

PULMO

Script

OFFICIEEL ORGAAN VAN DE NVALT
JAARGANG 28 NR. 2 JUNI 2017



Programma Bronkhorst 2017

Vanuit de Commissie BOM

NVALT Standpunt Asbest

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:

Jacobine Herbrink
Lisette Kunz
Franz Schramel
Wilma Vlug

Uiterste datum voor insturen kopij
nr. 3: 15 augustus 2017

PulmoScript verschijnt eenmaal
per kwartaal in een oplage
van 1200 exemplaren.

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

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

Van Engelen - tekst, vormgeving en
drukwerkadviezen - Eindhoven

ISSN 0925-4749



04 VOORWOORD

Bestuur

05 Vanuit het bestuur

06 Notulen ledenvergadering 11 april 2017

Commissies, secties en werkgroepen

Vanuit de Sectie Oncologie:

- 14 NVALT-advies voor immunotherapie bij NSCLC
- 15 Afatinib bij gevorderd plaveiselcelcarcinoom van de long
- 18 Pembrolizumab als eerstelijns behandeling voor PD-L1-positief niet-kleincellig longcarcinoom
- 20 Pembrolizumab bij eerder behandeld, gevorderd PD-L1-positief niet-kleincellig longcarcinoom

Vanuit de Commissie Kwaliteit

- 25 Richtlijnen
- De richtlijn werkgerelateerd astma
- 28 Ontwikkeling kennisagenda
- 29 Nieuwe visitatiesystematiek

Vanuit de Commissie Bronkhorst:

- 31 Concept programma Bronkhorst 2017
- Vanuit de Sectie Mesotheliomen/Asbestosepanel
- 32 NVALT Standpunt Asbest

Rubrieken

- 34 **Wetenschap:** From bed to bench to bedside
- 37 **Pulmonaal Portret:** Jeroen Hilterman
- 38 **Nieuwe hoogleraar:** Anne-Marie Dingemans
- 41 **Opleiding in de kijker:** Noordwest Ziekenhuisgroep Alkmaar/Den Helder

Nascholing

- 42 **Samenvatting proefschrift Idris Bahce**
Tumor characterization using radiolabeled anti-cancer drugs in NSCLC patients

En ook

- 44 **Op de hoogte van astma - Davos**
- 45 **Lezersonderzoek PulmoScript**

Personalia

- 46 **Kandidaat-leden**
- 46 **Nieuw benoemde longartsen**
- 46 **Senior leden**

47 Congresagenda



Cover: De NVALT vindt de huidige regelgeving omtrent asbest en het voorgenomen besluit om in 2024 alle asbestdaken te verbieden, adequaat.



In november 2014 publiceerde het ministerie van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap de Wetenschapsvisie 2025. Hierin staat dat het Nederlandse wetenschapsstelsel zeer goed presteert in termen van kwaliteit en productiviteit en dat de Nederlandse wetenschap met een gemiddeld niveau van publieke middelen topprestaties bereikt. Er zijn echter verdergaande stappen nodig om in de wetenschappelijke voorhoede mee te kunnen blijven doen. Door de toenemende concurrentie kan Nederland niet overal de beste in zijn. Daarom moeten er keuzes worden gemaakt en slim worden samengewerkt. Omdat het maken van keuzes in de wetenschap noodzakelijk is, is er ook behoefte ontstaan aan een Nationale Wetenschapsagenda (NWA). Om tot een NWA te komen is een brede kenniscoalitie bestaande uit VSNU, KNAW, NWO, Vereniging Hogescholen, TO2, VNO-NCW en MKB-Nederland gevraagd om het initiatief te nemen voor de ontwikkeling van een NWA. Deze agenda wordt elke 7 jaar vernieuwd en er wordt gezocht naar aansluiting met andere wetenschapsagenda's, niet alleen op nationaal niveau maar ook op internationaal niveau. Nu al kunt u grasduinen door de NWA op het internet (<http://www.wetenschapsagenda.nl/>). Eind 2016 is de NWA gepubliceerd met 140 clustervragen en 25 routes door die vragen. De 25 routes vormen het instrument waarmee de NWA belangrijk wetenschappelijke, maatschappelijke en economische vraagstukken in de samenleving wil omzetten in onderzoekbare thema's. De route die voor de geneeskunde o.a. van belang is, is gezondheidszorgonderzoek, preventie en behandeling, maar ook andere routes kunnen raakvlakken hebben. Indien men deze route gaat volgen kom je relevante thema's tegen die ook de Longgeneeskunde aangaan, zoals bv "hoe kunnen we longziekten beter begrijpen en behandelen?" Aan deze vraag zijn nog eens 29 deelvragen gekoppeld (<https://vragen.wetenschapsagenda.nl/node/40493/meer-onderliggende-vragen>). Kijken we

dan bij welke bestaande onderzoeksagenda's de NAW aansluit, dan moeten we constateren dat onze wetenschappelijke vereniging daarin geen rol heeft. Agenda's die we wel aantreffen zijn vaak van universitaire instellingen en instituten zoals bv het RIVM.

Gezien het feit dat voor de NVALT blijkbaar nog geen rol is weggelegd bij de NWA, heb ik verder gezocht op het internet of er collega wetenschappelijke verenigingen zijn die wel een wetenschapsagenda hebben. In juni 2015 heeft de Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie (NVKG) hun wetenschapsagenda aan minister Schippers van Volksgezondheid aangeboden. Deze agenda bestaat uit een top tien van onderwerpen binnen de ouderengeneeskunde waarvoor onderzoek dringend nodig is. De top tien bestaat uit onder meer onderzoek naar de effectiviteit van bloeddruk- en cholesterolverlagers voor ouderen boven de 80 jaar, maar ook bv effecten van de zogenaamde advanced life care planning bij patiënten met dementie. Het is hoog tijd dat onze vereniging een wetenschapsagenda gaat ontwikkelen of op zijn minst moet meedenken hierover. Het initiatief ligt bij onze leden en kan worden uitgevoerd in de secties waarin vaak ook onderzoekers en opinieleiders zitting hebben. Gezamenlijk moet het mogelijk zijn om zoals de klinische geriatrie heeft gedaan, een top 10 van onderzoeksonderwerpen/vragen op te stellen

die richting kunnen geven aan toekomstig onderzoek dat voor de Longgeneeskunde van belang is. Wellicht kan de najaarsvergadering hiertoe een eerste aanzet geven.

Franz Schramel



Vanuit het bestuur

Vlak voor de zomervakantie kan ik u bijpraten omtrent bestuurlijke zaken van het NVALT-bestuur.

Zoals u weet hebben wij onlangs de NIVEL enquête gehouden onder onze leden om vraag en aanbodzijde in beeld te krijgen voor de behoefteraming en manpowerplanning voor de Nederlandse longarts. Er was sprake van een hoge respons en het definitieve rapport volgt op korte termijn. Aansluitend zal een bestuurlijke delegatie gaan overleggen met het Capaciteitsorgaan van de overheid zodat een en ander een vertaalslag krijgt.

Vanuit de Federatie is het Visiedocument Medisch Specialist 2025 verschenen. Na visionaire bespreking hiervan zullen we op ons NVALT najaarscongres hier aandacht aan schenken. Duidelijk is dat onze rol en positie de komende jaren zullen gaan veranderen en samen dienen wij hier regie op te gaan voeren.

Op de druk bezochte ALV in april is de ledenvergadering akkoord gegaan met het rapport van de NVALT-

Werkgroep Concentratie en Spreiding van zorg. Basis van deze leidraad is concentratie van kennis eerder dan van zorg, waarbij we komen tot netwerken van gespreide en gedeelde zorg zoveel mogelijk dicht bij huis. Alleen voor zeldzame ziektebeelden en/of complexe behandelingen zullen patiënten naar centra dienen te reizen. De NVALT is de eerste wetenschappelijke vereniging die actief beleid hierop maakt, een innovatie die warm ontvangen is in de Federatie omdat de 'Doctor in the lead' wordt geplaatst in dit krachtenspel.

Op de ALV is met een staande ovatie afscheid genomen van Diny van der Wijst die met pensioen is gegaan. Het Bestuur dankt haar voor de jarenlange inzet voor onze vereniging.

Ons nieuwe opleidingsplan en het nieuwe Specifiek Besluit Longziekten zijn uiteindelijk, na enige vertraging, goedgekeurd en vastgesteld door het CGS en de minister, zodat voortvarend invulling gegeven kan worden aan het nieuwe opleiden. Inmiddels zijn bijna alle opleidingsinstellingen gestart met ons splinternieuwe e-portfolio, waarbij

ook de beschikbare gekomen App via smartphone een plezierige tool blijkt te zijn die zowel innovatief als uitermate handig is voor AIOS en longartsen in opleidingsklinieken.

Het Bestuur wenst u een mooie zomer met welverdiende rust en tijd voor reflectie toe. Op 21 en 22 september verwachten wij u op ons 2e NVALT najaarscongres dat wederom een inspirerende bijeenkomst belooft te worden.

Hartelijke groet,

Eric van Haren, Voorzitter NVALT



Dinsdag 11 april 2017 te Ermelo

Verslag Huishoudelijke Vergadering

Aanwezig: getekend op de presentielijst 79 personen.

1. Opening

De voorzitter opent de vergadering om 17.45 uur.

2. Notulen vergadering 15 september 2016

Er zijn geen op- of aanmerkingen. De notulen worden vastgesteld.

3. Mededelingen vanuit het Bestuur

Macken:

- De sectie Ademhalingsstoornissen tijdens de Slaap vraagt om vacatiegelden voor de kwaliteitsvisite die ze sinds vorig jaar doen. Deze vergoeding wordt goedgekeurd en de rekening daarvan zal naar het ziekenhuis gaan dat gevisiteerd wordt. In september zal deze vergoeding van de vacatiegelden van de NVALT ter stemming worden gebracht.

Van Haren:

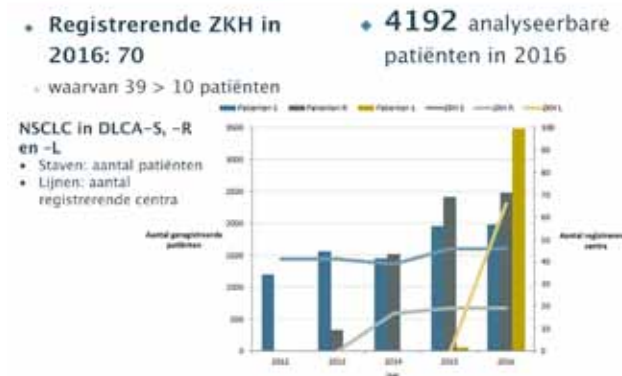
- De Sectie Endoscopie heeft haar naam veranderd in Sectie Pulmonale Interventies.
- De Sectie Tabaksverslaving is opgeheven.
- In september zullen de vacatiegelden en de begroting ter stemming gebracht worden.
- De NVALT neemt met een groot applaus afscheid van Diny van der Wijst die per 1 mei met pensioen zal gaan.
- De nieuwe website van de NVALT is inmiddels een half jaar in de lucht. Als u bent ingelogd staat er naast uw foto het blokje 'Mijn NVALT'. In de toekomst vindt u hier alle facturen die namens de NVALT verstuurd worden.
- Er zijn 2 ad hoc werkgroepen actief op dit moment binnende NVALT, dat zijn de werkgroepen Concentratie en Spreiding van Zorg en Aandachtsgebieden.
- Er is een Nivel-enquête gehouden om de vraag- en aanbodontwikkelingen van de arbeidsmarkt voor longartsen nader te verkennen. De voorlopige resultaten worden met de aanwezigen gedeeld. Nadat het definitieve rapport gereed is, kan iedereen hier kennis van nemen. De respons van de enquête was bijzonder hoog. Het Nivel is ook gevraagd te kijken naar de zorgvraag, omdat het Capaciteitsorgaan alle specialismen hetzelfde 'behandeld' en er natuurlijk een groot verschil is tussen bijvoorbeeld longzieken en kindergeneeskunde in Nederland. Binnen enkele weken zal het rapport gereed zijn, daarna zal er een gesprek plaatsvinden met het Capaciteitsorgaan.

- Enkele weken geleden heeft er een gesprek plaatsgevonden met de Nederlandse Vereniging voor Thoraxchirurgie. Zij hebben plannen voor de concentratie van de oncologische longchirurgie en hebben hiervoor een visiedocument gemaakt. Nu is de volumenorm 50 anatomische parenchymresecties per centrum per jaar, met differentiatie in opleiding (wordt in de toekomst verdiepingstage). De lange termijnvisie is dat er 12 centra voor geheel Nederland komen met minimaal 150 oncologische longresecties/jaar. De visie van de NVvL (NVH) moet nog duidelijk worden. Uiteindelijk zal dit consequenties voor de NVALT hebben in de patiëntenzorg en de opleiding.
- De Federatie van Medisch Specialisten heeft een Visiedocument ontwikkeld 'Medisch specialist 2025'. Er heeft onlangs een 1e Federatiecongres in de Brabanthallen plaatsgevonden. De Federatie heeft een nieuwe algemeen voorzitter, namelijk Marcel Daniëls. De Federatie is voortdurend in gesprek met VWS en politieke partijen over o.a. het hoofdlijnenakkoord dat afloopt. De inzet zal een tussenakkoord voor een jaar zijn, met 1.6% volumegroei en het behouden van een vrije keuze werkvorm. De wet normering topinkomens is niet van toepassing op medisch specialisten, hetgeen wel eens gekoppeld zou kunnen worden aan de vrije vestiging, de SKMS. De gelden voor 2018 zullen worden gecontinueerd, het opleidingsfonds zal geen onderdeel vormen van het hoofdlijnenakkoord.

4. DLCA

Schramel doet verslag.

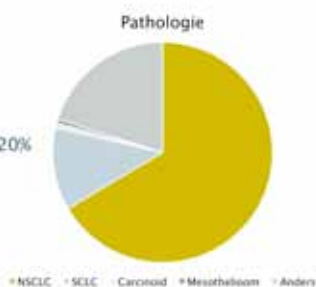
Eerste uitkomsten DLCA-L 2016



Tumor karakteristieken DLCA-L 2016

Pathologie

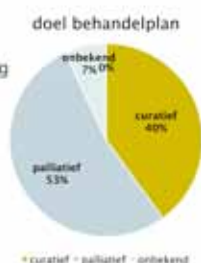
- NSCLC: 66%
- SCLC: 12%
- Carcinoïd: 0,8%
- Mesothelioom: 0,5%
- Overig/onbek./missing: 20%



Behandeling DLCA-L 2016

Doel behandelplan:

- 40% curatief
- 53% palliatief
 - 53% actieve tumorbehandeling
- 7% onbekend/ niet gevuld.



Eerste uitkomsten DLCA-L 2016

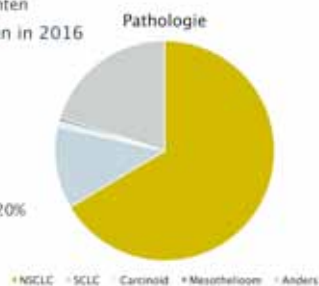
Registrerende ZKH in 2016: 70

- waarvan 31 < 10 patiënten

4192 analyseerbare patiënten in 2016

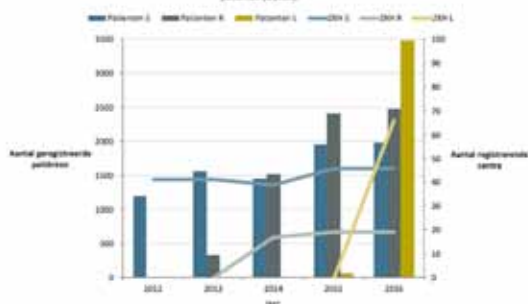
Pathologie

- NSCLC: 66%
- SCLC: 12%
- Carcinoïd: 0,8%
- Mesothelioom: 0,5%
- Overig/onbek./missing: 20%



Niet-kleincellig longcarcinoom DLCA-L, -S en -R

Trends selling DLCA-registratie. Groen is aantal registrerende centra (2000) en aantal geregistreerde patiënten (2000).



5. Mededelingen vanuit de Commissie Richtlijnen

- Richtlijnen database van de federatie
- Modulaire opbouw
- Prioritering onderhoud
 - Financiële paragraaf
 - Input via secties, regie via Commissie richtlijnen / CK
- Bestaande internationale richtlijnen gebruiken
 - Vertalen, aanvullen, aanpassen

Modulair onderhoud richtlijnen

- Van boekwerk naar modulair onderhoud
 - Richtlijnontwikkeling volgens EBRO methodiek met professionele ondersteuning
- CRL ontwikkelt meerjarenplan
 - Beoordeling actualiteit richtlijnen door secties
 - Agenderen onderhoud door CRL en bestuur
 - CRL faciliteert financiering richtlijnonderhoud
 - CRL als bewaker van het richtlijndossier

Procedure mandatering

- Richtlijn NVALT initiatief
- Initiatief andere WV
- Indien er een longarts gevraagd wordt vraagt de CRL de NVALT-sectie
- Longarts gevraagd/voorgedragen
- Gemandateerd door CRL
- Belangrijk is het besef dat men dan woordvoerder voor NVALT is

Initiatief individueel

- Gevraagd door anderen
- Mandatering vragen

Dragvlak bij longartsen voor richtlijnen

Formeel te autoriseren de richtlijnen:

- Richtlijn Diagnostiek en behandeling van een COPD-longaanval in het ziekenhuis
- Richtlijn Diagnostiek en behandeling van patiënten met bronchiëctasieën
- Richtlijn Werk gerelateerd astma

De 3 richtlijnen zijn ter commentariëring aangeboden aan de leden en de commentaren zijn verwerkt. De richtlijnen worden na verwerking van het commentaar door de algemene ledenvergadering geaccordeerd.

6. Verslag ad hoc Werkgroep Aandachtsgebieden

Verdiepingsstages nieuw Opleidingsplan:

In de laatste fase van de opleiding bestaat er de gelegenheid voor de AIOS zich nader te specialiseren in één of meer van de deelgebieden van het volgen van keuzestages (verdiepingsstages), namelijk:

- Bijzondere interventies - EUS/EBUS
- Intensive Care
- Ernstig astma

- Longrevalidatie
- Pulmonale infectieziekten
- Longoncologie
- Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen
- Pulmonale circulatie
- Interstitiële longziekten
- Astma en allergie
- Ademhalingsstoornissen tijdens de slaap
- [Ademhaling tijdens sport, hobby en onder bijzondere omstandigheden](#)
- [Cystic Fibrosis](#)
- [COPD](#)
- Endoscopie
- ILD
- PH
- Infectieziekten
- [Longfunctie](#)
- [Mesotheliomen](#)
- Oncologie
- [Palliatieve zorg](#)
- [Tabaksverslaving](#)
- Tuberculose

De secties in [blauw](#) hebben geen verdiepingstage gemaakt.

Vragen die beantwoord moeten worden:

- Welke sub-/superspecialismen?
- Welke titel?
- Wie stelt criteria op? Secties
- Basisoekening
- Herregistratie
- Wie wijst toe? NVALT
- Waar is toekenning van een sub specialisme te vinden?
- NVALT site?

Voorstel

- Nieuw te vormen werkgroep bestaande uit:
- Bestuurslid NVALT – voorzitter werkgroep
- 1-2 leden van elke sectie – brief naar alle secties
- Andere geïnteresseerden – werving via NVALT site
- 1-2 bijeenkomsten
- Inventarisatie behoeften
- Opstelling algemeen document
- Bespreking tijdens visionaire dag NVALT in juni
- Opstelling documenten deelspecialismen via secties
- Terugkoppeling naar NVALT

7. Goedkeuring Rapport Concentratie en Spreiding van Zorg

Aanleiding:

Bestuurlijk is geen leidraad bij invoering van nieuwe medicatie of behandeling

- Input van *Werkgroep*: longartsen uit algemene, STZ, universitaire ziekenhuizen

- Bespreking met *Federatie FMS* (met juridisch advies)
- Via Federatie informeel besproken met: *NVZ, ZN, NFU*
- Toekomstig: met *patiëntenorganisaties* (per onderwerp) bespreken
- Uiteindelijk: *8^e versie*
- Innovatief: landelijk *eerste* wetenschappelijke vereniging met deze leidraad
- Basis:
 - Concentratie van *kennis* eerder dan van *zorg*
 - *Sectie* bepaalt kwaliteitsstandaarden
 - *ALV* accordeert deze
 - *Zorginstellingen* en *Zorgverzekeraars* bepalen waar zorg kan geleverd worden
 - *Netwerken* van centra met *rechten* en *plichten*, voor uiteindelijk een *goede kwaliteit van zorg*
- Ter stemming: deze leidraad
 - Over elke toepassing wordt opnieuw gestemd

Na een uitgebreide discussie wordt het rapport na stemming door de ALV aangenomen. Afgesproken wordt het rapport over 2 jaar te evalueren.

