg van start.

We beginnen met de basis: pathogenese en HRCT van ILD. Hierbij komt in de volle breedte de anatomie en histologie aan bod waarna de classificatie zowel op HRCT als vanuit de pathologie volgt. We sluiten af met de pathogenese van longfibrose, waarbij we van dr Jelle Miedema onder andere leren dat telomeren in de toekomst weleens een veel prominentere rol kunnen gaan spelen in de diagnostiek en evt zelfs behandeling. Enthousiaste, kundige sprekers zetten een stevige basis neer voor het vervolg van de cursus.

Hierna ligt de skipas klaar en wachten er broodjes op ons in de lobby. Met 1 broodje in de hand en 1 tussen de tanden kunnen we de berg op. Er kan gekozen worden tussen de Jakobshorn en Passern, het busje van het hotel rijdt ons naar beide beginliften toe. Vandaag eerst maar eens de eerste verkennen. Boven op de berg aangekomen eens overleggen met welke groepjes we gaan skiën. En zo sta je ineens met tot voorheen totaal onbekenden een heerlijke dag op de ski's met het zonnetje op de bol. Nog een kleine versnapering op een ligbedje met uitzicht over het prachtige dal. Wat wil je nog meer? Dit is toch het contact met collega's uit den landen wat we de afgelopen jaren zo hebben gemist door COVID. Aan het eind van de dag snel een koude douche en door met het programma.

De dag wordt afgesloten met de nieuwste inzichten in de

diagnostiek en behandeling van longfibrose door dr Marlies Wijsenbeek met hierna casuïstiek van deelnemers. Hierna volgt een borreltje in de lounge en dineren we in het hotel. Mooie afsluiting van de eerste dag.

Dag 2 staat in het teken van sarcoïdose en inhalatie gebonden ziekten. We starten met vrijwel alle aspecten van sarcoïdose in vogelvlucht: radiologie, pathogenese en behandeling, alsmede extra pulmonale sarcoïdose. Na de koffie is het tijd voor EAA door Dr. Leon van Toorn en beroepsgebonden ILD's



door Dr. Paul Bresser, welke beiden met passie en enthousiasme over deze ziekten vertellen. De tijd vliegt en na een interessante ochtend is het weer tijd om de latten op te gaan. Nu maar eens de andere kant bekijken. Snel de schoenen aan, het busje in en op naar Passern. Ondertussen even gluren naar het dorpje Davos tijdens het ritje van 15 minuten. Een echt authentiek/ tikkeltje ouderwets ski dorp van vroeger, met de aanpassingen van nu. De liften zijn echter prima met de tijd meegegaan. Passern blijkt iets groter, met meer kilometers piste. Heerlijk voor een goede middag skiën. Ook hier weer tussendoor heerlijk geluncht met prachtig uitzicht met strakblauwe hemel en zon. Een stiekeme, welverdiende Aperol Spritz of Erdinger tijdens de lunch mag niet ontbreken. Ondertussen natuurlijk wel de longartsen eruit proberen te skiën, zo zijn wij als AIOS ook wel weer. De dag wordt vervolgd na weer een koude douche en een kop koffie met een HRCT quiz met leuke casuïstiek en de nodige witte raven, met hierna nog interessante casuïstiek van de deelnemers. Daarna sluiten we af op de Jschalp! Met de cabine omhoog voor eerst een glaasje Gluhwein op het buitenterras met uitzicht over de lichtjes van Davos, en hierna een heerlijke kaasfondue. Een leuke gelegenheid weer eens bij te praten met de collega's uit den landen. Na de kaasfondue met de buik vol



terug met de cabine naar het hotel. Voor het slapen gaan nog stiekem even de game kamer met pingpong- en voetbal tafel uitgetest, want van binnen zijn we toch nog best wel jeugdig en onbezonnen.

We zijn alweer bij dag 3 aanbeland. Deze begint met de ILD's bij systeemziekten. Vasculitiden, systemische sclerose en collageen vasculaire ziekten passeren de revu in rap, maar zeer goed te volgen, tempo. Miedema, Van Torn, van Daele (de enige internist) en de radiologen en patholoog geven een mooi overzicht. Na de koffie gaat drs Esther Nossent verder met de eosinofiele longziekten en sluiten we af met dr Marlies Wijsenbeek over ILD en longtransplantatie, een optie waar we toch nog te weinig aan lijken te denken. We spoeden ons voor de laatste keer langs de broodjes, schoenen aan en hop de berg op. Ook vandaag is het weer strakblauw op de Passern. Je kunt bijna in je trui zonder jas skiën, wat een weer! Na een lunch langs de piste is het toch wel erg leuk dat je sinds een aantal jaar door kunt skiën naar Klosters. Het einde is wel een heel smal bospaadje (Nog nooit zo'n smalle piste gezien als deze), maar de moeite waard. Onderweg natuurlijk zwaaien naar de collega's die je zo nu en dan op de piste tegenkomt. Wat een heerlijke middag.

