

“De somberheid gaat er een beetje van af”

In de herziene GOLD-richtlijn zijn enkele grote veranderingen doorgevoerd: het verdwijnen van de term ‘progressieve ziekte’, een nieuwe indeling met subcategorieën en de medicamenteuze behandeling. Dr. F.M.E. (Frits) Franssen, longarts bij CIRO in Horn en in het Maastricht UMC+, geeft zijn visie op dit document dat eind vorig jaar is verschenen.

Voorheen was de indeling GOLD-I t/m -IV. In 2011 is dat overgegaan naar A t/m D, maar daarmee wist niemand meer wat hij moest doen, weet Franssen uit die periode. “De vaststelling van GOLD-stadium C bood niet zoveel informatie”, noemt hij als voorbeeld, “omdat iemand daarbij een slechte longfunctie, veel exacerbaties of een combinatie van beide kon hebben.”

De nieuwe indeling is nog steeds gebaseerd op exacerbatiefrequentie en symptomen, maar is nu wel veel duidelijker.¹ Zij bestaat uit GOLD-I t/m -IV en daaraan toegevoegd een letter, A t/m D en valt maar op één manier te interpreteren. “Bijvoorbeeld: voor een patiënt met GOLD-IID weet je dat deze een longfunctie van 50-80% van voorspeld heeft, een hoge mate van symptomen en frequente exacerbaties. Dat biedt meer informatie dan de vorige indelingen.”

Medicatie

De inhalatiecorticosteroïden (ICS) zijn in Nederland geregistreerd voor patiënten met een combinatie van een slechte longfunctie en frequente exacerbaties. “Maar in GOLD hebben ze die twee factoren van elkaar losgehaald”, vertelt Franssen. “Tegenwoordig →



Dr. F.M.E. Franssen, longarts CIRO Horn en MUMC+

Redactioneel

Lente

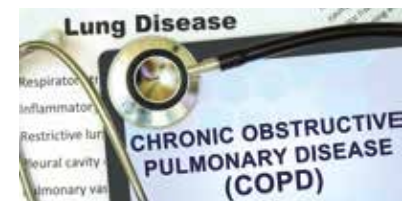
Wat scheelt het toch veel als het buiten vroeger licht wordt en er weer iets groenigs aan de bomen verschijnt. Terwijl ik dit voorwoord van een nieuwe *Medidact Longziekten* schrijf, straalt buiten de zon en juichen de internationale media dat het populisme achter de Nederlandse dijken gestopt werd. Er zijn ook wonden te likken na de verkiezingen van gisteren, niet in de laatste plaats bij de sociaaldemocraten, maar totale polarisatie en chaos lijken voorkomen te zijn. En het kan aan mij liggen, maar volgens mij straalt ook dit nummer van *Medidact Longziekten* een heleboel positiefs uit. Als Frits Franssen vertelt dat zelfs bij COPD de somberheid er een beetje vanaf gaat, dan kan het toch echt alleen maar lente zijn! En er is veel goed nieuws te melden. Over de promoties van Justine Kuiper en Thessa Kockelkorn, aanstormend vrouwelijk, wetenschappelijk talent dat aantoonde dat het glazen plafond in de medische wetenschap snel aan diggelen gaat. Over proton- en immunotherapie bij niet-kleincellig

longcarcinoom en mesotheliom, waarmee echt nieuwe kansen voor veel patiënten ontstaan. En over nieuwe vormen van samenwerking tussen perifere en academische longartsen in een model van ‘shared care’. Marieke Overbeek en Romke Hoekstra vertellen hoe zij erin slagen om complexe patiënten toegang te geven tot expertise ver weg als het moet, en daarna weer tot zorg dichtbij huis zodra het kan. Marieke en Romke zijn prachtige voorbeelden van longartsen die ondanks een drukke perifere praktijk, nooit het belang uit het oog verliezen van permanente scholing en onderzoek. Om u als lezer ook op dat vlak iets extra’s te kunnen bieden heeft *Medidact* een nieuwe rubriek: *Top-publicaties*. Wij selecteerden voor u een aantal wetenschappelijke artikelen uit de bekende longbladen met een hoge impactfactor. Door kennis te nemen van de kernachtige samenvattingen, bent u snel op de hoogte van nieuwe ontwikkelingen op ons vakgebied. En het overheersende beeld is toch dat van vooruitgang. Zelfs in de

longziekten, een vak dat jarenlang kampte met een behoorlijk imago probleem. Morgen regent het vast weer of krijgt de mist de overhand. Straks blijkt het populisme ook in de gevestigde politieke orde te wonen en kan men het in de kabinetsformatie maar over één ding eens worden: dat de kosten in de gezondheidszorg omlaag moeten. Vanmiddag zien we een patiënt op de poli waar we niets van begrijpen, of een patiënt die ondanks onze beste bedoelingen alleen maar achteruitgaat. Ik neem mij voor mij niet te laten ontmoedigen en schrijf alvast een uitspraak van Obama op een post-it. Ik plak deze op ooghoogte op mijn beeldscherm: “Change will not come if we wait for some other person or some other time. We are the ones we’ve been waiting for. We are the change that we seek.” Ik hoop dat het helpt.