8. Informatie over centra voor Targeted Therapy in geval van Zeldzame Mutaties bij Longcarcinoom

Ter accordering ligt het probleem van centralisatie, regionalisatie en netwerkvorming voor nieuwe geneesmiddelen voor.

Probleemstelling

Het betreft momenteel enkele honderden patiënten met longkanker met bijzondere mutaties en translocaties die de proliferatie van longkanker cellen aanzetten. Meer specifiek zijn het EGFR-resistentie mutaties zoals T790M of HER-2, ALK, RET en ROS1 translocaties, MET en HER-2 mutaties en amplificaties, de zogenaamde gate-keeper mutaties en een verzameling van zeldzame mutaties (incidentie \leq 5% bij adenocarcinomen). Gezien de specifieke kennis over deze ziektebeelden is de beste kwaliteit in een centrum te vinden waar men ervaring heeft met deze middelen, deelneemt aan studies waar die ervaring wordt opgedaan. Nadrukkelijk wordt gesteld dat activerende EGFR mutaties, waarvoor de middelen gefitinib, erlotinib of afatinib zijn geregistreerd, zijn uitgesloten. Veel longartsen hebben ervaring met deze middelen. Deze middelen zijn voor een standaardbehandeling. Bovendien bestaan er NVALT studies voor deze indicaties. Activerende EGFR mutaties komen voor bij ongeveer 8 -10% van de adenocarcinomen van de long. Voor zeldzame, onbekende of combinaties van DNA afwijkingen kunnen longartsen advies vragen bij één van de Moleculaire Tumor Boards van onderstaande centra.

Voorstel is:

1. Verwijzing van deze zeldzame patiënten dient transparant plaats te vinden naar één van onderstaande centra in het

kader van kwaliteitsverbetering, zinnige en zuinige zorg. Goede regionale netwerken zijn noodzakelijk om de routine controles van deze patiënten dicht bij huis te kunnen laten plaats vinden, zodat de patiënt niet steeds langdurig onderweg is.

Voor goede zorg en formalisering van deze netwerken is het nodig om de zorg transparant voor longartsen, huisartsen en patiënten te laten zijn. Het moet duidelijk zijn wie wat doet en wie waarvoor wanneer verantwoordelijk is. Binnen die netwerken wordt gekeken in welk centrum de behandeling zal plaatsvinden, vaak zullen dit reeds bestaande samenwerkingsverbanden zijn. Deze netwerkvorming wordt formeel vastgelegd in een samenwerkingscontract. Er zal contact worden gezocht met de verzekeraars hoe bij een eventuele gedeelde behandeling de financiering voor beide partijen geregeld zal worden. Het doel is de beste kwaliteit van behandeling voor de patiënt in het centrum met de meeste expertise en zo mogelijk de routine controles dichtbij huis te laten plaats vinden.

2. Patiënten met een zeldzame mutatie (incidentie < 5% van de adenocarcinomen) worden tijdig doorverwezen naar een centrum om de behandeling op te starten en volledig dan wel gedeeltelijk overnemen.

1. Erasmus Medisch Centrum Rotterdam - Prof. Dr. J.G.J.V. Aerts
2. Maastricht Medisch Centrum Maastricht - Prof. Dr. A.C. Dingemans
3. Universitair Medisch Centrum Groningen - Prof. Dr. H.J.M. Groen
4. Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam - Dr. A. J. de Langen
5. Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam - Dr. M.M. van den Heuvel / Prof. Dr. E.F. Smit

Na een uitgebreide discussie wordt het voorstel in stemming gebracht en door de ALV aangenomen. De SON zal worden gevraagd om in lijn met de geaccordeerde koers uit de notitie concentratie en spreiding van zorg de criteria verder te definiëren en tevens de financiële paragraaf met betrekking tot shared care verder uit te werken.

9. Bronchoscopische Long Volume Reductie voor de behandeling van patiënten met ernstig emfyseem: Introductie en Implementatie in Nederland



Bronchoscopische Long Volume Reductie

- Zeer grote vraag naar nieuwe behandelingen voor emfyseem
- Aanvullend indien patiënt al maximaal behandeld
- Vaak nog (zeer-) experimentele behandelingen
- Soort emfyseem ('fenotype') van groot belang
- Topzorg & Multidisciplinair
 - Patiënten selectie
 - Logistiek
 - Interventie
 - Nazorg & Complicaties



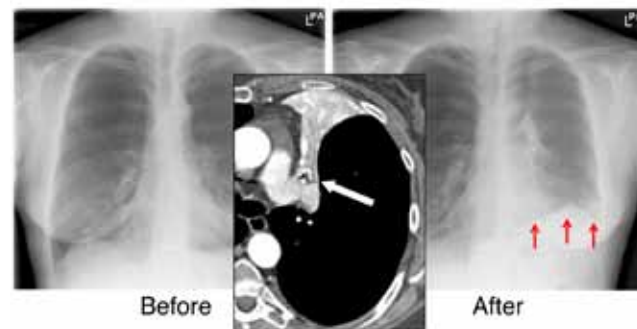
One-way endobronchial valve (EBV)



Expiration

Inspiration

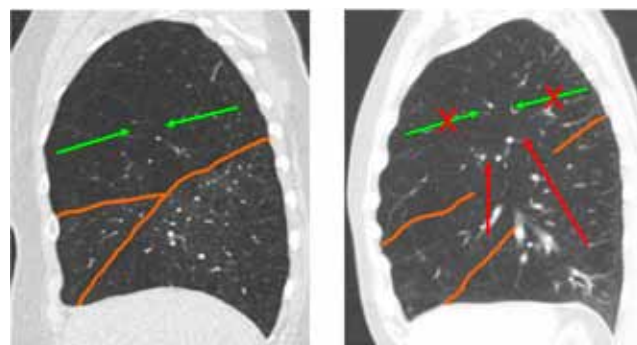
EBV → Atelectasis



Before

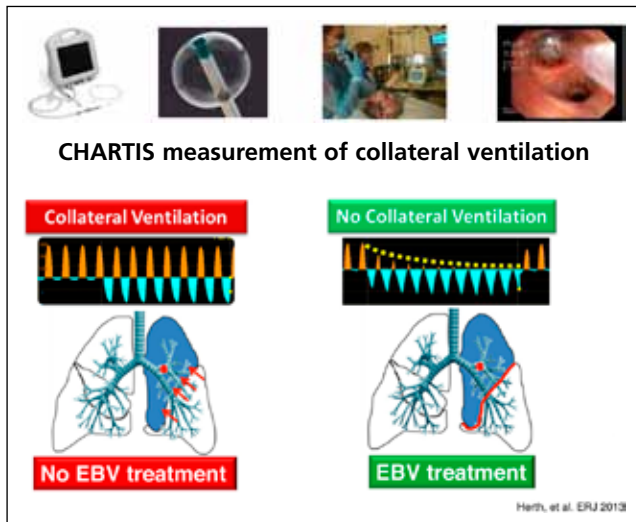
After

Collateral Ventilation

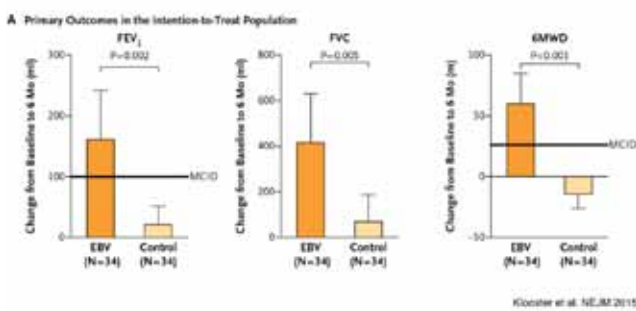


Fissures complete

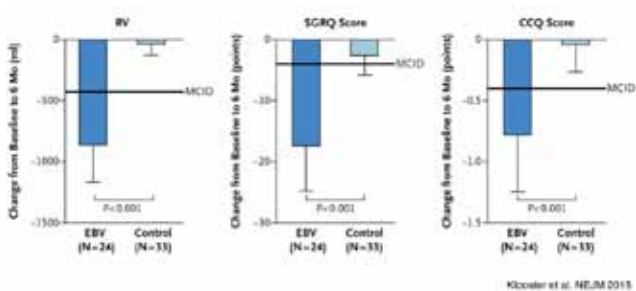
Fissures incomplete



STELVIO - Primary Endpoints



EBV vs Control



STELVIO - 1 year follow up

Endobronchial valves were retained throughout 1 year in 78% of the initially treated patients.

FEV ₁	+17% (95% CI, 11 to 24)
RV	-687 ml (95% CI, -918 to -456)
6MWD	+61 meter (95% CI, 42 to 80)
SGRQ	-11 points (95% CI, -17 to -6)

Re-bronchoscopy required in 15% of the patients

Klooster, et al. Respiration 2017

Serious adverse events

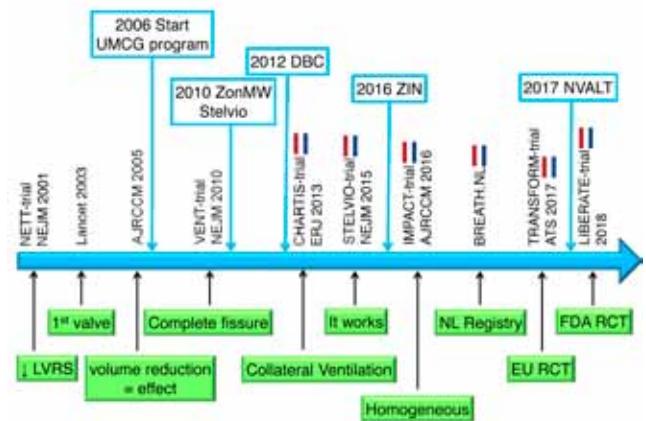
STELVIO-trial (n=68)	EBV	Control	All patients
Death	1 (2.9%)	0 (0%)	1 (1.6%)
COPD exacerbation	4 (11.8%)	2 (5.9%)	7 (10.9%)
Pneumonia	2 (5.9%)	1 (2.9%)	3 (4.7%)
Pneumothorax*	6 (17.6%)*	0 (0%)	14 (21.9%)*

IMPACT-trial (n=93)	EBV	Control
Death	0 (0%)	1 (2%)
COPD exacerbation	10 (16.3%)	6 (12%)
Pneumonia	0 (0%)	1 (2%)
Pneumothorax	12 (25.6%)*	0 (0%)

Valipour, et al. AJRCCM 2016
Klooster et al. NEJM 2015

Bronchoscopische long volume reductie dmv EBVs

- **“Bronchoscopische Lobectomie”**
- Complexe behandeling
 - Selectie
 - Interventie
 - Complicaties & Follow-up
 - Pneumothorax
 - Follow-up bronchoscopieën
- In zorgvuldig geselecteerde patiënten effectief
 - Emfyseem
 - Geen collaterale ventilatie



De weg naar vergoeding

- 2012 DBC aanvraag vanuit UMCG
- 2012 vergoeding door ZIN afgewezen
- 2016 nieuwe aanvraag richting ZIN
 - Secties COPD en Interventie Pulmonologie
- Discussie met ZIN over evaluatie criteria
- Positief besluit in de maak hangende
 - Implementatieplan NVALT
 - Overleg NVT en Longfonds
- Laatste stap: Hoofdbestuur ZIN

Omvang Programma

UMCG 2010-2016:

- 2500 geëvalueerde patiënten
- Leeftijd gemiddeld 60 jaar, 60% vrouw
- 250 EBV behandelingen
- 6 klinische studies
- €3,000,000 investering in EBV programma

Nederland 2017-2022

- 75-150 EBV behandelingen/jaar

Implementatie in NL

- Additionele behandeling voor patiënten met ernstig emfyseem
- Innovatieve bronchoscopische interventie
- Hoog complexe, kostbare en laagfrequente zorg
- Multidisciplinaire aanpak
- Registratie, wetenschap en kwaliteitsbewaking
- Gecertificeerde scholing en training
- Instellen landelijke BLVR werkgroep

Patiënt centraal in selectie voor behandeling**Behandelopties voor elke potentiële BLVR patiënt:**

- Verder expectatief blijven
- Stop roken
- Optimaliseren medicamenteuze behandeling
- Noodzaak longrevalidatie / fysiotherapie
- Behoeftte onderhoud zuurstof therapie
- Niet-invasieve beademing
- Chirurgische longvolume reductie
- Longtransplantatie
- Of...Bronchoscopische LVR

Multidisciplinaire Aanpak**COPD-BLVR expertise centrum:**

- Interventional Pulmonology
- Pulmonary Rehabilitation
- Home ventilation (BiPAP)
- Thoracic Surgery
- Lung transplantation
- Anesthesiology
- Diagnostic modalities
 - Radiology & Nuclear Medicine
 - Pulmonary Function Lab

Implementatie in NL

- 75-150 interventies per jaar
- Centrum: 1 per week (40-50 per jaar)
 - Leercurve >50
 - Veel logistieke ondersteuning nodig
- Scholing, Training & Case-support
- Landelijk MDO
- Verplichte deelname landelijke registratie
- Kwaliteitscontrole
 - Effectiviteit
 - Bijwerkingen

Implementatie in NL - Rapportage

- Jaarlijkse rapportage programma
- Jaarlijkse check van deelnemende centra op de gestelde kwaliteitscriteria
- Sectie Interventie Pulmonologie is leidende sectie,
- Afstemming met sectie COPD waar nodig

BLVR: Opportunites!

- Geen therapeutisch nihilisme meer voor ernstig COPD
- Zet de Interventie Pulmonologie als subspecialisme op de kaart
- Landelijk BLVR Programma:
 - Patiënt centraal
 - Zo hoog mogelijke kwaliteit
 - Gezamenlijk onderzoek

Bronchoscopic Intervention Team

- ALL OUR PATIENTS
- All referring Pulmonologists
- Bronchoscopic intervention team:
 - Dr. Karin Klooster
 - Dr. Nick Ten Hacken
 - Dr. Jorine Hartman
 - Gea Zwart
 - Sonja Augustijn
- UMC-Groningen:
 - PFT-technicians
 - Endoscopy nurses
 - Pulmonary ward
 - Pulmonary dept
 - Dept of Radiology
 - Dept of Anesthesiology



Stolk (LUMC) vraagt zich af of zijn centrum ook in aanmerking kan komen om als centrum te fungeren. Dit kan niet in de vergadering worden beantwoord. Er wordt gestemd over de criteria, het voorstel wordt met grote meerderheid onder groot applaus, door de ALV aangenomen.

Dr. Dirk-Jan Slebos, Universitair Medisch Centrum Groningen
d.j.slebos@umcg.nl / www.bronchoscope.umcg.nl

10. Tweedelijns ILD centra

Behandelcentra met aandachtsgebied ILD: organisatie en criteria

Sectie Interstitiële Longziekten
ALV NVALT 11 april 2017

Aanleiding

- Behoefte kadering ILD-zorglandschap
 - Door 'natuurlijk beloop' al vorming ILD-netwerken
 - N.a.v. voorwaarden ZIN/VWS centrum-gebonden voorschrijven pirfenidon

Totstandkoming

- 2015-09 opdracht SIL
- 2016-03 1e versie → commentaarfase voor alle leden SIL
- 2016-09 2e versie; discussie met aanbrengen wijzigingen; volumenormenten
- 2016-12 akkoord concept ter overleg naar NVALT bestuur

1. Samenwerking met expertisecentra

- Schriftelijke samenwerkingsovereenkomst met één van de expertisecentra

2. Interne organisatie

- 2 longartsen met aandachtsgebied ILD
 - 1 met expertise ILD (verdiepingsstage/fellowship; retrograde criteria)
 - patiënten voornamelijk gecentreerd bij de ILD-longartsen
 - participeren in SIL
 - Accreditatiepunten gewijd aan ILD (10/40)
- Verpleegkundig specialist/ longverpleegkundige met ILD aantekening
 - Vereisten opleiding/nascholing nog in ontwikkeling
 - Parallel ILD-spreekuur
 - Dagelijks bereikbaar
 - Neemt deel aan landelijke taakgroep ILD vanuit de V & VN
- Polikliniek:
 - Twee (geormerkte) ILD-poli's/week
- MDO ILD
 - Lokaal kernteam
 - Longartsen ILD
 - Twee thorax-radiologen
 - Longpatholoog
 - ILD-verpleegkundige
 - Op afroep: reumatoloog, cardioloog
 - Tweewekelijks met eigen ziekenhuis/regio

3. Organisatie naar extern

- MDO, zes-wekelijks met expertise-centrum
- Regionale samenwerking in MDO strekt tot aanbeveling

4. Volumenormenten

- Moeten gedefinieerd worden. Complex.
 - O.b.v. aantallen (n.a.v. de DBC-codes 1601,1602 en 1603) over de afgelopen 3 jaar van centra die aangegeven hebben deze te leveren

5. Wetenschap

- Participatie lopende studies expertisecentra

6. Opleiding

- ILD-stage i.h.k.v. opleiding tot longarts strekt tot aanbeveling

7. Organisatie nationaal

- Tenminste overleggen met expertisecentra:
 - Diagnosticeren IPF voor start fibroseremmers
 - Behandeling lokaal
 - Voorschrijven andere dure geneesmiddelen
- Verwijzing naar expertisecentra:
 - Trials die dat vereisen. (Studie)medicatie die dat vereist. LoTX. Zeer zeldzame pathologie.
 - Verwijzing ook per netwerk bespreken
 - Wordt ook aan inzicht behandelaar overgelaten

Uit te werken:

- Volumenormenten
- Toetsing

De criteria worden aangenomen door de ALV.

11. Introductie NVALT-app

Op zoek naar mogelijkheden om de communicatie over de inclusie van studies te verbeteren heeft Codrington samen met Van der Wekken, en Maas vorig jaar vanuit de Sectie Oncologie (SON) dit project opgepakt. Vele collega's klaagden dat ze niet op de hoogte waren van nieuwe studies.

De app is beveiligd met een password dat ofwel op gezette tijden (bijv. jaarlijks) ofwel op het moment dat er twijfel is over ongewenst gebruik / toegang tot de gegevens, kan worden gewijzigd zodat er geen toegang meer is tot de app. De app controleert namelijk bij elke opstart de juistheid van het ingevoerde password.

De studiegegevens worden uitsluitend in de database geplaatst op basis van informatie die verkregen is van de (hoofd)onderzoekers verbonden aan de NVALT. Daartoe is een studie-aanmeldformulier ontwikkeld. De gegevens (e-mailadres, studiegegevens) worden opgeslagen in een MySQL database op een server die wordt beheerd door One.com, een in Denemarken (dus vallend onder Europese wetgeving) gevestigd bedrijf. Alleen de ontwikkelaar van de software heeft toegang tot deze database via een met

logincode en password beveiligde FTP verbinding zodat ongeautoriseerde toegang tot de database voorkomen wordt. Alle communicatie tussen de app en de server verloopt over een met SSL-certificaat beveiligde https-verbinding. Dit voldoet aan de privacy wetgeving. In de app is een privacy statement opgenomen waarin uitleg wordt gegeven over de opgeslagen e-mail gegevens. Desgewenst kunnen gegevens in de database aanvullend met 128-bits AES encryptie versleuteld worden opgeslagen. Door deze maatregelen is de app een veilig en robuust systeem dat voor de informatievoorziening over lopende klinische studies aan praktiserende longartsen een nuttig hulpmiddel is. De overweging is om voor de ontwikkel- en onderhoudskosten van de app subsidie aan te vragen bij een aantal farmaceutische bedrijven. Contractueel zal met deze sponsors vastgelegd moeten worden dat in ruil voor betaling geen privileges of rechten tot communicatie in de app of tot toegang tot de (gebruiks)gegevens van de app worden verleend, maar wel dat hun naam kan worden genoemd, bijvoorbeeld omdat hun medicatie wordt vermeld als onderdeel van een therapieschema.

12. Verkiezingen:

a. De Commissie Cursorisch Onderwijs

De maximale zittingstermijn van dr. J.G. van den Aardweg is verstreken, hij wordt opgevolgd door dr. I. van der Lee, hij wordt benoemd.

b. Commissie Richtlijnen

De eerste zittingstermijn van dr. A. Dijkstra is verlopen, hij stelt zich herkiesbaar en wordt herbenoemd.

13. Voorstellen kandidaat-leden

Alle nieuwe AIOS worden van harte welkom geheten, speciaal de aanwezige Floor Aleva die wordt opgeleid in het RadboudUMC.

14. Wat verder ter tafel komt en rondvraag

Hiervan wordt geen gebruik gemaakt.

15. Sluiting

De voorzitter sluit de vergadering om 20.50 uur.

Duidelijkheid over voorschrijfbeleid nivolumab en pembrolizumab NVALT-advies voor immunotherapie bij NSCLC

Sinds de goedkeuring door de EMA van nivolumab voor de indicatie van tweedelijns behandeling van het niet-kleincellig longcarcinoom is het behandelalgoritme van deze ziekte vrijwel continu aan verandering onderhevig. Recentelijk is ook pembrolizumab door de EMA goedgekeurd. De NVALT beschrijft in deze publicatie de plaats van beide middelen in het huidige behandelarsenaal.