Het ritueel van een snelle koude douche en koffie wordt herhaald en de dag wordt afgesloten door een pathologie/radiologie masterclass. Dr Jan von der Thusen (patholoog) en dr Mariska Rossius (radioloog) maken er een leuke en uitdagende namiddag van met interessante casuïstiek, variërende van dagelijkse praktijk tot zeer zeldzame, atypische beelden. Want ja: Alles kan sarcoïdose zijn.

De avond biedt gelegenheid om het dorp eens te verkennen. De pizza smaakt goed en de plaatselijke bar is een gewaarwording. Er staat een boom binnen en de Zwitsers zijn wat star, maar een lekker koud biertje met de andere aanwezige AIOS maakt dit een hele leuke afsluiting zo!

De laatste dag beginnen we met ILD's bij nieuwe oncologische behandelingen. Dr Miranda Geelhoed maakt ons duidelijk





dat immunotherapie zowel ILD's kan veroorzaken, als forse exacerbaties van bestaande ILD's kan geven. Fibroseremming preventief voorafgaand aan de behandeling van maligniteiten bij een bekende UIP is te overwegen, maar de studies erover nog niet gesloten. Hierna geeft dr Marcel Veltkamp ons alle ins en outs van pulmonale alveolaire proteinose. Hoewel zeldzaam wordt er de laatste jaren toch best veel onderzoek naar gedaan en zijn wij van zowel de pathogenese, diagnostiek, als de behandeling weer helemaal up to date. Ook zien we hoe de gehele longspoeling gaat! Drs Esther Nossent neemt ons mee in de cysteuze ILD's. We sluiten na de koffie af met een pathologie, radiologie en kliniek ILD quiz, waarbij geintjes, vragen en serieuze casuïstiek afwisselen met een Zwitserse prijs voor de winnaar. We eindigen de dag om 11:30 uur en het is tijd om op naar huis te gaan met de trein/vliegtuig of auto, vergeet je vignette niet!

Concluderend een heel leuk en interessant congres: Ten eerste, wat heerlijk om weer eens een ouderwets congres te heb-

ben na alle COVID perikelen en bij te praten met collega's. Het programma was goed en heel leerzaam hoe al deze onderdelen zo grondig en uitgebreid in toch een korte tijd zijn langsgelopen. Het weer was geweldig en de pistes top. We nemen een aantal boodschappen mee naar huis: Alles kan sarcoïdose zijn, alles kan een drug induced ILD geven, Leon van Toorn kan best wel heel goed skiën, AIOS in andere delen van het land zijn ook best wel heel gezellig en wat is het leuk en zinvol om dit congres als AIOS te volgen!

Organisatie; Het team van het Erasmus, Morganisieren en alle betrokkenen, alsmede wij als deelnemers, ontzettend bedankt voor een mooi, leerzaam, diepgaand, intensief en sportief congres!

Duco Deenstra, AIOS Catharina Ziekenhuis, Eindhoven
Floor Louwerenburg, AIOS Noordwest Ziekenhuisgroep, Alkmaar
Lotte Terpstra, AIOS Noordwest Ziekenhuisgroep, Alkmaar

Nascholing longfysiologie in de klinische praktijk

Op een zonnige woensdag in mei togen een veertigtal collegae naar het BCN-bebouw in Utrecht om deel te nemen aan de eerste editie van de door de sectie Longfysiologie georganiseerde bijscholing 'Fysiologie in de klinische praktijk'. Collega Miedema beet het spits af met een letterlijk adembenemend verhaal over de extreme fysiologische veranderingen die zgn. Free Divers hun lichaam aandoen – voor een belangrijk deel op mentale kracht – wanneer er zonder persluchtapparaat naar grote diepten wordt afgedaald en koppelde hier e.e.a. aan basale natuurkundige kennis aan; altijd goed weer eens te herhalen. Eenieder deelde de conclusie dat Free Diven uiteindelijk een vrij ongezonde manier van vrijetijdsbesteding is.

Er volgden nu een tweetal workshops waarbij zowel de fitness van de bloedgas-analyse (collega van der Maten hoeft zich geenszins te verontschuldigen over de "droogte" van het theoretisch kader) als – aan de hand van een casus m.b.t. een restrictieve longfunctiestoornis – ondermeer de juiste interpretatie van de resultaten van een bodybox onderzoek uitvoerig aan de orde kwamen, geleid door de opgewekte collegae Simons en van Helvoort. In beide workshops kwam het tot enthousiaste interactie met het publiek.