Dr. Harm Jan Bogaard, longarts, VUmc Amsterdam en lid van de wetenschappelijke adviesraad van *Medidact Longziekten*

Nieuwe GOLD-richtlijn



1

De vraag naar behandeling van allergologische klachten zal blijven groeien



3

Samenwerking tussen periferie en academie

4

Top-publicaties

6

Veel nieuwe ontwikkelingen op 19^{de} Nationale Longkanker Symposium



8

Promotie: Verworven resistentie tegen EGFR-TKI's



10

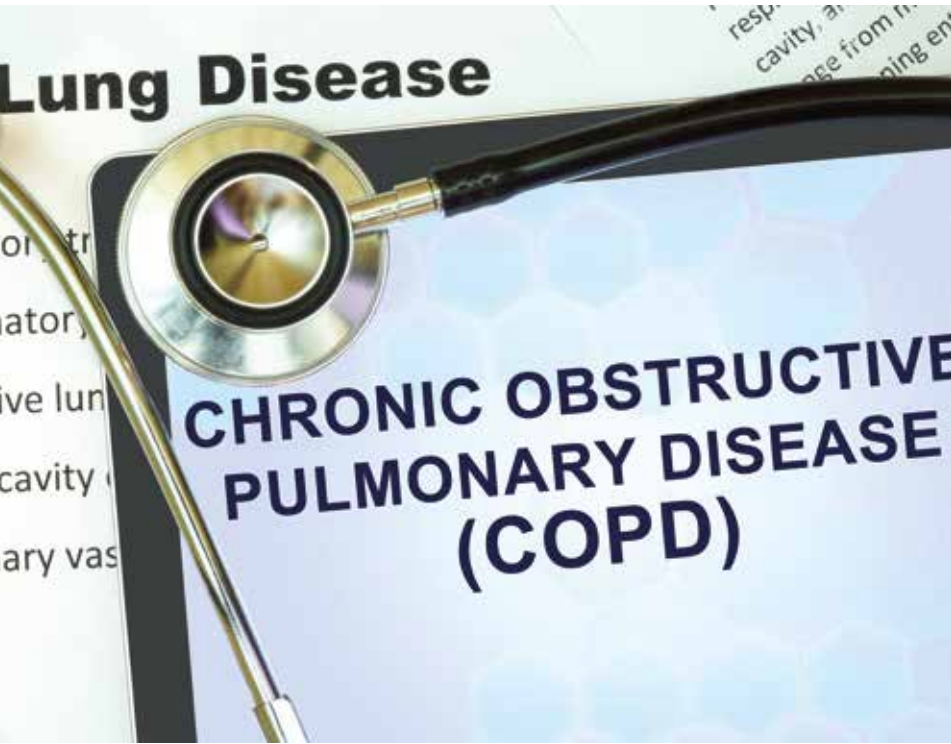
Promotie: Interactieve textuuranalyse in CT-scans van de thorax



11

Agenda

11



hoeft volgens de GOLD-adviezen voor het starten van ICS alleen naar het exacerbatierisico gekeken te worden, onafhankelijk van de longfunctie. Daardoor is het indicatiegebied voor ICS op papier verruimd.” Dus ook patiënten met mild COPD op basis van de FEV₁, maar met frequente exacerbaties kunnen op basis van de GOLD-richtlijn ICS krijgen. Dat zijn overigens niet zoveel mensen. Patiënten met milde exacerbaties zouden in plaats van LABA/ICS een LABA/LAMA-combinatie kunnen krijgen. Dat advies is onder andere gebaseerd op de bevindingen van de FLAME-studie², die veel aandacht in de GOLD-richtlijn krijgt. Overigens geeft de GOLD geen voorkeur voor een bepaalde LABA/LAMA-combinatie. “De nadruk ligt

Een interessant punt aan de nieuwe GOLD-richtlijn is dat COPD niet langer per definitie geldt als een progressieve ziekte

tegenwoordig veel meer op langwerkende luchtwegverwijders dan op ICS”, vindt Franssen. “ICS worden als een soort reserve-middel gepositioneerd. Het is alleen bedoeld voor patiënten die niet uitkomen met LABA/LAMA of die middelen niet verdragen. Daar ben ik het niet per se mee eens.³ Met name patiënten met heel ernstig COPD die vaak in het ziekenhuis worden opgenomen, zouden ICS moeten krijgen.”