De NVMO-commissie BOM oordeelde eind 2015 dat nivolumab een plaats heeft in de Nederlandse behandelsetting bij de tweedelijns behandeling van gevorderd plaveiselcelcarcinoom van de long (CheckMate 017-studie) en oordeelde een jaar later dat nivolumab tevens een plaats heeft in de tweedelijns behandeling van het niet-plaveiselcelcarcinoom van de long (CheckMate 057-studie).^{1,2} In dit nummer van PulmoScript publiceert de commissie BOM twee adviezen over pembrolizumab bij niet-kleincellig longcarcinoom.

Eerste en tweede lijn

Pembrolizumab is, net als nivolumab, een PD-1-remmer. In de tweedelijns setting is pembrolizumab getest bij patiënten met een niet-kleincellig longcarcinoom met PD-L1-expressie (tumor proportion score [TPS] \geq 1 procent) (KEYNOTE 010), waarbij echter alleen de resultaten voor de door de EMA geregistreerde dosering van 2 mg/kg bij patiënten met TPS \geq 50 procent voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. In de eerstelijns setting is pembrolizumab alleen getest in een groep patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom met hoge PD-L1-expressie (TPS \geq 50 procent) (KEYNOTE 024) en voldoen de resultaten van deze studie aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. Het is overigens opvallend dat in deze studie een nog niet eerder onderzochte (absolute) dosis van 200 mg werd gebruikt. Op basis van de resultaten van de KEYNOTE 024-studie heeft de EMA pembrolizumab ook voor deze eerstelijns indicatie geregistreerd bij patiënten met TPS \geq 50 procent. Wanneer al deze gegevens worden beoordeeld, betekent dit dat er enerzijds een positief advies is voor behandeling met nivolumab van patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom in de tweede lijn in een voor PD-L1-expressie ongeselecteerde populatie, en dat er anderzijds een positief advies is voor behandeling met pembrolizumab in de eerste lijn of tweede lijn in een geselecteerde populatie van patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom met hoge PD-L1-expressie (TPS \geq 50 procent), hetgeen ongeveer 30 procent van de totale populatie is.

Behoefteselectie patiënten

Gezien het feit dat in de voor PD-L1 ongeselecteerde populatie van patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom slechts 20

tot 30 procent van de patiënten langdurig voordeel heeft van behandeling met immunotherapie, is er behoefte aan selectie van patiënten. Er werpen zich nu diverse vragen op:

1. Is PD-L1-expressie, gezien de wisselende predictieve waarde, wel een goede biomarker voor selectie van patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom voor behandeling met nivolumab?
2. Welke afkapwaarde moet dan worden gekozen?
3. Met welk antilichaam of welke test kan de PD-L1-expressie het best worden bepaald?

Deze laatste vraag is waarschijnlijk het makkelijkst te beantwoorden omdat de pathologen in Nederland bezig zijn de immunohistochemische bepaling van PD-L1 te implementeren. Het lijkt dat de antilichamen 28-8 en 22C3 dezelfde resultaten geven, maar het is niet bekend of de predictieve waarde van beide antilichamen vergelijkbaar is voor pembrolizumab en nivolumab. Belangrijk blijft echter de vraag of er wel moet gaan worden getest, omdat er tenslotte reeds een positief advies is voor de ongeselecteerde groep patiënten.

Advies beroepsgroep

Het advies van de NVALT is:

1. om patiënten met een gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom zonder activerende EGFR-mutatie of ALK-translocatie en een hoge PD-L1-expressie (TPS \geq 50 procent) gemeten met 22C3 IHC (Dako) in de eerste lijn te behandelen met pembrolizumab 200 mg per 3 weken;
2. om patiënten met een gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom zonder activerende EGFR-mutatie of ALK-translocatie en progressie van ziekte na eerdere platinumbevattende chemotherapie in de tweede lijn te behandelen met nivolumab 3 mg/kg iedere 2 weken; Bij patiënten met een hoge PD-L1-expressie (TPS \geq 50 procent) wordt dan gekozen voor pembrolizumab 2 mg/kg per 3 weken. Dit geldt voor zowel het adenocarcinoom als het plaveiselcelcarcinoom. Data voor patiënten die in de eerste lijn zijn behandeld met immunotherapie ontbreken;
3. in overweging nemende dat in de CheckMate 057-studie PD-L1-expressie predictieve waarde heeft en dat er behoefte is aan een methode om patiënten met een niet-plaveiselcelcarcinoom van de long te selecteren die geen voordeel lijken te hebben van behandeling, om terughoudend te zijn met nivolumab voor patiënten zonder PD-L1-expressie (< 1 procent).

Referenties

¹ Kerst JM, Eskens FALM, Beerepoot LV, et al; NVMO-commissie BOM. Nivolumab bij gevorderd plaveiselcelcarcinoom van de long. *Med Oncol* 2015;18(6):37-40.

² Eskens FALM, Wymenga ANM, Beerepoot LV, et al; NVMO-commissie BOM. Nivolumab bij gevorderd niet-plaveiselcelcarcinoom van de long. *Med Oncol* 2016;19(6):35-8.

Vanuit de Commissie BOM

Plaats van pembrolizumab en afatinib bij longcarcinoom

Correspondentie NVMO-commissie BOM: ciebom@nvmo.org

Afatinib bij gevorderd plaveiselcelcarcinoom van de long

Inleiding

Jaarlijks wordt in Nederland bij ongeveer 12.000 patiënten longcarcinoom vastgesteld, waarvan 2.500 patiënten een plaveiselcelcarcinoom hebben. Bij diagnose komt meer dan 50 procent van de patiënten niet meer in aanmerking voor een in opzet curatieve behandeling. Daarnaast ontwikkelt 40 tot 50 procent van de patiënten die eerder in opzet curatief waren behandeld in de loop van de tijd metastasen op afstand. Voor deze patiënten (WHO PS 0-2) bestaat de standaard eerstelijns palliatieve behandeling uit platinumbevattende chemotherapie. Bij progressie is er bij patiënten in voldoende klinische conditie een indicatie voor tweedelijns behandeling. Doel van beide behandelingen is verlenging van overleving (OS) met behoud van kwaliteit van leven.

Afatinib is een EGFR-tyrosinekinaseremmer (EGFR-TKI) van de tweede generatie. Zowel erlotinib als afatinib zijn geregistreerd voor behandeling van longcarcinoompatiënten met een EGFR-mutatie. EGFR-mutaties komen echter weinig voor bij plaveiselcelcarcinoom. De hier te bespreken gerandomiseerde fase III-studie betreft de vergelijking van het effect van afatinib ten opzichte van erlotinib bij patiënten met stadium IIIb/IV plaveiselcelcarcinoom van de long met ziekteprogressie na minimaal 4 kuren platinumbevattende chemotherapie.¹

1. Kankersoort en lijn van behandeling

De in deze publicatie besproken gerandomiseerde, internationale fase III-multicenterstudie (open label) betreft de tweedelijns behandeling van patiënten met gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van de long waarbij de effectiviteit van afatinib wordt vergeleken met die van erlotinib bij patiënten met progressieve ziekte na minimaal 4 kuren platinumbevattende chemotherapie.

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

De Nederlandse richtlijn niet-kleincellig longcarcinoom stelt dat patiënten met WHO PS 0-2 die progressief zijn na een eerstelijns behandeling een tweedelijns behandeling aangeboden dienen te krijgen. Het is aangetoond dat hiermee de OS wordt verlengd (level of evidence I). De richtlijn doet geen aanbeveling ten aanzien van de behandeling en geeft aan dat deze effecten zijn aangetoond

voor zowel docetaxel, topotecan, pemetrexed als erlotinib; pemetrexed heeft echter geen EMA-registratie voor het plaveiselcelcarcinoom. Daarnaast zijn er resultaten gepubliceerd van een studie waarin is aangetoond dat bij patiënten met *wild-type* EGFR docetaxel effectiever is dan erlotinib in de tweede lijn.² Derhalve was tot 2015 de meest gebruikte tweedelijns behandeling bij plaveiselcelcarcinoom van de long docetaxel. In 2015 is er een positief advies gekomen van de commissie BOM ten aanzien van nivolumab als tweedelijns behandeling bij patiënten met plaveiselcelcarcinoom van de long. Sindsdien is dit de voorkeursbehandeling voor deze patiënten met een goede WHO-PS en geen contra-indicaties voor immunotherapie.³ Deze behandeling was ten tijde van het ontwerp van de hier besproken studie echter nog niet standaard.

3. Methoden en kwaliteit van de studie

LUX-Lung 8 is een internationale, gerandomiseerde fase III-multicenterstudie (open label) waarin tussen maart 2012 en januari 2014 977 patiënten werden gescreend, waarvan 795 patiënten 1:1 werden gerandomiseerd tussen afatinib (n = 398) en erlotinib (n = 397). Patiënten (leeftijd \geq 18 jaar, ECOG-performancestatus 0-1, meetbare ziekte volgens RECIST 1.1) met stadium IIIb/IV plaveiselcelcarcinoom van de long met progressie na minimaal 4 kuren eerstelijns platinumbevattende chemotherapie en geschikt voor tweedelijns behandeling kwamen in aanmerking voor de studie. Er moest gearriveerd tumormateriaal beschikbaar zijn voor exploratief biomarkeronderzoek. De belangrijkste exclusiecriteria waren actieve hersenmetastasen, eerdere behandeling met EGFR-TKI of EGFR-antilichamen, recente acute gastro-intestinale stoornis met diarree als belangrijk symptoom, klinisch relevante cardiovasculaire afwijkingen, hepatitis en HIV.

Patiënten in de afatinib-groep werden behandeld met eenmaal daags 40 mg per os. Na de eerste cyclus van 28 dagen kon de dosis worden verhoogd naar 50 mg/dag als de patiënt geen graad 2 of hoger gerelateerde bijwerking had gehad (waaronder rash, diarree en mucositis). In geval van een graad 3 of hogere graad gerelateerde bijwerking, of diarree graad 2 gedurende 2 of meer dagen of misselijkheid/braken gedurende 7 of meer opeenvolgende dagen ondanks

maximale symptomatische ondersteuning, werd de afatinib gedurende maximaal 14 dagen gestaakt en hervat met een dosisreductie van 10 mg bij herstel tot graad 1 of lager. De laagste dosis afatinib was 20 mg. De behandeling met afatinib werd gestaakt indien geen herstel van de bijwerking tot graad 1 of lager optrad. Patiënten in de erlotinib-groep werden behandeld met eenmaal daags 150 mg per os. Dosisreductie was volgens het label. De behandeling werd gecontinueerd tot ziekteprogressie, onacceptabele toxiciteit, of een andere reden van noodzaak tot stoppen. De randomisatie was gestratificeerd voor etnische origine (Oost-Azië versus niet-Oost-Azië) om een eventuele bias ten gevolge van EGFR-mutaties uit te sluiten.

Het primaire eindpunt van de studie was progressievrije overleving (PFS) beoordeeld door een onafhankelijke commissie. Secundaire eindpunten waren OS, objectieve respons, ziektecontrole (gedefinieerd als complete respons, partiële respons, stabiele ziekte), maximale afname van de som van targetlaesies en patiëntgerapporteerde uitkomsten (PROM's).

De tumorrespons werd bepaald volgens RECIST 1.1 na week 8, 12, 16 en daarna elke 8 weken. Bijwerkingen werden gegradeerd volgens CTCAE 3.0. PROM's werden bepaald middels QLQ-C30 en QLQ-LC13 op elke eerste dag van de cyclus van 28 dagen. Geanalyseerd werden het aantal patiënten dat verbeterde, tijd tot achteruitgang en verandering over tijd van longcarcinoomspecifieke symptomen (hoesten/kortademigheid en pijn).

Bij 372 PFS-events had de studie een power van 90 procent om met een HR van 0,714 voordeel van afatinib ten opzichte van erlotinib aan te tonen met een tweezijdige alfa van 0,05. De primaire OS-analyse was gepland bij 632 overlijdens en zou alleen worden verricht als het primaire eindpunt PFS statistisch significant was. Er was dan een 80 procent power om met een HR van 0,80 voordeel van afatinib ten opzichte van erlotinib aan te tonen met een tweezijdige alfa van 0,05. Een vooraf bepaalde interim-analyse werd verricht nadat 130 van de eerste 176 patiënten een PFS-event hadden.

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

Van de 977 patiënten die werden gescreend werden er 795 gerandomiseerd. De reden voor uitval is niet beschreven. De klinische patiëntkarakteristieken zijn vergelijkbaar tussen beide studiegroepen. De mediane leeftijd was 64 jaar, meer dan 80 procent was man en ruim 90 procent rookte. De primaire PFS-analyse werd gedaan nadat door onafhankelijke review was bepaald dat de benodigde PFS-events waren behaald (oktober 2013); op dat moment was de inclusie nog gaande. In totaal 669 van de uiteindelijk 795 geïncludeerde patiënten waren in deze analyse betrokken. De mediane follow-up op dat moment was 6,7 maanden (IQR: 3,1-10,2). De PFS in de afatinib-groep (2,4 maanden; 95%-BI: 1,9-2,9) (N = 335) was significant langer dan de PFS in de

erlotinib-groep (N = 334) (1,9 maanden; 95%-BI: 1,9-2,2) (HR: 0,82; 95%-BI: 0,68-1,00; P = 0,0427). De PFS-analyse werd opnieuw gedaan op het moment van OS-analyse met alle gerandomiseerde patiënten (*database lock*: maart 2015). Op dat moment waren er 299 PFS-events in de afatinib-groep en 306 in de erlotinib-groep. De mediane PFS was 2,6 maanden (95%-BI: 2,0-2,9) in de afatinib-groep en 1,9 maanden (95%-BI: 1,9-2,1) in de erlotinib-groep (HR: 0,81; 95%-BI: 0,69-0,96; P = 0,0103). De OS-analyse werd gedaan na een mediane follow-up van 18,4 maanden (IQR: 13,8-22,4). De mediane OS in de afatinib-groep was 7,9 maanden (95%-BI: 7,2-8,7) en significant langer dan in de erlotinib-groep (6,8 maanden; 95%-BI: 5,9-7,8) (HR: 0,81; 95%-BI: 0,69-0,95; P = 0,0077). Het PFS- en OS-voordeel was aanwezig voor alle vooraf bepaalde subgroepen. Na progressie kreeg 46 procent van de patiënten in de afatinib-groep en 49 procent van de patiënten in de erlotinib-groep andere systeemtherapie.

Het responspercentage was hoger in de afatinib-groep (6 procent) dan in de erlotinib-groep (3 procent) (P = 0,0551). Ook de *disease control rate* was hoger in de afatinib-groep (51 procent) dan in de erlotinib-groep (40 procent) (P = 0,0020).

De gezondheidsgerelateerde QoL verbeterde vaker in de afatinib-groep dan in de erlotinib-groep (36 versus 28 procent; P = 0,041). Significant meer patiënten in de afatinib-groep dan in de erlotinib-groep hadden verbetering van hoesten (43 versus 35 procent). De tijd tot verslechtering van dyspnoe duurde langer in de afatinib-groep (2,6 maanden; 95%-BI: 2,0-2,9) dan in de erlotinib-groep (1,9 maanden; 95%-BI: 1,9-2,3) (HR: 0,70; 95%-BI: 0,66-0,94; P = 0,0078). Voor hoesten en pijn was de tijd tot verslechtering gelijk.

Ten tijde van de *database lock* was de gemiddelde behandelduur in de afatinib-groep 121 dagen (range: 2-840) en 97 dagen in de erlotinib-groep (range: 4-619). De dosis afatinib werd in 10 procent van de patiënten verhoogd naar 50 mg.

Behandelgerelateerde bijwerkingen kwamen vaker voor in de afatinib-groep (93 procent) dan in de erlotinib-groep (81 procent). Graad ≥ 3 bijwerkingen waren ook meer frequent in de afatinib-groep (25 procent) dan in de erlotinib-groep (16 procent). De meest voorkomende bijwerkingen waren diarree, rash, moeheid en stomatitis in de afatinib-groep en rash, diarree, moeheid en jeuk in de erlotinib-groep. Graad ≥ 3 diarree werd vaker gezien in de afatinib-groep dan in de erlotinib-groep (11 versus 3 procent). Dit gold ook voor stomatitis (4 versus 0 procent). Graad ≥ 3 rash/acne trad frequenter op in de erlotinib-groep (10 procent) dan in de afatinib-groep (6 procent). Dosisreductie als gevolg van bijwerkingen werd frequenter toegepast in de afatinib-groep (27 procent) dan in de erlotinib-groep (14 procent). De behandeling werd gestaakt vanwege bijwerkingen bij 20 procent van de patiënten in de afatinib-groep en 17 procent in de erlotinib-groep.

Discussie

Deze gerandomiseerde fase III-studie bij patiënten met stadium IIIb/IV plaveiselcelcarcinoom van de long en goede WHO-PS (0-1) laat zien dat behandeling in de tweede lijn met afatinib een significant langere PFS (mediaan 2,4 versus 1,9 maanden; HR: 0,82; 95%-BI: 0,68-1,00; P = 0,0427) en OS (mediaan 7,9 versus 6,8 maanden; HR: 0,81; 95%-BI: 0,69-0,95; P = 0,0077) geeft dan behandeling met erlotinib. Deze resultaten voldoen niet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies (zie tabel hieronder). Hoewel erlotinib een van de behandelopties is in de tweedelijns behandeling van NSCLC, is dit tegenwoordig niet meer de voorkeursbehandeling voor ongeselecteerde patiënten sinds de publicatie van resultaten van de TAILOR-studie, waarin werd aangetoond dat erlotinib bij *wild-type* EGFR inferieur was aan docetaxel.² De kwaliteit van leven was iets beter in de afatinib-groep dan in de erlotinib-groep. Wel werden in de afatinib-groep meer graad ≥ 3 behandelgerelateerde bijwerkingen gezien dan in de erlotinib-groep. Opvallend was dat in zowel de afatinib-groep als de erlotinib-groep een aanzienlijk deel van de patiënten de behandeling stopte als gevolg van bijwerkingen (20 versus 17 procent). Verder is opmerkelijk dat 182 van de 977 gescreende patiënten niet werden gerandomiseerd. De reden hiervoor is niet aangegeven in deze publicatie.

5. Kosten

Behandeling met afatinib (eenmaal daags 40 mg) kost 2.386 euro per 28 dagen. Bij een gemiddelde behandelduur van 121 dagen bedragen de totale behandelkosten 10.312 euro. Behandeling met erlotinib (eenmaal daags 150 mg) kost 2.191 euro per 28 dagen. Bij een gemiddelde behandelduur

van 97 dagen bedragen de totale behandelkosten 7.590 euro. (bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 23 maart 2017).

Conclusie

Bij patiënten met een stadium IIIb/IV plaveiselcelcarcinoom van de long en een goede WHO-PS (0-1) geeft tweedelijns behandeling met afatinib een significante verlenging van het primaire eindpunt PFS (2,4 versus 1,9 maanden; HR: 0,82; 95%-BI: 0,68-1,00; P = 0,0427). Deze resultaten voldoen niet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. Behandeling met afatinib geeft iets meer bijwerkingen dan erlotinib en een geringe verbetering van de kwaliteit van leven.

Referenties

- ¹ Soria JC, Felip E, Cobo M, et al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(8):897-907.
- ² Garassino MC, Martelli O, Brogginini M, et al. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14(10):981-8.
- ³ Kerst JM, Eskens FALM, Beerepoot LV, et al; NVMO-commissie BOM. Nivolumab bij gevorderd plaveiselcarcinoom van de long. *Med Oncol* 2015;18(6):37-40.

Afatinib bij niet-kleincellig plaveiselcelcarcinoom van de long

Zorginstituut Nederland	niet beoordeeld
add-on	beschikbaar
behandelkosten	10.312 euro

Palliatief, effectiviteit		
• winst progressievrije overleving (primair eindpunt)	2,4 vs 1,9 maanden HR: 0,82; 95%-BI: 0,68-1,00; P = 0,0427	–
• winst totale overleving (secundair eindpunt)	7,9 vs 6,8 maanden HR: 0,81; 95%-BI: 0,69-0,95; P = 0,0077	–
ESMO-MCBS-gradering		1
Bijwerkingen		
• lethaal < 5%		+
• acuut, ernstig < 25%		+
• chronisch beperkend		+
Kwaliteit van leven		
• QoL-analyse		+
Impact van behandeling		
• acceptabele behandellast		+
Level of evidence	1 fase III-studie	+
Medicijnkosten	€ 2.386 per 28 dagen totale behandelkosten: € 10.312	

Tabel 1. Resultaten van LUX-Lung 8 afgezet tegen de PASKWIL-criteria.