Na de lunch probeerde collega van den Aardweg fysiologische handen en voeten te geven aan de tot bulk-term verworpen 'Long Covid' problematiek aan de hand van in zijn ogen

toch op meerdere fronten tekortschietend onderzoek. Een multifactorieel bepaalde kwestie zo lijkt het, waarbij een ventilatoire beperking in ieder geval vrijwel nooit een rol speelt.

Collega van der Lee dreigde deelnemers direct aan te wijzen mocht er t.g.v. een algemene postprandiale dip te weinig respons uit de zaal komen maar gelukkig hadden collegae de Jongh en hij een zodanig inspirerende presentatie over hypoxaemie/shunting dat er wederom een plezierige interactie ontstond rondom de geboden patiëntencasus en het theoretisch kader van het fenomeen shunting.

Afsluitend werden de deelnemers opgewacht door 2 als een soort circusdirecteuren verklede juryleden die – streng maar rechtvaardig – een achttiental vragen stelden en middels het "petje op-petje af" format bleef er uiteindelijk 1 winnaar over (weet U hoe hoog een luchtballon kan komen?) die een door alle cursusleiders gesigeneerde en daarmee unieke fles wijn mee naar huis mocht nemen.

Al met al (vrij naar van der Maten en Hamersma) een zinvolle en heel plezierige bijscholing die zeker navolging verdient. Hartelijk dank aan de leden van de Sectie Longfysiologie voor de organisatie!

Joost Janssen, longarts MMC



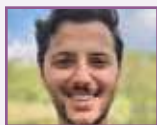
Enkele belangrijke data

- CPC PH en ILD, AmsterdamUMC (NL) 1 september 2022
- ERS, Barcelona (ES) 3 t/m 7 september 2022
- ESMO, Parijs (FR) 9 t/m 13 September 2022
- ACCP, North Bethesda (VS) 25 t/m 27 september 2022
- Congres Allergologie en Klinische Immunologie, Zeist (NL) 27 september 2022
- Symposium Longfalen bij COPD, Groningen (NL) 30 september 2022
- Najaarscongres, Papendal Arnhem (NL) 4 t/m 5 oktober 2022
- Voortgangstoets, Papendal Arnhem (NL) 5 oktober 2022
- CPC PH en ILD, AmsterdamUMC (NL) 3 november 2022
- Bronkhorst Veldhoven (NL) 17 t/m 19 november 2022

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

Kandidaat-leden

Ferhat Beyaz
AIOS Longziekten
Rijnstate



Marleen Stegers
Physician Assistant
Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis



Max Clevers
AIOS Longziekten
Antonius Ziekenhuis



Friso de Weert
AIOS Longziekten
Catharina Ziekenhuis



Joanne Groeneveldt
AIOS Longziekten
Amsterdam UMC (VUMC)



Miranda Willemsen-Bak
Physician Assistant
Radboudumc



Wendy Grutterink-van Loon
Physician Assistent
Elkerliek Ziekenhuis



Erna Haverkate
Verpleegkundig specialist
Zorggroep Twente locatie Hengelo



Kelly Jonkman
AIOS Longziekten
Franciscus Gasthuis & Vlietland



Rianne Lub
Verpleegkundig specialist
Amsterdam UMC (AMC)



Nienke Luysterburg
AIOS Longziekten
Franciscus Gasthuis & Vlietland



Laura Michon
AIOS Longziekten
Radboudumc



Vera Schuitema
AIOS Longziekten
HagaZiekenhuis



Sjoerdje Slager
AIOS Longziekten
Medisch Centrum Leeuwarden



Nieuw benoemde longartsen

**Burak Atasever, opgeleid in
Spaarne Gasthuis
Haarlem**



**Katrien Eger, opgeleid in
HagaZiekenhuis
's-Gravenhage**



**Stefanie Eindhoven, opgeleid in
Franciscus Gasthuis & Vlietland
Rotterdam**



**Wouter Leijte, opgeleid in
Zuyderland Medisch Centrum
Heerlen**



**Elizabeth Roosma, opgeleid in
Martini Ziekenhuis
Groningen**



**Pia Trip, opgeleid in
AmsterdamUMC
Amsterdam**



**Rolf Wolters, opgeleid in
Jeroen Bosch Ziekenhuis
's-Hertogenbosch**



Nieuwe senior leden

**Harry Groen
Universitair Medisch Centrum Groningen
Groningen**



**Kees Groot
Bernhoven
Uden**



**Harry Kuper
Admiraal De Ruyter Ziekenhuis
Goes**