Pembrolizumab als eerstelijns behandeling voor PD-L1-positief niet-kleincellig longcarcinoom

Inleiding

Jaarlijks wordt in Nederland bij ongeveer 12.000 patiënten longcarcinoom vastgesteld, waarvan ongeveer 10.000 patiënten een niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) hebben. Bij diagnose komt meer dan 50 procent van de patiënten niet meer in aanmerking voor een in opzet curatieve behandeling. Daarnaast krijgt 40 tot 50 procent van de patiënten die eerder in opzet curatief waren behandeld in de loop van de tijd afstandsmetastasen. Voor deze patiënten (WHO-PS 0-2) bestaat standaard eerstelijns behandeling uit platinumbevattende chemotherapie. Doel van de behandeling is verlenging van overleving (OS) met behoud van kwaliteit van leven.

De hier te bespreken gerandomiseerde fase III-studie (open label) betreft de vergelijking van het effect van pembrolizumab ten opzichte van platinumbevattende chemotherapie bij patiënten met stadium IV, PD-L1-positief (≥ 50 procent van de tumorcellen) NSCLC.¹ Pembrolizumab is een gehumaniseerd, monoklonaal IgG4-antilichaam tegen PD-1.

1. Kankersoort en lijn van behandeling

De in deze publicatie besproken internationale, gerandomiseerde fase III-multicenterstudie (open label) betreft eerstelijns behandeling van fitte patiënten (PS 0-1) met PD-L1-positief (≥ 50 procent van de tumorcellen) gemetastaseerd NSCLC waarbij de effectiviteit van pembrolizumab wordt vergeleken met platinumbevattende chemotherapie (onderzoekerskeuze).

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

De Nederlandse richtlijn voor NSCLC stelt dat patiënten met NSCLC zonder EGFR-mutatie of ALK-translocatie met WHO-PS 0-2 in aanmerking komen voor eerstelijns behandeling met platinumbevattende combinatiechemotherapie. Het is aangetoond dat hiermee de OS wordt verlengd (level of evidence I). In Nederland is het gebruikelijk om 4 kuren te geven. Voor patiënten met een niet-plaveiselcelcarcinoom die geen progressie hebben na 4 kuren chemotherapie wordt onderhoudsbehandeling met pemetrexed aanbevolen.

3. Methoden en kwaliteit van de studie

KEYNOTE-024 is een internationale, gerandomiseerde fase III-multicenterstudie (open label) waarin 1.934 patiënten werden gescreend, waarvan 1.729 op PD-L1-expressie. Van 1.653 patiënten kon de PD-L1-score worden bepaald; bij 500 patiënten (30,2 procent) was de PD-L1-tumorproportiescore (TPS) ≥ 50 procent. Tussen september 2014 en oktober 2015 werden 305 van deze 500 patiënten gerandomiseerd

tussen pembrolizumab 200 mg (n = 154) en chemotherapie (n = 151). Het meest gebruikte chemotherapieschema was pemetrexed-carboplatine (n = 67) en 46 patiënten kregen een onderhoudsbehandeling met pemetrexed.

Patiënten van 18 jaar of ouder, met een ECOG-performancestatus (ECOG-PS) 0-1, met stadium IV NSCLC zonder EGFR-mutatie of ALK-translocatie en TPS ≥ 50 procent kwamen in aanmerking voor de studie. Tumorweefsel moest worden ingestuurd voor centrale bepaling van de PD-L1-expressie (PD-L1 IHC 22C3 pharmDx van Dako). De belangrijkste exclusiecriteria waren onbehandelde hersenmetastasen, actieve auto-immuunziekte waarvoor behandeling met systemische corticosteroiden in de afgelopen 2 jaar, actieve interstitiële longziekten en behandeling met systemische corticosteroiden.

De behandeling met pembrolizumab werd gecontinueerd tot maximaal 35 kuren. Patiënten in de chemotherapiegroep werden behandeld met 4 tot 6 kuren platinumbevattende chemotherapie, waarbij er voor randomisatie door de eigen behandelaar kon worden gekozen uit 5 verschillende schema's: pemetrexed-carboplatine/cisplatine, gemcitabine-carboplatine/ cisplatine, paclitaxel-carboplatine. Pemetrexed was alleen toegestaan voor patiënten met een niet-plaveiselcelcarcinoom en deze patiënten konden doorgaan met onderhoudsbehandeling pemetrexed. De patiënten werden behandeld tot het aantal aangegeven kuren, ziekteprogressie, onacceptabele toxiciteit, of er werd gestopt op advies van de behandelaar of op verzoek van de patiënt. Patiënten in de chemotherapiegroep met ziekteprogressie (bevestigd door onafhankelijke centrale radiologische review) konden overstappen naar behandeling met pembrolizumab. Indien er ziekteprogressie was na pembrolizumab mochten patiënten chemotherapie krijgen; dit werd niet in het protocol gespecificeerd. De randomisatie was gestratificeerd voor ECOG-PS (0 versus 1), histologie (plaveiselcarcinoom versus niet-plaveiselcelcarcinoom) en regio (oost-Azië versus niet-oost-Azië). Het was in beide groepen toegestaan om door te gaan met behandeling na ziekteprogressie bij stabiele klinische situatie. Het primaire eindpunt van de studie was progressievrije overleving (PFS). Secundaire eindpunten waren OS, objectieve responskans (ORR) en veiligheid.

De tumorrespons werd elke 9 weken bepaald volgens RECIST 1.1 door een onafhankelijke centrale beoordeling. Bijwerkingen werden gegradeerd volgens CTCAE 4.0. PD-L1-expressie werd bepaald op gearchiveerd of vers tumormateriaal (*Clone 22C3* van Merck) en werd als positief beschouwd als de TPS ≥ 50 procent was.

De studie was gebaseerd op events en zou naar verwachting

300 patiënten randomiseren. Het primaire eindpunt PFS zou worden geanalyseerd bij 175 PFS-events; de studie heeft dan 97 procent power om een HR van 0,55 met een alfa van 2,5 procent (eenzijdig) te detecteren.

De analyse was dus gebaseerd op events met een type I fout van 2,5 procent (eenzijdig), met 1 analyse voor ORR, 1 voor PFS en 2 geplande analyses voor OS.

ORR werd geanalyseerd nadat de eerste 191 gerandomiseerde patiënten een follow-up hadden van 6 maanden (alfa 0,5 procent, eenzijdig). PFS werd geanalyseerd na 175 PFS-events (alfa 2,5 procent als ORR-positief en alfa 2,0 procent als ORR-negatief). OS wordt alleen getest als PFS-data positief zijn en dan op dezelfde wijze getest als PFS. De uiteindelijke OS-analyse wordt gedaan bij 170 OS-events. Hierbij wordt rekening gehouden met het spenderen van alfa bij multipale analyse.

De secundaire interim-analyse werd verricht op 6 mei 2016 na 189 PFS-events en 108 OS-events. Omdat op dat moment de studie voordeel van pembrolizumab liet zien ten opzichte van chemotherapie voor OS met de vooraf bepaalde alfa van 1,18 procent, heeft de externe DSMC geadviseerd de studie voortijdig te stoppen om patiënten die met chemotherapie werden behandeld over te laten stappen op pembrolizumab.

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

Van de 1.653 patiënten waarvan tumormateriaal geschikt was voor PD-L1-test hadden 500 patiënten een TPS \geq 50 procent. Hiervan werden er 305 gerandomiseerd. Belangrijkste reden voor uitval was de aanwezigheid van hersenmetastasen ($n = 59$), aangetoonde EGFR-mutatie of ALK-translocatie ($n = 30$) of ECOG-PS 2-3 ($n = 27$). Op het aantal patiënten dat nooit gerookt had (12,6 procent in de chemotherapiegroep versus 3,2 procent in de pembrolizumab-groep) en het aantal patiënten met hersenmetastasen (11,7 procent in de pembrolizumab-groep versus 6,6 procent in de chemotherapiegroep) na waren de klinische patiëntkarakteristieken tussen de studiegroepen vergelijkbaar. De mediane follow-up was 11,2 maanden (range: 6,3-19,7). De mediane duur van behandeling was 7,0 maanden in de pembrolizumab-groep en 3,5 maanden in de chemotherapiegroep. In de chemotherapiegroep werd 43,7 procent van de patiënten na progressie behandeld met pembrolizumab.

De mediane PFS was significant langer met pembrolizumab dan met chemotherapie: 10,3 maanden (95%-BI: 6,7-niet bereikt) en 6,0 maanden (95%-BI: 4,2-6,2) (HR: 0,50; 95%-BI: 0,37-0,68; $P < 0,001$). Het voordeel was aanwezig voor alle onderzochte subgroepen.

Ten tijde van de tweede interim-analyse waren 108 patiënten overleden. De mediane OS was in beide groepen nog niet bereikt. De OS was significant langer in de pembrolizumab-groep dan in de chemotherapiegroep (HR: 0,60; 95%-BI: 0,41-0,89; $P = 0,005$).

De objectieve responskans was 44,8 procent (95%-BI: 36,8-53,0 procent) in de pembrolizumab-groep en 27,8 procent in de chemotherapiegroep (95%-BI: 20,8-35,7 procent). De mediane tijd tot respons was 2,2 maanden in beide groepen. Graad 3-5 bijwerkingen kwamen voor bij 26 procent in de pembrolizumab-groep en 53 procent in de chemotherapiegroep. Respectievelijk 7,1 en 10,7 procent van de patiënten stopte de behandeling vanwege een bijwerking. Er overleden 4 patiënten ten gevolge van de behandeling: 1 patiënt in de pembrolizumab-groep (plotse dood met onbekende oorzaak) en 3 patiënten in de chemotherapie-groep (pulmonale sepsis, pulmonale bloeding, plotse dood met onbekende oorzaak). De meest voorkomende bijwerkingen in de pembrolizumab-groep waren diarree (14,3 procent), moeheid (10,4 procent), koorts (10,4 procent) en in de chemotherapie-groep anemie (44 procent), misselijkheid (43 procent) en moeheid (28,7 procent). Immuungerelateerde bijwerkingen kwamen voor bij 29,2 procent van de patiënten. Graad 3-4 immunotherapiegerelateerde bijwerkingen kwamen bij 9,7 procent van de patiënten voor, waarvan de belangrijkste huidreactie, pneumonitis en colitis waren.

Discussie

De KEYNOTE-024-studie toont dat bij patiënten met gemetastaseerd NSCLC (uitgezonderd tumoren met aangetoonde EGFR-mutatie of ALK-translocatie), goede ECOG-PS (0-1) en een hoge PD-L1-expressie (TPS \geq 50 procent) eerstelijns behandeling met pembrolizumab 200 mg *flat-dose* een ruim 4 maanden langere PFS (10,3 versus 6,0 maanden; HR: 0,50; 95%-BI: 0,37-0,68; $P < 0,001$) geeft dan behandeling met platinumbevattende chemotherapie. De resultaten van dit primaire eindpunt voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. Er is ook een significant effect op het secundaire eindpunt OS, hoewel in beide studiegroepen de mediane OS nog niet was bereikt (HR: 0,60; 95%-BI: 0,41-0,89; $P = 0,005$).

Van de gescreende patiënten met PD-L1-expressie had 30,2 procent een TPS \geq 50 procent. Pembrolizumab geeft minder graad 3-5 toxiciteit dan chemotherapie.

5. Kosten

Pembrolizumab wordt elke 3 weken intraveneus gegeven in de dosering 200 mg tot progressie. Dit kost dit per 3 weken 7.791 euro (bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 23 maart 2017). De mediane behandelduur in deze studie was 10,5 toedieningen. De totale medicijnkosten van pembrolizumab bedragen daarmee 81.805 euro. De feitelijke medicijnkosten kunnen echter momenteel niet worden vastgesteld aangezien pembrolizumab in de sluis is geplaatst door het ministerie van VWS.

Conclusie

Bij patiënten met een gemetastaseerd NSCLC met een hoge PD-L1-expressie (TPS \geq 50) en ECOG-PS 0-1 geeft eerstelijns

behandeling met pembrolizumab 200 mg *flat-dose* een significante verlenging van het primaire eindpunt PFS van ruim 4 maanden: 10,3 maanden versus 6,0 maanden (HR: 0,50; 95%-BI: 0,37-0,68; P < 0,001). De mediane OS werd in beide groepen nog niet bereikt. Er was echter op dit secundaire eindpunt eveneens een significant voordeel voor pembrolizumab (HR: 0,60; 95%-BI: 0,41-0,89; P = 0,005). Deze resultaten voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. Pembrolizumab geeft minder graad 3-5 bijwerkingen dan chemotherapie. Ernstige immuungerelateerde bijwerkingen komen weinig voor.

Referentie

¹ Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al; KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375(19):1823-33.

Pembrolizumab bij PD-L1-positief NSCLC

Zorginstituut Nederland	niet beoordeeld
add-on	beschikbaar
totale behandelkosten	sluismedicament; formeel niet beschikbaar

Palliatief, effectiviteit • winst progressievrije overleving (primaire eindpunt) • winst totale overleving (secundair eindpunt)	10,3 vs 6,0 maanden HR: 0,50; 95%-BI: 0,37-0,68; P < 0,001 mediaan niet bereikt HR: 0,60; 95%-BI: 0,41-0,89; P = 0,005	+ + +
ESMO-MCBS-gradering	onbekend	?
Bijwerkingen • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch < 10%		+ + +
Kwaliteit van leven • QoL-analyse		?
Impact van behandeling • acceptabele behandellast		+
Level of evidence	1 fase III-studie	+
Medicijnkosten	onbekend (sluismedicament)	

Tabel 1. Resultaten KEYNOTE-024-studie afgezet tegen de PASKWIL-criteria

Pembrolizumab bij eerder behandeld, gevorderd PD-L1-positief niet-kleincellig longcarcinoom

Inleiding

Jaarlijks wordt in Nederland bij ongeveer 12.000 patiënten longcarcinoom vastgesteld, waarvan ongeveer 10.000 patiënten een niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) hebben. Bij diagnose komt meer dan 50 procent van de patiënten niet meer in aanmerking voor een in opzet curatieve behandeling. Daarnaast krijgt 40 tot 50 procent van de patiënten die eerder in opzet curatief behandeld waren in de loop van de tijd afstandsmetastasen. Voor deze patiënten (WHO-PS 0-2) bestaat standaard eerstelijns behandeling uit platinumbevattende chemotherapie. Bij progressie is er bij patiënten in voldoende klinische conditie een indicatie voor tweedelijns behandeling. Doel van beide behandelingen is

verlenging van overleving (OS) met behoud van kwaliteit van leven.

De hier te bespreken gerandomiseerde fase II/III-studie betreft de vergelijking van het effect van 2 doseringen pembrolizumab ten opzichte docetaxel bij patiënten met stadium IIIb/IV (incurabel) PD-L1-positief NSCLC met ziekteprogressie na 1 lijn platinumbevattende chemotherapie¹. Pembrolizumab is een gehumaniseerd, monokonaal IgG4-antilichaam tegen PD-1.

1. Kankersoort en lijn van behandeling

De in deze publicatie besproken internationale, gerandomiseerde fase II/III-multicenterstudie (open label)

betreft tweedelijns behandeling van patiënten met PD-L1-positief gemetastaseerd NSCLC waarbij de effectiviteit van pembrolizumab wordt vergeleken met die van docetaxel bij patiënten met progressieve ziekte na eerstelijns platinumbevattende chemotherapie.

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

De Nederlandse richtlijn voor NSCLC stelt dat patiënten met WHO-PS 0-2 die ziekteprogressie hebben na een eerstelijns behandeling voor een tweedelijns behandeling in aanmerking kunnen komen. Het is aangetoond dat hiermee de OS wordt verlengd (level of evidence I). De richtlijn doet geen aanbeveling ten aanzien van de chemotherapie en geeft aan dat deze effecten zijn aangetoond voor zowel docetaxel, topotecan, pemetrexed als erlotinib. De meest gebruikte tweedelijns behandeling was tot op heden docetaxel. In Nederland is het gebruikelijk om 4 kuren te geven. De commissie BOM heeft recentelijk nivolumab, een PD-L1-remmer, als tweedelijns behandeling voor NSCLC beoordeeld met een positief advies.^{2,3}

3. Methoden en kwaliteit van de studie

KEYNOTE-010 is een internationale, gerandomiseerde fase II/III-multicenterstudie (open label) waarin tussen augustus 2013 en februari 2015 in totaal 2.699 patiënten werden gescreend op PD-L1-expressie. Deze werd aangetoond bij 1.475 patiënten, waarvan 1.034 1:1:1 werden gerandomiseerd tussen pembrolizumab 2 mg/kg (n = 345), pembrolizumab 10 mg/kg (n = 346) en docetaxel (n = 343) 75 mg/m² elke 3 weken. Patiënten van 18 jaar of ouder, met een ECOG-performancestatus (ECOG-PS) 0-1, met PD-L1-expressie bij ≥ 1 procent van de tumorcellen (tumorproportiescore; TPS), met stadium IIIB/IV NSCLC en progressie na eerstelijns platinumbevattende chemotherapie (minimaal 2 kuren) kwamen in aanmerking voor de studie. Tumorweefsel moest worden ingestuurd voor centrale bepaling van de PD-L1-expressie (in eerste instantie was elk tumorsample toegestaan, later werd de studie geamendeerd voor een nieuw biopt afgenomen na vaststellen van progressie op de eerstelijns behandeling, 456 patiënten werden geïncludeerd op basis van archiefmateriaal). De belangrijkste exclusiecriteria waren actieve hersenmetastasen of meningitis carcinomatosa, actieve auto-immuunziekte waarvoor behandeling met systemische corticosteroiden, interstitiële longziekten, eerdere behandeling met PD-1-remmers en eerdere behandeling met docetaxel. Bij patiënten met een EGFR-mutatie of ALK-translocatie was een extra behandellijn met een tyrosinekinaseremmer toegestaan. De behandeling werd gecontinueerd gedurende 24 maanden of tot ziekteprogressie, onacceptabele toxiciteit, of werd gestopt op advies van de behandelaar of op verzoek van de patiënt. Cross-over naar pembrolizumab was niet toegestaan. De randomisatie was gestratificeerd voor ECOG-PS (0 versus 1), regio (oost-Azië versus niet-oost-Azië). Een derde stratificatiefactor, de uitgebreidheid van PD-L1-expressie (TPS

1-49 procent versus TPS ≥ 50 procent), werd toegevoegd nadat 441 patiënten waren gerandomiseerd. Voor patiënten die werden behandeld met pembrolizumab was het toegestaan om door te gaan met de behandeling na ziekteprogressie volgens de immuungerelateerde responscriteria tot een bevestigende scan was gedaan 4 tot 6 weken later.

De coprimaire eindpunten van de studie waren OS en PFS voor zowel de totale populatie (TPS ≥ 1 procent) als voor de populatie met TPS ≥ 50 procent. Er werden dus 4 coprimaire eindpunten geanalyseerd voor 2 doses pembrolizumab afgezet tegen docetaxel; daarmee waren er 8 primaire eindpunten. In het statische plan is rekening gehouden met deze multipiele eindpunten. Secundaire eindpunten waren veiligheid, responspercentage en responsduur. Tumorrespons werd elke 9 weken bepaald volgens RECIST 1.1 door een onafhankelijke centrale beoordeling. Bijwerkingen werden gecodeerd volgens CTCAE 4.0. Kwaliteit van leven was een exploratief eindpunt; deze resultaten zijn nog niet gerapporteerd. PD-L1-expressie werd bepaald op gearhiveerd of vers tumormateriaal (*Clone 22C3* van Merck). De tumor werd als positief beschouwd als de TPS ≥ 1 procent was.

De studie was gepowered om een OS-voordeel aan te tonen in de groep met TPS ≥ 50 procent. De aanname was dat 50 procent van de patiënten in deze groep zou vallen en er dan voldoende power zou zijn om voordeel voor alle andere eindpunten aan te tonen. De uiteindelijke analyse was gepland op het moment dat 200 patiënten in de groep met TPS ≥ 50 procent waren overleden. Er moesten 460 patiënten met een TPS ≥ 50 procent worden gerandomiseerd om met een power van 81 procent een HR van 0,55 voor OS met een eenzijdige alfa van 0,00825 aan te tonen. Als er 920 patiënten zouden worden gerandomiseerd, zou de studie een power hebben van 80 procent om een OS-voordeel met HR van 0,70 voor OS voor de totale populatie aan te tonen. Voor PFS werd de grens voor significantie op $P < 0,001$ gezet. Op het moment van *database lock* waren 521 van de 1.034 gerandomiseerde patiënten overleden.

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

In het EMA-dossier staat alleen de dosis 2 mg/kg pembrolizumab vermeld als toegelaten dosis. Derhalve zullen de resultaten van de dosis 10 mg/kg niet worden beschreven. Van de 2.699 patiënten die voor de studie werden gescreend hadden 1.475 een TPS ≥ 1 procent, waarvan 633 (28 procent) een TPS ≥ 50 procent. Van deze 1.475 patiënten voldeden 1.034 aan de inclusiecriteria en werden gerandomiseerd. De reden voor uitval wordt niet verder gespecificeerd. Opvallend is dat 34 van de 343 (11 procent) patiënten die voor docetaxel werden gerandomiseerd niet meer mee wilden doen aan de studie; deze patiënten zijn wel meegenomen in de analyse. De klinische patiëntkarakteristieken waren vergelijkbaar tussen de studiegroepen. De mediane follow-up was 13,1 maanden (IQR: 8,6-17,7).

Na stoppen van de studiebehandeling werd 40 procent van de patiënten in de pembrolizumab-arm (2 mg/kg) en 44 procent van de patiënten in de docetaxel-arm verder behandeld met systemische antikankertherapie. In de docetaxel-arm werd 13 procent behandeld met andere immunotherapie, tegenover respectievelijk 1 procent en 2 procent in pembrolizumab-armen.

Bij de patiënten met TPS \geq 50 procent bedroeg de mediane OS 14,9 maanden (95%-BI: 10,4-niet bereikt) voor pembrolizumab 2 mg/kg en 8,2 maanden (95%-BI: 6,4-10,7) voor docetaxel (HR: 0,54; 95%-BI: 0,38-0,77; $P = 0,0002$).

Voor de totale populatie bedroeg de mediane OS 10,4 maanden (95%-BI: 9,4-11,9) voor pembrolizumab 2 mg/kg en 8,5 maanden (95%-BI: 7,5-9,8) voor docetaxel (HR: 0,71; 95%-BI: 0,58-0,88; $P = 0,0008$).

Het gebruik van gearcheveerd tumormateriaal of vers weefsel had geen invloed op de uitkomsten. Het OS-voordeel was consistent voor de meeste groepen van patiënten, uitgezonderd de patiënten die een EGFR-mutatie hadden. Deze laatste analyse betrof overigens een post-hoc analyse. De mediane PFS was significant langer met pembrolizumab dan met docetaxel in de patiëntengroep met TPS \geq 50 procent: pembrolizumab 2 mg/kg 5,0 maanden (95%-BI: 4,0-6,5) en docetaxel 4,1 maanden (95%-BI: 3,6-4,3) (HR: 0,59; 95%-BI: 0,44-0,78; $P = 0,0001$). Voor de totale populatie werd geen significant verschil bereikt in mediane PFS: pembrolizumab 2 mg/kg 3,9 maanden (95%-BI: 3,1-4,1) en docetaxel 4,0 maanden (95%-BI: 3,1-4,2) (HR: 0,88; 95%-BI: 0,74-1,05; $P = 0,07$).

In de groep patiënten met TPS \geq 50 procent was de objectieve respons hoger in de pembrolizumab-arm dan in de docetaxel-arm (30 procent pembrolizumab 2 mg/kg en 8 procent docetaxel; $P < 0,0001$). In de totale groep was de objectieve respons 18 versus 9 procent ($P = 0,0005$). De mediane tijd tot respons was 9 weken in elke behandelgroep. De mediane behandelduur was voor pembrolizumab 2 mg/kg 3,5 maanden (IQR: 1,4-7,2) en voor docetaxel 2,0 maanden (IQR: 0,8-3,6).

Graad 3-5 bijwerkingen kwamen voor bij 13 procent in de pembrolizumab-arm (2 mg/kg) en 35 procent in de docetaxel-arm. Respectievelijk 4 en 10 procent van de patiënten stopte de behandeling vanwege een bijwerking. Er overleden 11 patiënten ten gevolge van de behandeling: 3 patiënten in de arm die pembrolizumab 2 mg/kg kreeg (2 pneumonitis, 1 pneumonie), 3 patiënten in de arm die pembrolizumab 10 mg/kg kreeg (pneumonitis, pneumonie en myocardinfarct) en 5 patiënten in de docetaxel-arm (hartfalen, dehydratie, febriele neutropenie, interstitiële longziekte, luchtweginfectie). Immuungerelateerde bijwerkingen kwamen voor bij 20 procent van de patiënten in de pembrolizumab-arm (2 mg/kg). Graad 3-5 immunotherapiegerelateerde bijwerkingen kwamen voor bij 5 procent van de patiënten in de beide pembrolizumab-armen. Data over kwaliteit van leven zijn nog niet gepubliceerd.

Discussie

De KEYNOTE-010-studie is een studie met 8 primaire eindpunten waarvan er 6 een (volgens de studiecriteria) significant voordeel laten zien van pembrolizumab ten opzichte van docetaxel. Dit geldt echter voor twee doseringen pembrolizumab, terwijl in deze beoordeling uitsluitend de door EMA goedgekeurde dosering pembrolizumab van 2 mg/kg wordt beoordeeld. Deze studie toont aan dat bij patiënten met gevorderd NSCLC en goede ECOG-PS (0-1) behandeling in de tweede lijn (of derde lijn in geval van een activerende EGFR-mutatie of ALK-translocatie) met pembrolizumab in de dosis 2 mg/kg een significant langere OS geeft dan behandeling met docetaxel in de groep met TPS \geq 50 procent en de totale populatie (TPS \geq 1 procent). Het verschil in PFS is enkel significant in de groep patiënten met TPS \geq 50 procent. Op grond van deze data heeft de EMA pembrolizumab in de dosis 2 mg/kg toegelaten voor patiënten NSCLC en PD-L1-expressie (TPS \geq 1 procent).

Het effect van pembrolizumab 2 mg/kg op de coprimaire eindpunten OS en PFS voor de totale studiepopulatie voldoet niet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies (1,9 maanden winst in OS; HR: 0,71 / 0,1 maand winst in PFS; HR: 0,88). Voor patiënten met hoge PD-L1-expressie (TPS \geq 50 procent) heeft behandeling met pembrolizumab 2 mg/kg echter wel een effect op OS en PFS dat voldoet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies (6,7 maanden winst in OS; HR: 0,54 / 0,9 maand winst in PFS; HR: 0,59). Van de gescreende patiënten met PD-L1-expressieresultaten had 66 procent een TPS \geq 1 procent en 38 procent een TPS \geq 50 procent.

Pembrolizumab geeft minder graad 3-5 toxiciteit dan docetaxel. De data van kwaliteit van leven zijn nog niet gepubliceerd. Opmerkelijk is dat in deze studie 441 van de 1.034 patiënten niet konden worden gerandomiseerd; waarschijnlijk omdat deze patiënten niet voldeden aan de inclusiecriteria. Dit geeft aan dat er mogelijk selectie is geweest van patiënten met prognostisch gunstige kenmerken en dat de resultaten van deze studie niet toepasbaar zijn op alle patiënten met NSCLC. De redenen waarom patiënten niet voldeden aan de inclusiecriteria wordt in het manuscript niet verder toegelicht.

Op basis van deze studie is pembrolizumab door de EMA toegelaten voor patiënten met gemetastaseerd NSCLC die progressief zijn na minimaal 1 lijn behandeling en positief zijn voor PD-L1. De door de EMA aanbevolen dosis pembrolizumab is 2 mg/kg. De EMA geeft aan dat PD-L1-expressie moet worden bepaald met een gevalideerde test. Een andere PD-L1-remmer, nivolumab, is voor dezelfde indicatie door de EMA toegelaten tot de markt en voldoet aan de PASKWIL-criteria van de commissie BOM voor een positief advies; echter zonder selectie op basis van PD-L1-expressie. De predictieve waarde van de PD-L1-expressie blijft derhalve onderwerp van discussie.

5. Kosten

Pembrolizumab wordt elke 3 weken intraveneus gegeven in de dosering 2 mg/kg tot progressie. Voor een patiënt van 75 kg kost dit per 3 weken 5843,66 euro (bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 23 maart 2017). De mediane behandelduur in deze studie was 6 toedieningen. De totale medicijnkosten van pembrolizumab bedragen daarmee 35.062 euro. De feitelijke medicijnkosten kunnen echter momenteel niet worden vastgesteld aangezien pembrolizumab in de sluis is geplaatst door het ministerie van VWS.

Conclusie

Bij patiënten met een gemetastaseerd NSCLC met een hoge PD-L1-expressie (TPS > 50 procent) en ECOG-PS 0-1 geeft tweedelijns behandeling met de door EMA toegelaten dosis pembrolizumab van 2 mg/kg ten opzichte van docetaxel een significante verlenging van zowel OS met 6,7 maanden (HR: 0,54; 95%-BI: 0,38-0,77; P = 0,0002) als PFS van 0,9 maanden (HR: 0,59; 95%-BI: 0,44-0,78; P = 0,0001). Deze resultaten voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. Voor de totale groep patiënten met PD-L1-expressie (TPS ≥ 1 procent) voldoet de door EMA toegelaten dosis 2 mg/kg niet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies (winst OS: 1,9 maanden; HR: 0,71; 95%-BI: 0,58-0,88; P = 0,0008)

/winst PFS: 0,1 maand; HR: 0,88; 95%-BI: 0,74-1,05; P = 0,07). Pembrolizumab geeft minder bijwerkingen en met name minder graad 3-5 bijwerkingen dan docetaxel. Ernstige immuungerelateerde bijwerkingen komen weinig voor.

Referenties

¹ Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10027):1540-50.
² Kerst JM, Eskens FALM, Beerepoot LV, et al; NVMO-commissie BOM. Nivolumab bij gevorderd plaveiselcarcinoom van de long. *Med Oncol* 2015;18(6):37-40.
³ Eskens FALM, Wymenga, ANM, Beerepoot LV, et al; NVMO-commissie BOM. Nivolumab bij gevorderd niet-plaveiselcarcinoom van de long. *Med Oncol* 2016;19(6):35-8.

Pembrolizumab bij PD-L1-positief NSCLC

Zorginstituut Nederland	positief (PD-L1 ≥ 1%)
add-on	beschikbaar
totale behandelkosten	sluismedicament; formeel niet beschikbaar

	Pembrolizumab 2 mg/kg	
Palliatief, effectiviteit (PD-L1 ≥ 1%) • winst totale overleving • winst progressievrije overleving	10,4 vs 8,5 maanden HR: 0,71; 95%-BI: 0,58-0,88; P = 0,0008 3,9 vs 4,0 maanden HR: 0,88; 95%-BI: 0,74-1,05; P = 0,07	- - - -
Palliatief, effectiviteit (PD-L1 ≥ 50%) • winst totale overleving • winst progressievrije overleving	14,9 vs 8,2 maanden HR: 0,54; 95%-BI: 0,38-0,77; P = 0,0002 5,0 vs 4,1 maanden HR: 0,59; 95%-BI: 0,44-0,78; P = 0,0001	+ + - +
ESMO-MCBS-gradering	PD-L1 ≥ 1% PD-L1 ≥ 50%	3 5
Bijwerkingen • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch < 10%		+ + +
Kwaliteit van leven • QoL-analyse		?
Impact van behandeling • acceptabele behandellast		+
Level of evidence	1 fase II-/III-studie	+
Medicijnkosten	onbekend (sluismedicament)	

Tabel 1. Resultaten KEYNOTE-010-studie afgezet tegen de PASKWIL-criteria.

Vanuit de commissie kwaliteit: Richtlijnen



Initiatief van de Federatie Medisch Specialisten

Nederland loopt voorop bij de ontwikkeling van richtlijnen. Waar in het buitenland de meeste richtlijnorganisaties gekoppeld zijn aan de overheid, hebben de medisch specialisten de ontwikkeling van richtlijnen in eigen beheer. De Federatie Medisch Specialisten heeft zelfs een eigen organisatie, het Kennisinstituut, dat wetenschappelijke verenigingen ondersteunt en adviseert bij de ontwikkeling van richtlijnen. De Commissie Richtlijnen praat u graag bij over de ontwikkelingen van de afgelopen tijd en zet de nieuwe richtlijn werkgerelateerd astma in de spotlights.

Een richtlijn is een belangrijke basis voor het vak van medisch specialist. Het weegt de nieuwste ontwikkelingen op medisch gebied, ondersteunt de besluitvorming in de spreekkamer en geeft inzicht in de organisatie van zorg en het kostenperspectief. De afgelopen jaren heeft de Commissie

Richtlijnen samen met actieve NVALT-leden uit verschillende secties gewerkt aan de ontwikkeling van nieuwe richtlijnen. Dit resulteerde in de autorisatie tijdens de longartsenweek van drie nieuwe NVALT-richtlijnen: de richtlijn COPD-longaanvallen, bronchiëctasieën en werkgerelateerd astma.

Interactieve database

Deze nieuwe NVALT-richtlijnen worden gepubliceerd op de richtlijndatabase (www.richtlijndatabase.nl) van de Federatie Medisch Specialisten. Met de komst van de richtlijndatabase, is er veel veranderd. Iedere specialist kan nu online modulair zoeken naar een richtlijn van de eigen of een andere discipline. De nieuwe NVALT-richtlijnen zijn modulair opgebouwd zodat de voor u relevante antwoorden in een paar klikken gevonden kunnen worden.

Pieter Broos

De richtlijn werkgerelateerd astma

Dat het onderwerp beroepsziekten een plaats heeft binnen de longgeneeskunde behoeft geen betoog. Longartsen zijn gewend om naar het beroep te vragen en hebben oog voor de gezondheidseffecten van beroepsmatige blootstelling. Maar de diagnostiek en behandeling van beroepsziekten ligt in de praktijk heel wat lastiger. Dat heeft een aantal oorzaken: om het vermoeden op een beroepsziekte te bevestigen is kennis nodig op het gebied van blootstelling en gezondheidsrisico's op de werkplek. Dit is typisch het werkterrein van de arbeidshygiëne en de arbeids- en bedrijfsgeneeskunde, waar de longarts echter maar moeilijk toegang tot heeft. De arbeidshygiënist is binnen de curatieve zorg geen bekende speler en de samenwerking met de bedrijfsarts kent helaas vele drempels. Het is niet toevallig dat het Federatiebestuur van de KNMG het visie-document 'Zorg die werkt. Naar een betere arbeidsgerichte medische zorg voor (potentieel) werkenden' heeft vastgesteld en is 8 juni gepubliceerd.

Met het oog op de prognose en duurzame inzetbaarheid van de werkende patiënt vervullen de bovengenoemde disciplines een sleutelrol. Terwijl de longarts zich toelegt op de medicamenteuze behandeling, richten de arbeidshygiënist en de bedrijfsarts zich op interventie op de werkplek, zoals het adviseren en uitvoeren van beheersmaatregelen en op re-integratie in (aangepast) eigen werk of in ander werk.

Sinds 2003 is de richtlijn astma en COPD van de NVAB (Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en

Bedrijfsgeneeskunde) beschikbaar voor bedrijfsartsen en deze wordt thans herzien. Recent is de Richtlijn werkgerelateerd astma voor longartsen geautoriseerd, waarbij de ERS richtlijn uit 2012 het uitgangspunt vormde voor het management van werkgerelateerd astma. De richtlijn beoogt de longarts zo concreet mogelijk te ondersteunen bij het signaleren en diagnosticeren van werkgerelateerd astma en aan te geven welke vervolgstappen kunnen worden genomen. Hiervoor is een flowchart gemaakt waarin 4 stappen worden onderscheiden (figuur 1). In de bijlagen van de richtlijn zijn hulpmiddelen opgenomen voor de diagnostiek (anamneseformulier, piekstroomprotocol en –registratiekaarten, informatie over beroepsallergenen). Waar verwezen wordt naar de bedrijfsarts is telkens aansluiting gezocht bij de NVAB richtlijn astma.

De richtlijn kwam tot stand met ondersteuning van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten en is te vinden op de website van de NVALT en de richtlijndatabase.

Wij hopen dat de richtlijn zijn werk doet in de dagelijkse praktijk en zo bijdraagt aan de zorg voor werkende patiënten.

Namens de werkgroepleden Jaring van der Zee, Frans Krouwels, Anna de Boer (AIOS longziekten), Benjamin van Wijngaarden (Longfonds) en Teake Pal (bedrijfsarts, NVAB),

Jos Rooijackers (voorzitter)

Diagnostiek van werkgerelateerd astma



STAP 1 Werkgerelateerde luchtwegklachten?

anamnese en een arbeidsanamnese

Geen onder-
klachten

Geen astma geen werkgerelateerde
klachten

Astma zonder werkgerelateerde klachten

Beroepsastma?

allergische beroepsastma, tijdens vroege en of
late blootstelling aan een allergeen

immunologisch beroepsastma
van onbekende oorzaak

Bedrijfsarts voor diagnostiek

ja

Let op volwassen leeftijd: De kans op beroepsastma is verhoogd. Bij twijfel ➔ STAP 2
Overleg met patiënt de risico's op beroepsastma
volgens de standaarden en richtlijnen

Immunologisch beroepsastma zonder bekende oorzaak

STAP 4

Verwijs naar de bedrijfsarts of een centrum voor klinische arbeidsgeneeskunde

Verwijs voor diagnostiek naar de oorzaak van beroepsastma of de invloed van specifieke prikkels
voor interventie op de werkplek en re-integratie

Volg de standaarden en richtlijnen

Irriterende stoffen, gassen of dampen kunnen het astma in de toekomst onderhouden.
Streef absolute vermijding van het allergeen na

Vanuit de commissie kwaliteit: Ontwikkeling kennisagenda

Een jonge slanke man komt op de spoedeisende hulp van uw ziekenhuis met pijn op de borst en dyspneu. Zoals u al vermoedde heeft hij een spontane pneumothorax. U brengt een thoraxdrain in en zet deze op waterslot. De arts-assistent die u assisteert vraagt u "Waarom kiest u niet voor zuigen met 20 cmH₂O?" Zij kent het protocol thoraxdrainage uit het hoofd maar dat laat ruimte voor keuze. Zij vertelt u ook hoe men in het vorige ziekenhuis waar zij werkte altijd eerst voor manuele aspiratie koos. U weet dat u het goede antwoord niet kan geven omdat geen enkel onderzoek uitsluitend geeft over wat wijsheid is voor de patiënt, wat goed is voor de portemonnee als het gaat om opname duur en effectiviteit. U beseft dat elk antwoord dat u geeft dit niet steekhoudend zal zijn. "Dat doen wij al jaren zo." zegt u en hoopt daarmee de vraag te hebben beantwoord.

Waarschijnlijk herkent u deze situatie. Het illustreert onze dagelijkse confrontatie met zorg waarbij we eigenlijk niet goed weten wat de beste optie is. Hierdoor zijn er verschillen in behandeling per arts; ook wel zorgvariatie genoemd. Onderzoek naar deze dagelijkse zorgpraktijk heeft geen prioriteit en is voor farmaceuten en bedrijven geen interessante onderwerp voor wetenschappelijk onderzoek. Het is echter voor onze patiëntenzorg in kwalitatief opzicht van vitaal belang. We moeten weten met welke zorg zinvol en zinloos handelen is, of zelfs schade toebrengt aan de patiënt. Daarnaast moeten we kunnen verantwoorden waarom er variatie is in zorg. Waarom wordt een patiënt in het ene ziekenhuis anders behandeld dan in het andere? Is het mogelijk om tot meer consensus in ons handelen te kunnen komen?

Helaas constateren we als longartsen dat in het bespreken van richtlijnen, of beslissingen over adviezen die we verzekeraars geven, onvoldoende tot consensus kunnen komen en veel is gebaseerd op expert opinion. Van sommige behandelingen weten we dat ze werken, van andere weten we dat ze niet werken. Daartussen ligt een grijze zone waar een harde wetenschappelijke onderbouwing van de keuzes die we maken, ontbreekt. Met andere woorden: er is daar sprake van een kennishiaat. In een grijs gebied ontstaat gemakkelijk praktijkvariatie en mogelijk ook ondoelmatige zorg. Over het financieren van dit onderzoek is bij farmaceuten en grote subsidiegevers niet veel te halen. Nieuwe behandelingen en ingrepen (innovaties) worden steeds vaker geïntroduceerd op basis van evidence. Maar 'evaluatie-onderzoek' naar de effectiviteit van bestaande behandelingen blijft achter. Het is belangrijk dat we daar een inhaalslag maken. Dat is niet alleen goed voor de kwaliteit van zorg, het maakt de zorg vaak ook goedkoper.

Het vergt ook samenwerking van verschillende ziekenhuizen die zich committeren aan onderzoek zonder dat één onderzoeksgroep met de publicatie eer kan strijken. Het zal om actie van ons - longartsen - vragen. Een actie die moet voorkómen dat uiteindelijk de gezondheidszorg alleen op basis van financieel economische redenen wordt ingericht.

Oproep

Wij roepen u op om met onderzoeksvragen te komen voor die gedreven worden door onbeantwoorde vragen in richtlijnen en ervaringen in de dagelijkse praktijk. Hiermee kunnen we als longartsen de prioriteit kunnen bepalen van dit soort onderzoek, een prioriteitenlijst; de zogeheten kennisagenda. Onze mening als Commissie Kwaliteit NVALT is om met deze kennisagenda vanuit onze vereniging onderzoek te genereren die in het gemeenschappelijk belang van ons allen is; die aanvullend is aan translationeel ingestoken wetenschappelijke researchagenda. Onderzoek met een pragmatische insteek, gebaseerd op reeds bestaande kennis, maar die ons moet helpen te bepalen hoe deze kennis zorginhoudelijk het best kan worden toegepast.

De gynaecologen zijn een voorbeeld in het verder optimaliseren van hun zorg middels landelijk onderzoek (ZonMw-programma's Doelmatigheid en Goed Gebruik Geneesmiddelen¹). Dit onderzoek dient dus een algemeen belang en niet een individueel of instituutbelang al kan iedereen bedenken dat de uitkomsten dermate relevant zijn dat ze makkelijk tot relevante publicaties zullen leiden. Belangrijk is ons te realiseren dat in het huidige zorglandschap de kans groot wordt dat als we niet zelf bepalen hoe we de longzorg willen geven, het voor ons zal worden besloten². We nodigen u dan ook uit om uw beroepsmoraal te eren en onderwerpen aan te dragen voor deze kennisagenda zodat uw dagelijkse zorg voor uw patiënten kan optimaliseren.

Commissie Kwaliteit

Leden van de Commissie Kwaliteit: Jan Willem van den Berg (voorzitter), George Nossent, Louise Urlings, Monique Reijers, Jasper Kappen en Toby Dijkstra. Beleidsmedewerker Pieter Broos (pieter@nvalt.nl)

Referentie

1. <https://www.zonmw.nl/nl/onderzoek-resultaten/doelmatigheidsonderzoek> of http://www.nvog.nl/Sites/Files/0000005146_NVOG%20kennisagenda%202017-2020.pdf
2. Wammes JJ et al. Identifying and prioritizing lower value services from Dutch specialist guidelines and a comparison with the UK do-not-do list. *BMC Med.* 2016;14(1):196.

Vanuit de commissie kwaliteit: Nieuwe visitatiesystematiek

Kwaliteitsvisitatione vormt één van de methodieken om de kwaliteit van patiëntenzorg te beoordelen. Eens per vijf jaar wordt iedere kliniek (lees: maatschap/vakgroep) gevisiteerd door de Commissie Visitatione Longziekten van de NVALT. Door te visiteren beogen professionals de organisatie van de zorgverlening en daarmee de kwaliteit van de zorg zelf te verbeteren. Er staan op dit gebied verandering te wachten waarover wij u graag informeren.

De afgelopen 10 jaar is bij de kwaliteitsvisitatione een vast stramen gehanteerd. Echter, waar het zorglandschap in rap tempo veranderde bleef de visitatiemethodiek hetzelfde. De laatste jaren is de behoefte aan een objectieve up-to-date methodiek voor de kwaliteitsvisitatione gegroeid. Het grote bezwaar tegen de bestaande methodiek was dat de visitatiecommissie zich bemoeide met vrijwel alles en de oordeelsvorming nogal wat subjectieve kanten had. In samenwerking met andere wetenschappelijke verenigingen heeft de NVALT in 2017 een start gemaakt met het visiteren volgens de normering- en waarderingssystematiek. Tijdens de laatste najaarsvergadering in Papendal is dit besproken en hebben de NVALT-leden hiermee ingestemd.

Een nieuwe visitatiesystematiek

De belangrijkste vernieuwing in de nieuwe systematiek is het feit dat er wordt uitgaan van een door onze beroepsgroep zelf vastgestelde norm, waaraan een waardering wordt toegekend. Daarvoor zijn in 2016 vrijwel alle secties van de NVALT benaderd met de vraag om op hun specifieke gebied een norm te ontwikkelen, waaraan een goede longartsenpraktijk zou moeten voldoen. Niet alleen cijfermatig maar ook wat betreft resultaat en uitkomst. De visitatiecommissie beoordeelt derhalve alleen de door longartsen zelf vastgestelde normen. In de praktijk betekent dit een andere voorbereiding van de visitatie(dag), invulling van de dag en gespreksonderwerpen.

Wat verder nog veranderd is, en nogal een logistieke operatie is geweest, is de overgang van papier naar een volledig digitaal systeem van visiteren (via het NVALT Exata systeem). In dit systeem staan alle instrumenten, zodat vakgroepen ze eenvoudig kunnen invullen en bezoekers de resultaten eenvoudig kunnen inzien. Op deze manier zijn de vakgroepen verlost van het papierwerk dat bij visitatie kwam kijken en is het mogelijk om visitatie instrumenten tussentijds in te vullen, om te werken aan een continue verbetercyclus.

Wat absoluut niet veranderd is, is de visie dat een visitatie vooral een zelfevaluatie van de vakgroep is, waarbij de visitatiecommissie de instrumenten aanreikt om een kijkje in de eigen keuken te nemen en te spiegelen aan andere vakgroepen en/of meningen. Onze visitaties vinden eenmaal per vijf jaar plaats. In belendende specialismen zijn al vakgroepen die op eigen initiatief een aantal van deze evaluaties jaarlijks uitvoeren in het kader van een eigen kwaliteitscontrole.

De kwaliteitsdomeinen

Het domein Normen is onveranderd verdeeld in vier kwaliteitsdomeinen:

- Evaluatie van zorg: het leveren van goede zorg aan longpatiënten;
- Functioneren van de vakgroep: het op professionele wijze invulling geven aan de organisatie die de zorg levert;
- Patiëntenperspectief: zorgen voor voldoende oog voor de wensen van de patiënt; en
- Professionele ontwikkeling: het borgen van continue, voor goede uitoefening van het vak, noodzakelijke ontwikkeling door alle longartsen.

Binnen het domein Evaluatie van zorg is er nadrukkelijk gestreefd om naast zaken als dossiervoering, continuïteit van zorg en taakherschikking de belangrijkste aspecten van het longartsenvak aan de orde te laten komen, zoals oncologische zorg, een medical audit longembolie, bronchoscopie en COPD-zorg. Binnen dit domein zijn de Longfunctie- en OSAS-norm overigens alleen van toepassing indien tevoren een visitatie is verricht door de NVLA (Nederlandse Vereniging Longfunctie Assistenten) of door de SAS (Sectie Ademhaling Slaap).

Binnen het domein Vakgroep functioneren is gekozen om voorlopig door te gaan met QuickScan en wordt veel nadruk gelegd op structuur van organisatie, besluitvorming en beleidsplan.

Het patiëntenperspectief wordt een steeds belangrijker domein. Bij sommige wetenschappelijke verenigingen gaan zelfs al patiënten mee op visitatie. De NVALT-normering is voorlopig nog gebaseerd op de patiëntenenquête, zichtbaarheid longartsen voor patiënten en samenwerking eerste lijn.

Commissies, secties en werkgroepen

Binnen het domein Professionele ontwikkeling komen niet alleen meer de accreditatiepunten maar ook richtlijnen, optimaal functioneren, onderwijs etc. aan de orde.

Onderhoud en doorontwikkeling

Om de kwaliteitsvisitatie zoveel mogelijk te laten aansluiten bij de (veranderlijke) praktijk wordt de nadruk gelegd op de zogenaamde Plan-Do-Check-Act-cyclus. Hiermee is de normering en waarderingssystematiek onderhevig aan een jaarlijkse evaluatie en update, waarbij met name bij de evaluatie van zorg de inbreng van de diverse secties van de NVALT onontbeerlijk is. De visitatiecommissie zal dan ook jaarlijks in samenwerking met de secties de Normen en Waarden evalueren en zo nodig aanpassen.

Hoewel de normen en waardering samenhangend met deze normen nog verre van optimaal zijn, is de

visitatiecommissie van mening dat deze nieuwe methodiek een goed uitgangspunt vormt voor een verbeterde kwaliteitsvisitatie. Wij dagen de leden en secties uit voortdurend bij te dragen aan niet alleen het verbeteren van de huidige normen en waarden maar ook aan het formuleren van nieuwe normen, waarmee uiteindelijk de kwaliteitscyclus wordt gediend.

U kunt de meest recente versie van ons normenrapport vinden op de website van de NVALT.

Namens de commissie Visitatie en commissie Kwaliteit,

George Nossent
Pieter Broos

De waarderingssystematiek ziet er daardoor als volgt uit:

1. Goed →	De norm	
2. Voldoende →	Aanbeveling	Indien de praktijkvoering op één of meer onderdelen kan worden verbeterd. Aanbevelingen dienen in principe binnen maximaal vijf jaar te zijn uitgevoerd.
3. Onvoldoende →	Zwaarwegend advies	Indien ten aanzien van één of meer onderdelen tekortkomingen zijn geconstateerd die weliswaar voor het moment acceptabel zijn, maar die in de naaste toekomst zouden moeten worden verbeterd. Zwaarwegende adviezen dienen binnen maximaal twee jaar te zijn uitgevoerd.
4. Zwaar onvoldoende →	Voorwaarde	Indien ten aanzien van essentiële onderdelen bepaalde ernstige tekortkomingen zijn geconstateerd. Voorwaarden dienen binnen de tijd die de visitatiecommissie aangeeft te zijn uitgevoerd, maar maximaal binnen zes maanden.



Bronkhorst

Programma 2017 - 2018

Onderwerp: Pulmonale vaten

Datum

23- ('s avonds), 24 en 25 november 2017
'Koningshof' te Veldhoven

Informatie

Secretariaat NVALT
Constance Harks
Luijbenstraat 15
5211 BR 's-Hertogenbosch
tel.: 073 - 612 61 63
e-mail: constance@nvalt.nl

In september zullen de brochures voor het Bronkhorst Colloquium worden verzonden.

De inschrijving start in **september** via de website van de NVALT.

Het maximale aantal deelnemers in Veldhoven is 210.

In het kader van de samenwerking tussen de Commissie Bronkhorst Colloquia en het Forum Vlaamse Longartsen, wordt het colloquium ook in Vlaanderen gehouden als colloquium van de Vlaamse Longartsen. In Blankenberge bedraagt het maximaal aantal deelnemers 160 (50 plaatsen voor Nederlandse artsen).

Datum

8 ('s avonds), 9 en 10 februari 2018
'Floréal Club' te Blankenberge, België

Informatie

Forum Vlaamse Longartsen
Monique Lanckswaert
Eendrachtstraat 56
B-1050 Brussel, België
tel.: 00 -32 2 510 60 94
e-mail: info@vlaamselongartsen.org

Concept programma

CPC Patiënt met hemoptoë

Lezingen

1. Nieuwe diagnostiek en risicobepaling bij longembolie
2. Behandeling/duur van de longembolie
3. Pulmonale hypertensie
4. Van ernstig eosinofiel astma tot EGPA vasculitis

Werkgroepen

1. Haemoptoë
2. Diagnostiek pulmonale hypertensie
3. Stollingsstoornissen
4. Onbegrepen hyposomie bij inspanning
5. Diagnostiek en behandeling rechter hartfalen acuut en chronisch
6. Chronische longembolieën
7. Pulmonale hypertensie en auto-immuun aandoeningen
8. Longembolie in speciale context
9. Vasculitis voor de longarts



Sectie Mesotheliomen
Nederlands Asbestose Panel

Vanuit het Nederland Asbestose Panel en de Sectie Mesotheliomen NVALT Standpunt Asbest

Amsterdam, 21 maart 2017

Naar aanleiding van het voornemen van de regering om in 2024 alle asbestdaken te verbieden en de discussie die dit heeft opgeworpen over de kosten die legaal saneren van asbest en asbestdaken met zich meebrengt, geeft de NVALT hierbij haar standpunt met betrekking tot dit onderwerp weer.

Het voornemen van de regering is om in 2024 alle asbestdaken te verbieden. Dit heeft de discussie opgeworpen over de kosten die legaal saneren van asbest en asbestdaken met zich meebrengt. De NVALT geeft hierbij haar standpunt met betrekking tot dit onderwerp weer.

Probleemstelling:

- Asbest kan desastreuze gevolgen hebben voor de gezondheid. Momenteel ontwikkelen meer dan 500 patiënten per jaar mesotheliom (asbestkanker) als gevolg van blootstelling aan asbest vele jaren geleden.
- In Nederland is in veel gebouwen en constructies in woon- en werkomgeving asbest verwerkt. Dit asbestcement uit vooral de jaren 1960-1980 verweert momenteel. Daardoor kunnen mensen via inademing in contact komen met asbestvezels uit het eerder 'onverwoestbaar' geachte asbestcement.



- In de GGD-Richtlijn medische milieukunde – Gezondheidsrisico van asbest in woningen en publieke gebouwen, en het RIVM rapport 2014-0047/2014 worden de beoordeling van gezondheidsrisico's van asbest en preventieve maatregelen beschreven.
- Het ontwerpbesluit wijziging Asbestverwijderingsbesluit 2005 beoogt (A) de invoering van een verbod op asbestdaken per 1 januari 2024 (artikel 10); en (B) het overdragen van de verantwoordelijkheid voor de handhaving naar gemeente en provincie.
- Partijen die de kosten van de asbestsanering dragen, zoals woningbouwverenigingen en gemeenten, geven aan dat de kosten onevenredig hoog zijn geworden door de strenge regelgeving. Zo dienen o.a. bij iedere sanering verplichte kostbare inventarisaties en rapporten opgemaakt te worden, ook als bij vergelijkbare werken is aangetoond dat de sanering veilig minder streng zou kunnen gebeuren.
- De NVALT heeft geen bezwaar dat de regelgeving aangepast wordt zodat meer kostenefficiënt gesaneerd kan worden. Dit op voorwaarde dat de veiligheid voor saneerders en de bewoners/gebruikers van de panden aantoonbaar gegarandeerd is.
- Wat betreft de kortdurende incidentele asbestexpositie, zoals bij branden en calamiteiten deelt de NVALT het standpunt zoals geformuleerd in de GGD-Richtlijn medische milieukunde – Gezondheidsrisico van asbest in woningen en publieke gebouwen. Bij een vermeend asbestcontact dient dit gekwantificeerd te worden door objectiveren van vezelconcentratie en de tijd van de blootstelling. Daarop is in de tabellen het gezondheidsrisico af te lezen.
- De NVALT steunt het voornemen van het Instituut Asbest Slachtoffers om een database aan te leggen waarin (incidentele en structurele) asbestexpositie kan worden vastgelegd, zodat hierop kan worden teruggevallen door het slachtoffer indien daadwerkelijk zich in de toekomst een asbestziekte openbaart.

Visie van de NVALT op sanering en incidentele blootstelling:

- De NVALT pleit er voor om ieder asbestcontact dat vermijdbaar is, dat ook daadwerkelijk te vermijden.
- De NVALT pleit voor adequaat saneren van asbest, opdat in de toekomst het leed dat hierdoor ontstaat geminimaliseerd wordt.
- De NVALT vindt huidige regelgeving omtrent asbest en het voorgenomen besluit om in 2024 alle asbestdaken te verbieden adequaat.

Namens het Nederland Asbestose Panel en de Sectie Mesotheliomen van de NVALT

J.A. Burgers, J.H. Schouwink, N.J.J. Schlösser, R. Cornelissen, longartsen

Het Bestuur van de NVALT gaat akkoord met dit standpunt.

From bed to bench to bedside

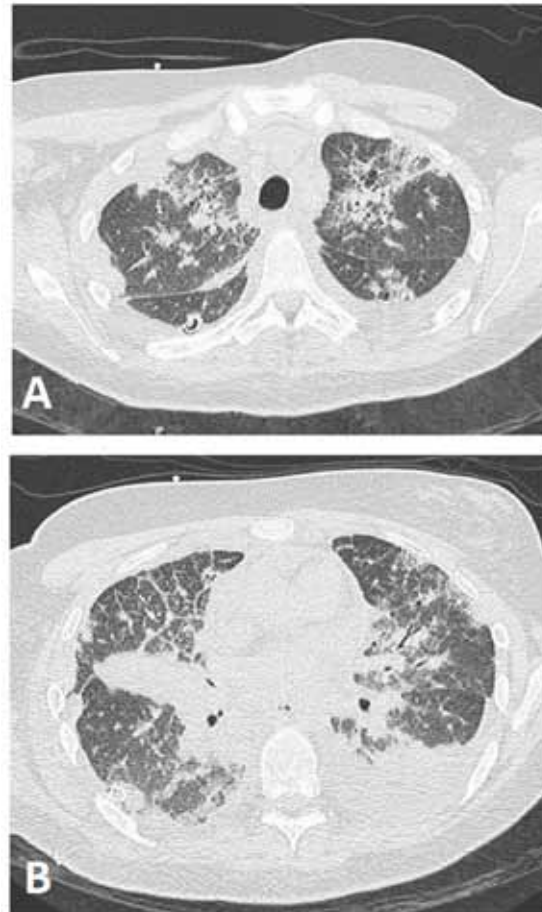
Casusbeschrijving

Een 29-jarige vrouw werd gezien op de polikliniek longziekten met progressieve dyspnoe, koorts, hevige thoracale pijn en interstitiële longafwijkingen. De voorgeschiedenis vermeldde recidiverende pneumonieën, furunculose, orale candida en anogenitale wratten (positief voor het humaan papillomavirus). De familieanamnese was positief voor een monosomie 7 met als klinische presentatie voorkomen van acute myeloïde leukemie (AML) en myelodysplastisch syndroom (MDS), waaraan haar jongere broertje en zus overleden waren, en later ook haar vader. Bij lichamelijk onderzoek waren er uitgebreide wratten op de vingers van beide handen.

Bij laboratoriumonderzoek was er een milde pancytopenie (tabel 1). De HRCT liet een interstitieel longbeeld zien (figuur 1) met patchy consolidaties beiderzijds, met name apicale aangezette interlobulaire septa en tractiebronchiectasieën. In de basale longvelden waren er kleine noduli, niet perilymfatisch gelegen. Tevens was er een deels gecalcificeerde mediastinale lymfadenopathie, bilateraal pleuravocht en een verdikt pericard. Een aanvullende PET-CT liet mild verhoogde FDG-uptake zien in de mediastinale en abdominale lymfklieren, milt en beenmerg. Een immunologische bronchoalveolair lavage (BAL) liet geen lymfocytose zien en een normale CD4/CD8 ratio. Uitgebreide kweken en PCR-analyse op het bronchusspoelsel lieten geen infectieuze verwekker zien. Auto-immuun serologie, inclusief ANCA, was normaal. Bij herhaaldelijke puncties van het pleuravocht was er een lymfocytose, met negatieve kweken, inclusief voor (non-)tuberculeuze mycobacteriën. Chirurgische bipten van het longparenchym, pleura, pericard en lymfeklieren lieten granulomen, deels necrotiserend, zien (figuur 2). Bij analyse van het haemogram was er bijna gehele afwezigheid van B- en NK-cellen. De T-cellen waren normaal in aantal en functie. Een beenmergpunctie liet een dysplastische myelo- en erythropoëse zien, zonder blasten of cytogenetische afwijkingen, passende bij MDS. In het beenmerg werd er tevens een klein aantal granulomen gezien; PCR analyse was negatief voor (non-)tuberculeuze mycobacteriën. Bij een andere zus werd kort erop volgend tevens een granulomateuze longziekte gediagnosticeerd, eveneens zonder een aantoonbare infectieuze verwekker.

Haemoglobine (mmol/L)	6.9 (7,5-10,0)
Trombocyten (x 10 ⁹ /L)	76 (150-400)
Leukocyten (x 10 ⁹ /L)	1.2 (4,0-10,0)
Neutrofielen (x 10 ⁹ /L)	0.64 (1,5-7,5)
Lymfocyten (x 10 ⁹ /L)	0.47 (1,0-3,5)
Monocyten (x 10 ⁹ /L)	0.02 (0,1-1,0)

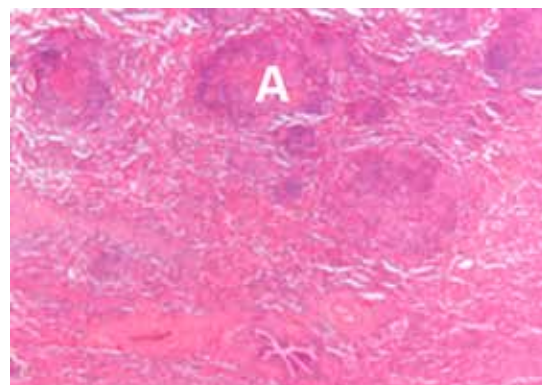
Tabel 1. Laboratorium uitslagen



Figuur 1. HRCT

A. apicale reticulatie, tractiebronchiectasieën, pleuravocht beiderzijds, rechts thoraxdrain in situ.

B. dorsaal toename van het pleuravocht, patchy consolidaties en aangezette lobulaire septa.



Figuur 2. PA; coupe van chirurgisch longbiopst van de middenkwab met deels necrotiserende granulomen (A).

Afbeelding in samenwerking met drs. S. de Vries, patholoog i.o. VUmc.

Diagnose

Er is sprake van een deels necrotiserende granulomateuze longziekte, zonder aantoonbare infectieuze oorzaak. Gezien het grote aantal familieleden met MDS en AML en een eerder beschreven link tussen familiale MDS/AML en GATA2 mutaties¹, werd DNA-diagnostiek ingezet. Bij patiënte, haar zus en vader werden twee GATA2 mutaties aangetoond. Patiënte werd behandeld met glucocorticosteroiden, waarbij afname van het pleuravocht en pericarditis. De patchy infiltraten, subpleurale reticulatie en longfunctie stabiliseerde gedurende drie jaar.

Pathofysiologie

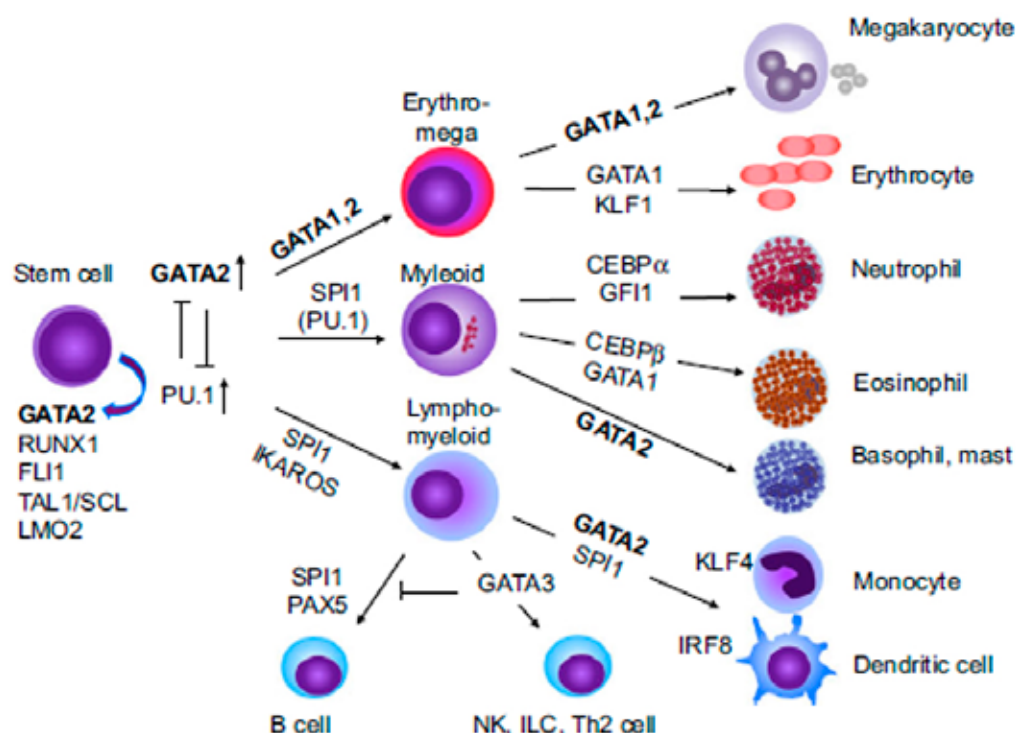
Het GATA bindingseiwit 2 (GATA2) is een belangrijke transcriptie regulator van de haematopoëse en speelt een rol in de differentiatie van de haematopoëtische stamcel naar haematopoëtische voorlopercellen (figuur 3). Er zijn ongeveer 100 GATA2 mutaties beschreven. Een homozygote knockout is lethaal gezien een falende haematopoëse.²

Bij patiënten met GATA2 mutaties worden verschillende klinische fenotypes omschreven afhankelijk van de type mutatie en daarbij falende cellijnen (figuur 3). De meeste mutaties leiden fenotypisch tot AML en/of MDS.³ Een subgroep heeft een verlaagd of afwezig aantal monocyten, NK- en B-cellen, en wordt fenotypisch gekarakteriseerd door non-tuberculeuze mycobacterie (NTM), schimmel en/of humaan papillomavirus infecties.⁴ De afwezigheid van dendritische cellen, monocyten en lymfocyten is geassocieerd met de vorming van lymfeedeem.⁵

Granulomateuze ziekten worden beschreven bij infecties, met name in het geval van necrotiserende granulomen. Deze infecties betreffen onder andere schimmels en (non-) tuberculeuze mycobacteriën. Bij onze patiënte en haar zus werd er echter bij herhaling geen infectieuze verwekker aangetoond.

Het exacte onderliggende immunologische proces voor het ontstaan van non-infectieuze granulomen is onbekend. Granuloomvorming wordt gezien bij andere ziektebeelden met immuundeficiënties; zoals common variable immune deficiency (CVID), een syndroom gekenmerkt door een verlaagd aantal antistoffen producerende plasmacellen. De suggestie is dat een verstoorde T-cel functie, gevolgd door een disbalans in cytokine productie, leidt tot abnormale antigeenpresentatie en de formatie van granulomen. Ook bij sarcoidose leidt een complexe interactie tussen CD4+ cellen, met een Th-1 immunofenotype, en macrofagen, met een rol voor cytokines zoals TNF- α , tot granuloomvorming. Hierbij lijkt er een mogelijke belangrijke rol voor micro-organismen, zoals propionibacterium acnes en mycobacteriën als uitlokkende factor.⁶

Het fenomeen bij onze patiënte en haar zus kan als een sarcoid-like respons worden beschouwd. Mogelijk speelt een defecte antigeenpresentatie, danwel een verlaagde klaring van een eerdere infectie hier een rol in. Een les is bij granulomateuze ziekten, familiale MDS/AML en uitgebreide wratten te denken aan een GATA2 mutaties.



Figuur 3. De rol van de transcriptiefactor GATA2 in de haematopoëtische differentiatie (2).

Referenties

1. Hahn et al. Nat Genet: 43(10): 1012-1017. Heritable GATA2 mutations associated with familial myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia.
2. Collin et al. British Journal of Haematology, 2015, 169, 173–18. Haematopoietic and immune defects associated with GATA2 mutation
3. Kitajima et al. Blood 2006: 107(5): 1857-1863. Redirecting differentiation of hematopoietic progenitors by a transcription factor, GATA2.
4. Hsu et al. Blood: 118(10): 2653-2655. Mutations in GATA2 are associated with the autosomal dominant and sporadic monocytopenia and mycobacterial infection (MonoMAC) syndrome.
5. Ostergaard et al. Nat Genet. 2011 Sep 4;43(10):929-31. Mutations in GATA2 cause primary lymphedema associated with a predisposition to acute myeloid leukemia (Emberger syndrome).
6. Overbeek et al. Sarcoidosis vasculitis and diffuse lung disease 2014; 31; 350-353. Granulomatous lung disease in a patient with a family history of hematological disorders

Auteurs

Suzan Nijman, longarts i.o.¹
Marieke Overbeek, longarts²
Anton Vonk Noordegraaf, longarts¹
Esther Nossent, longarts¹

Affiliatie

1Afdeling longziekten, VU Medisch centrum, Amsterdam
2Afdeling longziekten, MCHaaglanden, Den Haag

Correspondentie

Drs. S.F.M. Nijman
VUmc
Secretariaat longziekten
De Boelelaan 1117
1081 HV Amsterdam
s.nijman@vumc.nl



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

Jeroen Hiltermann

Geboren: Den Bosch, 1966

Opleidingskliniek: LUMC

Huidige kliniek: UMCG

Waarom koos je destijds voor de studie geneeskunde?

Als kind hield ik al veel van de natuur, en was verwonderd over al het leven. In eerste instantie wilde ik boswachter worden van een groot bos in Canada. Later realiseerde ik me dat dat een erg eenzaam beroep en leven zou zijn. Juist daarom heb ik toen gekozen voor geneeskunde, omdat je dan altijd voor en met mensen 'bezigt bent'.

Waarom koos je uiteindelijk specifiek voor de specialisatie longziekten?

Dat was toeval. In mijn jeugd heb ik drie jaar in Nigeria gewoond en daarom dacht ik bij het begin van mijn studie dat ik eerst tropenarts en daarna huisarts zou worden. Tijdens mijn studie zat ik in de organisatie van een symposium over het milieu en wat je daar zelf aan kon doen. Ik vond dat zo'n zinnig onderwerp dat ik er iets mee wilde. Aangezien de

longen het grootste oppervlak van het lichaam hebben dat in contact staat met de omgeving kwam ik zo bij longziekten in Leiden terecht. Dat leidde uiteindelijk tot een promotieonderzoek naar de effecten van luchtverontreiniging bij astma.

Wat is je aandachtsgebied en waarom?

Mijn aandachtsgebied is de longoncologie. Tijdens mijn opleiding waren er twee onderwerpen die ik het meest interessant vond: de interstitiële longziekten en oncologie. Uiteindelijk heb ik me mogen toeleggen op de longoncologie. Daarin heb ik de afgelopen 10 jaar een enorme ontwikkeling gezien waarbij we als longartsen steeds meer kunnen betekenen voor deze patiënten. Op het laatste AACR congres in Amerika werden zelfs 5 jaars overlevingscijfers van 16% getoond van patiënten met uitgezaaide longkanker die behandeld werden met immunotherapie.

Wie binnen ons vakgebied bewonder je en waarom?

Klaus Rabe, mijn opleider. Ik heb veel van hem geleerd met name de warme, menselijke manier waarop hij patiënten benaderde en van zijn kennis met betrekking tot de longziekten. Luuk Willems voor het geduld dat hij heeft met AIOS en zijn manier van opleiden. Huib Kerstjens voor hoe hij onze vakgroep aanstuurt en hoe hij in het leven staat. Als er natuur is en er geschaatst kan worden, dan mag alles daarvoor even wijken.

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

Verdere differentiatie in subgebieden als centrum voor thuisbeadaming, longoncologie en longtransplantatie.

Wat zijn je dagdromen?

Dat longkanker in plaats van een dodelijke, een chronische ziekte wordt tijdens mijn werkend leven.

Als je ongehinderd door budget onderzoek zou kunnen doen, waarnaar zou je dat doen?

Naar het vinden van de combinaties van geneesmiddelen die van longkanker geen letale ziekte meer maken en naar vroege voorspellers van welke combinaties je moet geven om dat te bereiken.

Hoe zoek je ontspanning?

Met sport, hockey, zeilen, skiën en koken met en voor vrienden.

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

Op het werken op de afdeling longziekten van het UMCG met fantastische collega's.

Wat was de belangrijkste verandering gedurende je loopbaan?

De geboorte van Stijn, ons 3e kind, die het Down Syndroom heeft.

Wat is je advies aan jonge longartsen (i.o.)?

Volg je intuïtie en ga voor wat je echt interesseert.

Wat is er nodig om een goede longarts te zijn?

Menselijkheid, kennis en vertrouwen.

Wat betekent patiëntenzorg voor jou persoonlijk?

Het is het belangrijkste aspect van mijn beroep.

Wat is je dierbaarste bezit?

Mijn gezin.

Wat voor boeken of films hebben je aandacht?

Dromen van mijn vader van Barack Obama. Ik vind het heerlijk om de Grijze Jager aan mijn jongste dochter voor te lezen.

Aan wie mogen wij de volgende keer vragen stellen?

Steven Rutgers uit Emmen, een enthousiaste collega die me altijd aangesproken heeft. Een mooi voorbeeld van een goede perifere longarts!

Anne-Marie Dingemans

Op 1 maart 2016 werd Anne-Marie Dingemans (49 jaar) benoemd tot hoogleraar Longziekten, in het bijzonder thoracale oncologie aan de Maastricht Universiteit. Op 30 september 2016 had zij haar inauguratie. Hoewel de prikkelende titel van haar oratie 'High heels, more costs' suggereert dat ze altijd op hoge hakken loopt, liep ze tijdens de inauguratie net weer op hakken na een beenbreuk. Tijd voor een nadere kennismaking met deze nieuwe en bevlogen vrouwelijke hoogleraar.

"We moeten allemaal ons best doen", begint Dingemans met haar verhaal, "ik hou niet van positieve discriminatie van vrouwen bij benoemingen." De 'high heels' uit de titel van haar oratie slaan niet letterlijk op haar hoge hakken. "Het gaat er om dat je je best moet doen om wat te bereiken en iets moois neer te zetten. Binnen de longkanker valt er momenteel veel te doen op het gebied van innovatie, samenwerking, scholing en opleiding van artsen en organisatie van zorg. Daarnaast wordt er ook veel onderzoek gedaan naar nieuwe geneesmiddelen, zoals immunotherapie en gerichte therapie met tyrosine-kinase remmers. Dat kan niet zonder te investeren in personen en geld, vandaar de 'more costs'. Dat is de visie die ik wil uitdragen."

"Dat leert ze wel!"

Tijdens het eerste jaar van haar opleiding geneeskunde ging ze als begeleidster mee met een kamp voor kinderen met astma. Dit wekte haar interesse voor de longziekten en kindergeneeskunde. Bij terugkomst schreef ze een brief naar beide afdelingen om onderzoek te gaan doen. Van de kindergeneeskunde heeft ze nooit reactie gehad.

Dingemans vertelt verder: "Bij de afdeling Longziekten in het MUMC heb ik onderzoek gedaan naar cachexie bij COPD bij professor Annemie Schols en professor Miel Wouters. Dat vond ik zo leuk dat ik zelfs heb overwogen om onderzoeker te worden." Destijds was het moeilijk om in opleiding te komen tot longarts en gebruikelijk om eerst een periode als AGNIO te werken. "Dat wilde ik niet. Daarom heb ik brieven naar alle hoogleraren in Nederland gestuurd om alleen promotieonderzoek te kunnen doen. Uiteindelijk kreeg ik reactie van professor Piet Postmus (destijds VUmc). De titel van het onderzoek begreep ik niet zo goed, net als de uitleg van het project. "Dat leert ze wel", zei professor Postmus met een vooruitziende blik. Gelukkig vond ik het erg leuk op het lab!"

"Het gaat er om dat je je best moet doen om wat te bereiken."

Huidig onderzoek

Tijdens haar promotie heeft Dingemans voornamelijk basaal onderzoek gedaan in een moleculair biologisch lab naar resistentie mechanismen van longkanker. "Toen ik terug kwam in Maastricht als longarts was het vanzelfsprekend om mijn eerdere onderzoek naar cachexie bij COPD patiënten voort te zetten bij longkankerpatiënten. Hiervoor werd een KWF subsidie verkregen. Er zijn nu twee promovendi die hier aan werken. Daarnaast is er in Maastricht veel ervaring met thymomen, die met robotchirurgie worden geopereerd. Dit is een mooie gelegenheid om verschillende aspecten van deze ziekte te onderzoeken.



Een andere lijn is onderzoek naar neuroendocriene tumoren, zowel carcinoïden, het kleincellig longcarcinoom en in het bijzonder grootcellige neuroendocriene tumoren. Voor dit laatste is ook een KWF subsidie verkregen om de diagnostiek te verbeteren. Verder heb ik samen met collega Judith van Loon, radiotherapeute, een grote Alpe-DuZes subsidie gekregen om te onderzoeken wat de beste behandeling is voor fitte oudere patiënten met stadium III niet-kleincellig longcarcinoom. We hebben gekozen voor een belangrijke uitkomst maat, namelijk 'quality adjusted overall survival'. Tot slot wordt er onderzoek gedaan naar hersenmetastasen, waarbij onderzocht wordt wat de beste screening is, en of we kunnen voorspellen welke patiënt hersenmetastasen krijgt en waarom patiënten zo moe zijn na profylactische hersenbestraling. "Ik hou van de combinatie tussen het basale en het klinische wetenschappelijk onderzoek."



Impact op dagelijkse praktijk

De afgelopen jaren zijn er ruim 100 publicaties verschenen onder Dingemans' naam. Ze geeft twee voorbeelden van studies waarbij de uitkomsten veel invloed gehad op haar dagelijkse werkzaamheden, omdat ze zijn ontstaan vanuit een klinisch relevante vraag. Recent is in de ERJ een artikel geaccepteerd over grootcellige neuroendocriene tumoren, die momenteel behandeld worden als een kleincellig longcarcinoom met Cisplatin en Etoposide. Dingemans: "Deze combinatie is er ingeslopen. De diagnose wordt gesteld op een klein biopt, maar volgens de WHO zou dat niet moeten kunnen. We hebben de biopten opnieuw opgevraagd en de data geanalyseerd. Het blijkt dat

inderdaad de diagnose grootcellig neuroendocrien carcinoom vaak niet klopt en dat patiënten de beste uitkomsten hebben bij een behandeling met Gemcitabine en Carboplatin. Pathologen kunnen dus moeilijk benoemen wat de kenmerken zijn van neuroendocriene tumoren, mogelijk zijn er twee entiteiten binnen het grootcellig neuroendocrien carcinoom, een kleincellige en een niet-kleincellige variant. We gaan dit onderzoek vervolgen door naar moleculaire markers te kijken, zoals mutaties in het retinoblastoom

eiwit en de transcriptiefactor p53. Onze data zijn ook besproken op de pathologendagen, dus ook vanuit hun kant is hier vraag naar. Ook ben ik er trots op dat deze publicatie in de ERJ is gekomen."

Een ander onderzoek wat veel invloed heeft gehad op haar dagelijkse handelen komt voort uit de richtlijn hersenmetastasen. Dingemans gaat verder: "Er is geen meerwaarde van whole brain radiotherapie bij patiënten met multipole hersenmetastasen (RPA klasse 3, op basis van een slechte

"Het gesprek om te stoppen met immunotherapie valt bij patiënten doorgaans zwaarder dan een slechtnieuwsgesprek."

performance score), omdat we weten dat de uitkomsten erg slecht zijn. Wij hebben aangetoond dat nog steeds 10-20% van de patiënten met hersenmetastasen whole brain radiotherapie ontvangen, terwijl dit feitelijk een onzinnige behandeling is. Longartsen worstelen hiermee, wat betekent dat er nog onvoldoende bewustzijn is bij longartsen hoe hiermee om te gaan. Dit is ook recent besproken op de 'Wengen op de Wadden' cursus. Ook hier gaat een promovendus verder met het onderzoek. Hoe vinden mensen het dat ze hersenmetastasen hebben en wat voor effect heeft dit op de kwaliteit van leven?"

Immunotherapie

Zeer geregeld worden er artikelen gepubliceerd over immunotherapie bij (long)kanker. Hoe kijkt Dingemans aan tegen deze groep van medicijnen? "Ik ben altijd kritisch met het starten van immunotherapie. Hoewel de studies duidelijk positief zijn, heeft 'slechts' 20% van de patiënten een langdurig voordeel van deze behandeling. Een belangrijk deel van de patiënten komt bij progressie niet meer toe aan een andere vorm van behandeling. Dat betekent dat je als arts de verwachtingen van de patiënt moet managen, iets wat een grote uitdaging is. Ik volg de richtlijn waarbij alleen mensen met een goede conditie, die aan strenge voorwaarden voldoen, in aanmerking

komen voor immunotherapie. Patiënten moeten goed gemonitord worden en je moet op tijd stoppen met de behandeling bij ziekteprogressie. Het gesprek om te stoppen met immunotherapie valt bij patiënten doorgaans zwaarder dan een slechtnieuwsgesprek."

Oncologische longartsen

Ondanks deze zware gesprekken gaat Dingemans met plezier naar haar werk. "Ik heb de leukste baan die er is!", roept ze enthousiast. "Ik vind het leuk om jonge dokters enthousiast te maken, die geïnteresseerd zijn in de wetenschap en zelf ook weer kennis meenemen. Ik hou van deze innovatie en ontwikkelingen. Onderzoekers trekken ook weer geïnteresseerde mensen aan. Daar krijg ik energie van!" Dingemans wil ook de beste zorg geven aan haar patiënten. "Ik vind het leuk om na te denken over patiëntenzorg, je kan er de hele dag mee bezig zijn; ik zou het niet willen missen. Toch moet ik mijn tijd afbakenen, om aan onderwijs en onderzoek toe te komen. Vooral onderzoek wordt vaak ondergeschoven; ik moet tijd vrij maken voor mijn promovendi. Het is een constant spanningsveld." Volgens Dingemans is er op dit moment een behoefte aan oncologische longartsen. "Ik denk dat het niet goed is om twee kampen longartsen te krijgen. Tijdens de diagnostische fase en diensten ziet iedereen

oncologische patiënten, dus je moet op de hoogte zijn van de huidige ontwikkelingen. De 'Wengen op de Wadden' cursus, die ik mede organiseer, is een goede mogelijkheid om in een korte tijd weer helemaal op de hoogte te worden gebracht. We hebben behoefte aan nieuwsgierige longartsen die voorop willen staan en zich er goed in verdiepen."

"Ik kan gemist worden op vakantie."

Niets doen

Ondanks haar drukke baan vindt Dingemans dat ze een goede balans heeft tussen werk en privé. "Ik ga altijd met plezier naar mijn werk, ik doe het graag. Maar ik hou ook erg van niets doen, bijvoorbeeld in het weekend. Het helpt om je weekend echt vrij te plannen en niet naar werkmails te kijken. Dan lees ik de krant, ga gezellig koken, of een biertje drinken met vrienden. Sporten heb ik nooit leuk gevonden, maar wie weet verandert het, want sinds een paar weken heb ik een wielrenfiets. We werken in een goed team en omdat we op dezelfde lijn zitten nemen we gemakkelijk voor elkaar over. Op vakantie lees ik dan ook geen email, maar ben in nood altijd bereikbaar. Het is fijn om te weten dat ik gemist kan worden op vakantie."

Noordwest Ziekenhuisgroep Alkmaar/Den Helder

In de kop van Noord-Holland zit een groep van longartsen en arts-assistenten van verschillende pluimage, ze komen van Friesland tot aan Limburg. Hier wordt hard gewerkt om deze regio met meer dan 300.000 inwoners van zorg te voorzien van het mooiste vak dat er bestaat! Jullie kennen ons waarschijnlijk nog van onze oude naam, het Medisch Centrum Alkmaar, MCA. We zijn groot maar toch klein en knus. Perifeer maar toch vol expertise, Topklinisch dus! En daarnaast lekker nuchter en laagdrempelig. Het is je en jij. Noord-Hollands en West-Fries dus.

10 longartsen en 3 chefs de clinique, verdeeld over de locaties Alkmaar en Den Helder voeren de scepter over een bende van 15 enthousiaste, gedisciplineerde, slimme, handige en vooral gezellige arts-assistenten en arts-onderzoekers. Een tweetal collega's lenen we nu uit aan de internisten om nog slimmer te worden voordat ze terugkomen om een complete longdokter te worden. Opleiden doen we sinds eind jaren '90 en we hebben ondertussen al menig longarts afgeleverd.

Het vak wordt hier in de volledige breedte uitgeoefend, van infectieziekten tot oncologie, longfunctie en endo-echo's. En we zijn

natuurlijk erg trots op onze Eerste-Hart-Long-Hulp. Zij aan zij met de dokters van dat andere belangrijke orgaan in de thorax. Cardiaal of pulmonaal? Het maakt niet uit, we komen er samen wel uit! Op de afdeling kom je als patiënt op één van onze 38 bedden te liggen. Voor de patiënten met longkanker is er een aparte afdeling oncologie die we delen met de internisten.

Vanuit de Kaasstad is er een goede samenwerking met de burens en voornamelijk met de grote buur het VUmc in Amsterdam. Daar is bijna altijd wel een AIOS van ons gestald om zich verder te verdiepen in de oncologie, pulmonale hypertensie of interstitiële longziekten. Tegelijkertijd is er dan een AIOS uit de academie voor een tijdje bij ons op bezoek, vaak voor een kijkje in de ergo-keuken van de beroemde Joost van den Aardweg. Ook zijn AIOS uit de rest van Nederland meer dan welkom voor een verdiepingstage longfysiologie of respiratoire infectieziekten. Wel even overleggen met je opleider.

Ook met onderwijs en onderzoek zit het wel goed hier. Refereren, longfunctiebespreking, poli-overleg en de 'moeilijke patiënten' bespreking, om er maar een paar te noemen. Ook presenteren we regelmatig een

interessante casus tijdens het discipline overstijgend onderwijs waarbij we alle andere dokters uit het ziekenhuis mogen meenemen in de wondere wereld van de longziekten. Daarnaast wordt er veel aandacht besteed aan wetenschappelijk onderzoek. Bijna elke patiënt doet wel mee met een studie en er zijn ook promovendi. Zakkaartjes genoeg en het stapeltje met mooie boekjes uit eigen huis wordt steeds hoger.

Gelukkig hebben we naast de serieuze zaken, drukke dagen, leerzame momenten, overvolle hoestende en proestende zalen en overkookte dienstseinen, ook periodes van feestjes, partijen, borrels, kerstdiners, tripjes en ijsjes-eten-in-de-zon. Daarnaast gaan we geregeld met een stel enthousiaste longartsen naar wedstrijden van de lokale voetbalclub: Alkmaarder Zaanstreek, ook wel AZ, Rettekete! Dat aanmoedigen gebeurt natuurlijk in vol ornaat waarbij een AZ shirt, sjaal en zelfs muts niet ontbreken.

Kortom easy going, nuchter, praktisch, diepgaand maar ook veel grappen en grollen hier in Alkmaar bij de longziekten! Je bent van harte welkom als patiënt maar uiteraard ook als dokter!





Samenvatting proefschrift Idris Bahce

Tumor characterization using radiolabeled anti-cancer drugs in NSCLC patients

22 mei 2017, VUmc Amsterdam
promotoren: prof.dr. N.H. Hendrikse,
prof.dr. E.F. Smit,
prof.dr. A.A. Lammertsma
copromotor: dr.ir. M.M. Yaqub

Longkanker is een van de meest voorkomende vormen van kanker. Tegelijkertijd heeft het de hoogste kanker-gerelateerde sterfte wereldwijd. In Nederland is het de vierde meest voorkomende vorm van kanker met een jaarlijkse incidentie van ongeveer 12.000 patiënten en een jaarlijkse mortaliteit van ongeveer 10.000 patiënten. Het niet-kleincellig longkanker (NSCLC) is de meest voorkomende vorm van longkanker.

De meeste patiënten hebben een gevorderd stadium en kunnen primair alleen d.m.v. chemotherapie behandeld worden. In de afgelopen 10 jaar zijn er naast chemotherapie steeds meer doelgerichte middelen (targeted therapy) bijgekomen. De belangrijkste vormen zijn tyrosine kinase remmers (TKI) en monoclonale antilichamen (mAb). Deze middelen zijn vaak effectiever dan alleen chemotherapie. Bij een deel van de NSCLC-patiënten is er bijv. sprake

van een activerende mutatie in de epidermale groei factor receptor (EGFR) en kunnen behandeld worden met een EGFR-TKI zoals erlotinib. De gemiddelde responskans is dan ongeveer 70% en de mediane progressie-vrije overleving varieert tussen 8 tot 13 maanden.

Echter, het herkennen van patiënten die gevoelig zijn voor targeted therapy kan moeilijk of in sommige gevallen onmogelijk zijn. Voor het gebruik van TKI kan er vaak een predictieve marker bepaald worden zoals een EGFR mutatie via moleculaire analyse van een tumorbiopsie, maar bij mAbs zijn er geen bruikbare predictieve markers. In potentie biedt nucleaire beeldvorming d.m.v. radioactief gelabelde TKIs of mAbs een mogelijkheid om de opname van het medicijn in de tumor te onderzoeken. Hiermee zouden patiënten die gevoelig zijn voor TKIs of mAbs herkend kunnen worden.

De studies in dit proefschrift onderzoeken de tumorkenmerken van patiënten met NSCLC d.m.v. PET en [11C]erlotinib als TKI-PET tracer en [89Zr]bevacizumab als immunoPET tracer. Erlotinib en

bevacizumab werden gekozen omdat ze vaak gebruikte middelen zijn in de dagelijkse praktijk.

De eerste klinische [11C]erlotinib PET-studie onderzoekt de invloed van activerende EGFR mutaties op de opname van [11C]erlotinib in NSCLC tumoren. Deze studie toonde aan dat de traceropname significant hoger was in tumoren met een activerende EGFR mutatie vergeleken met tumoren zonder activerende mutaties. In een tweede klinische studie werd het effect van orale erlotinib-therapie op het farmacokinetisch gedrag van [11C]erlotinib, de [11C]erlotinib-opname in de tumor en de tumorperfusie onderzocht. De traceropname in de tumor was bij alle patiënten lager tijdens de erlotinib-therapie. Dit werd waarschijnlijk veroorzaakt door een afname in de beschikbare bindingsplaatsen onder erlotinib-therapie, dit effect werd niet veroorzaakt door veranderingen in de tumorperfusie, omdat deze onveranderd bleef onder erlotinib-therapie. Een derde klinische studie onderzocht de opname van [89Zr]bevacizumab in NSCLC tumoren. De traceropname in de tumor was gemiddeld 4 maal hoger dan in het niet-tumoreus achtergrondweefsel.

Hoewel dit de hypothese van de studie bevestigde was het toch opmerkelijk dat de tumoren duidelijk zichtbaar waren tegen de niet-tumoreuze achtergrond omdat VEGF-A, de target van [89Zr] bevacizumab, wordt beschouwd als een vrij circulerende solubele ligand. Dit ondersteunt het idee dat VEGF-A concentraties hoger zijn in de tumorgebieden als gevolg van hoge paracrine expressie en binding aan de extracellulaire matrix. Verder werd er een positieve trend gezien tussen enerzijds de traceropname en anderzijds de overall survival en de progressievrije overleving na bevacizumab en chemotherapie. TKI-PET-tracers hebben in potentie het vermogen om in

vivo de affiniteit en daarmee de gevoeligheid van een receptor voor de bijbehorende TKI af te beelden. Dit biedt een unieke meerwaarde voor de diagnostiek wat niet kan worden verkregen met een andere techniek. Echter, het vergt nog veel onderzoek om TKI-PET in de routine klinische praktijk te krijgen. Van [89Zr]bevacizumab (en andere immunoPET tracers) zal het klinische succes uiteindelijk afhangen van enerzijds hoe goed een specifieke gelabelde mAb de expressie van diens target-moleculen in de tumor in beeld kan brengen en anderzijds hoe goed het target-expressieniveau in de tumor uiteindelijk de werkzaamheid van de mAb-behandeling kan voorspellen.



U kunt het proefschrift aanvragen per email: i.bahce@vumc.nl

Op de Hoogte van Astma 2017

Welkom in Davos!

Zo begint de jaarlijks nascholing over astma met een warm welkom van Margreet van Roest, vast aanspreekpunt en rots in de branding tijdens de cursus. Van 15 t/m 18 maart werden we snel en effectief bijgespijkerd in de kennis over astma middels plenaire lezingen maar vooral interactief tijdens verschillende workshops.

Na het welkomstwoord door Hans in 't Veen werden we door Anneke ten Brinke direct meegenomen op reis naar de verschillen tussen ernstig en uncontrolled astma en met welke verschillende fenotypes je rekening moet houden. Een 1-daags bezoek aan een gespecialiseerd astmacentrum (lees: Medisch Centrum Leeuwarden) waarbij de patiënt in een multidisciplinair team in kaart gebracht wordt, levert een verbetering in astmacontrole en kwaliteit van leven op voor in ieder geval de eerste 12 maanden na het bezoek.

Daarna stapten José de Kluijver en Lieven Dupont in de ring om te sparren over het al dan niet bestaan van het fenotype 'Hoestvariant Astma'. Gelukkig vielen er geen gewonden maar waren er wel hilarische momenten tijdens deze pro/con discussie die overigens licht gedomineerd werd door de con-aanhangers. Al discussiërend

vertrokken we naar het diner.

De volgende 2 dagen stonden voornamelijk in het teken van de workshops die werden geleid door een longarts met aandachtsgebied ernstig astma in samenwerking met een longarts in opleiding. Ilonka van Veen en Paul Hendriks bespraken de tools die er zijn om astma goed te monitoren waarbij nadruk werd gelegd op symptoomcontrole en het reduceren van toekomstige risico's.

In de workshop Longfunctietesten bij astma mochten we zelf een selectie maken van de casuïstiek die we wilden bespreken. Hoe interactief kan het zijn! Yvonne Heijdra en Lotte Hartjes wisselden geroutineerd tussen casus om ons te leren wat we nu eigenlijk kunnen met longfunctieonderzoek in verschillende situaties.

Lous Rijssenbeek vertelde over de effecten van hooggebergte behandeling bij zowel allergische als niet allergische patiënten met ernstig instabiel astma. Het effect valt vooral te wijten aan de prikkelarme omgeving, de multidisciplinaire zorg en het revalidatietraject. Hoe dit in de praktijk in zijn werk gaat kwam tot leven toen 2 patiënten tijdens ons bezoek aan het astmacentrum vertelden hoe zij de

hooggebergte behandeling ervaren en waar ze zoal tegenaan lopen.

Specifieke immunotherapie bij allergisch astma. Van Gert Jan Braunstahl en Jasper Kappen leerden we het verschil tussen atopie en allergie. Immunotherapie bij astma geeft een afname in ICS gebruik en een betere controle. En belangrijk om te weten: een labradoodle is niet hypo-allergeen! Hoe kunnen we de astma zorg verder optimaliseren? Hans in 't Veen en Alex van 't Hul benadrukten het belang van een individueel zorgplan en selfmanagement in de workshop Integrale zorg.

Op vrijdagavond zagen we Davos vanuit de gondel steeds kleiner worden om de avond gezellig af te ronden met een kaasfondue bovenop de berg.

Saar van Nederveen en Sarah Bosselaar namen ons mee in de wonderse wereld van Mepolizumab, Benralizumab, Reslizumab, Dupilumab, Omalizumab en Lebrikizumab in de workshop Fenotypes vertaald naar medicamenteuze behandeling. Uiteraard werd onze opgedane kennis direct getoetst.

Samen met Els Weersink mocht ik (Marieke) ook een workshop geven over Bronchiëctasieën en astma. Het was ontzettend leuk om te merken dat iedereen input levert tijdens de workshops. Hierdoor nam elke workshop zijn eigen wending en was het voor ons ook erg gevarieerd en leerzaam.

De cursus werd afgesloten met een fanatieke quiz die uiteindelijk gewonnen werd door 2 groepen AIOS. Samengevat kunnen we zeggen dat het een leerzame week was. Omdat alle workshops regelmatig vernieuwd worden maakt het niet uit dat je al eens eerder bent geweest. Daarnaast is er een zeer goede balans tussen onderwijs en de dagelijkse frisse berglucht en ontspanning (lees: skiën, sneeuw-wandelen en langlaufen).

Tot ziens in Davos!
Willemien Thijs & Marieke Berger

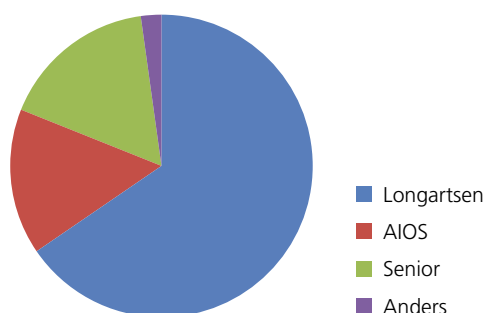


Lezersonderzoek PulmoScript

Omdat wij als redactie niet stil zitten en van PulmoScript een mooi blad willen maken dat door de hele vereniging gelezen wordt, hebben wij onlangs een enquête uitgezet om te inventariseren wat er goed gaat en wat minder. We zijn heel blij dat maar liefs 185 leden de moeite hebben genomen om hier op te reageren waardoor we een representatief beeld krijgen van ons lezerspubliek.

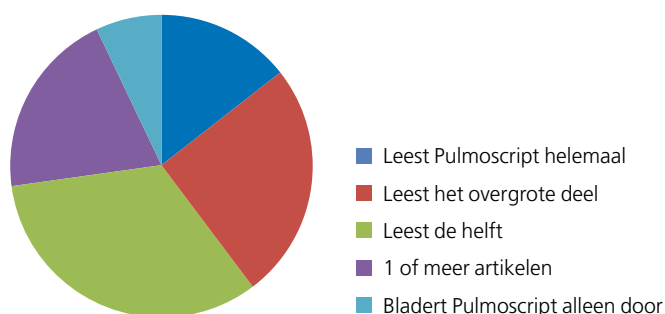
Wie hebben de enquête ingevuld?

121 longartsen, 29 longartsen in opleiding, 31 seniorleden en 4 anderen. Hiervan waren 56% man. Mensen van alle leeftijden hebben gereageerd.



Hoe wordt PulmoScript gelezen?

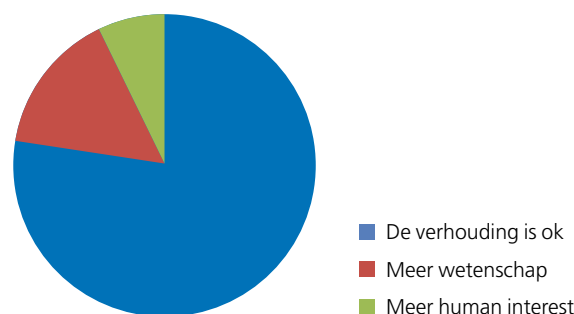
Het overgrote deel van u leest iedere editie waarvan maar liefs 58% aangeeft de helft of het overgrote deel van de artikelen te lezen en 14% nagenoeg heel PulmoScript leest. De rest bladert het blad alleen door of leest één of enkele artikelen. De communicatie vanuit het bestuur, secties en AIOS zijn voor u de belangrijkste functies van PulmoScript. Opvallend in de uitslagen is dat eigenlijk alle rubrieken gelijkwaardig worden gelezen.



Van de 121 longartsen is het merendeel tevreden over de balans tussen wetenschap en human interest en geven 16 mensen aan meer behoefte te hebben aan wetenschappelijke verdieping tegenover 10 die graag meer human interest willen zien. Bij de AIOS en de seniorleden is dit beeld ongeveer hetzelfde. Leeftijd en functie maken hierbij dus geen verschil. Ruim 3/4 gooit PulmoScript na het lezen bij het oud papier, 19% bewaart het als naslagwerk.

Is PulmoScript nog wel een waardevolle toevoeging?

Het doet ons groot plezier dat 73% van u het (zeer) belangrijk vindt dat PulmoScript verschijnt en slechts 5 mensen aangeven het onbelangrijk te vinden. Wel worden vragen gezet bij de papieren versie. Vier mensen suggereren om de papieren versie helemaal te laten verdwijnen terwijl twee juist specifiek vermelden dat deze moet blijven bestaan. Kanttekening hierbij wordt door de redactie gemaakt dat PulmoScript natuurlijk in digitale versie, zonder advertenties op de website van de NVALT is terug te vinden.



Hoe wordt de uitvoering gewaardeerd?

Over het algemeen bent u tevreden over de uitvoering van de PulmoScript. Cover, inhoudsopgave en leesbaarheid van de artikelen worden goed gewaardeerd. De layout en de witruimtes die vaak ontstaan zijn echter een irritatiepunt. Daarnaast heeft een aantal van u aangegeven dat de 'glossy' uitvoering een te luxe uitstraling heeft voor een verenigingsblad. Twintig procent vindt het aantal advertenties teveel.

En nu?

Nu gaat de redactie samen met de uitgever aan de slag om uw ideeën, adviezen en opmerkingen te verwerken tot een nog beter verenigingsblad.

Kandidaat-leden



Tiny Castermans
AIOS Catharina Ziekenhuis,
Eindhoven



Marianne Engeland
AIOS Medisch Spectrum
Twente, Enschede



Anneloes Noordhof
AIOS Medisch Centrum
Leeuwarden



Michael Puijenbroek
AIOS UMC Utrecht



Alexandra de Rotte
AIOS Sint Antonius Ziekenhuis
Nieuwegein



Mirjam Wiegmans
AIOS Medisch Centrum
Leeuwarden

Nieuw benoemde longartsen

Lyvonne Floris opgeleid in CWZ Nijmegen

Els van Kampenhout opgeleid in UMCG Groningen

Laura Vermeer opgeleid in Sint Antonius, Nieuwegein

Stefan Walen opgeleid in Isala Klinieken, Zwolle

Senior leden

Gregor Mannes Almelo

Wijzigingen in uw persoonlijke gegevens kunt u doorgeven op uw persoonlijke pagina op de website. In het opmerkingenvak kunt uw wijzigingen vermelden zoals bv het einde van uw opleiding of het omzetten van uw lidmaatschap in een senior-lidmaatschap.

Enkele belangrijke data:

9 t/m 13 september	ERS Milaan, Italië
Zaterdag 9 september	Hollandse borrel ERS Milaan
Donderdag 21 en vrijdag 22 september	NVALT najaarscongres, Papendal, Arnhem
Donderdag 21 september	NVALT ledenvergadering, Papendal, Arnhem
Zaterdag 7 oktober	Hermes examen, Beatrixgebouw, Utrecht
19 t/m 22 oktober	WASOG Beijing, China
28 oktober t/m 1 november	CHEST Toronto, Canada
Donderdag 23, vrijdag 24 en zaterdag 25 november	Bronkhorst Colloquium, Koningshof Veldhoven
18 t/m 23 mei 2018	ATS San Diego, USA
1 t/m 5 juni 2018	ASCO, Chicago, USA

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

We mogen terug kijken op
een succesvolle Week van de Longen
en hopen u volgend jaar op 9, 10, 11 en 12 april
weer te ontmoeten.