WISDOM

In de WISDOM-studie is bij COPD-patiënten die tripletherapie kregen, het ICS afgebouwd of gecontinueerd. Daarbij werd de waarde van de exacerbatiefrequentie en bloedeosinofilie als biomarker onderzocht.⁴ “GOLD vindt het eosinofielengetal een interessante biomarker, maar nog niet geschikt om te kunnen voorspellen welke patiënten wel en welke geen ICS moeten krijgen.”

Er is namelijk nog een aantal openstaande vragen rondom die parameter, zoals de stabiliteit ervan in de loop der tijd, beïnvloedende

factoren, zoals geslacht en rookstatus, en het juiste afkappunt.

Geen progressie

Een interessant punt aan de nieuwe GOLD-richtlijn vindt Franssen dat COPD niet langer per definitie geldt als een progressieve ziekte. Daarmee komt GOLD tegemoet aan meerdere recente onderzoeken, waarin getoond is dat de ziekte zeker niet bij iedereen gekenmerkt wordt door een versnelde longfunctieachteruitgang. “Ongeveer de helft van de patiënten blijkt wel progressief te zijn. Maar sommige patiënten zitten jarenlang in hetzelfde GOLD-stadium”, weet Franssen uit de praktijk. “Soms gaan ze een stadium vooruit, bijvoorbeeld van GOLD-IV naar -III. Door deze aanpassing in de definitie gaat de somberheid er een beetje van vanaf.”

Die wetenschap kan niet alleen een gunstige invloed op de toekomstverwachtingen van de patiënt hebben, maar ook het beleid beïnvloeden, bijvoorbeeld hoe intensief de onderhoudsmedicatie wordt voortzet. “Je moet je richten op de patiënten die wel progressie hebben. Dat zijn vooral patiënten met

mild tot matig ernstige COPD en frequente exacerbaties.⁵ Andere zaken, waarvoor in de GOLD-richtlijn tegenwoordig veel meer aandacht is, zijn de endobronchiale behandelingen en de rol van niet-invasieve beademing bij de chronische zorg voor patiënten met zeer ernstige COPD.

Referenties

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. <http://gold-copd.org>.
2. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. N Engl J Med. 2016;374:2222-34.
3. Franssen FM, Wouters EF, Vanfleteren LE. Indacaterol-Glycopyrronium for COPD. N Engl J Med. 2016;375:898-9.
4. Watz H, Tetzlaff K, Wouters EF, et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. Lancet Respir Med. 2016;4:390-8.
5. Dransfield MT, Kunisaki KM, Strand MJ, et al. Acute Exacerbations and Lung Function Loss in Smokers With and Without COPD. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195:324-30.

Drs. D. Dresden, arts/wetenschapsjournalist

NOVARTIS

EEN GOED ADVIES IS GOUD WAARD

- LABA/LAMA combinaties als voorkeursbehandeling voor symptomatische COPD-patiënten, ongeacht hun exacerbatierisico.¹
- Beperkte plek voor ICS bij behandeling van COPD, alleen als aanvulling op langwerkende luchtwegverwijders.¹

Ultibro® Breezhaler® is de enige LABA/LAMA combinatie die heeft aangetoond effectiever te zijn dan de LABA/ICS salmeterol/fluticason in het voorkomen van COPD exacerbaties bij patiënten met een exacerbatiegeschiedenis.²

ULTIBRO® BREEZHALER® is geïndiceerd als onderhoudsbehandeling voor bronchodilatatie ter verlichting van symptomen bij volwassen patiënten met COPD. Net als ieder geneesmiddel heeft Ultibro Breezhaler ook bijwerkingen. Naast typische anticholinerge en bèta adrenerge bijwerkingen zijn dit voor Ultibro Breezhaler onder andere bovenste luchtweginfectie en hoofdpijn.³ Voor meer informatie verwijzen we u naar de verkorte productinformatie en referenties elders in dit blad.

www.novartispulmonologie.nl

ultibro®
breezhaler®
indacaterol / glycopyrronium inhalatiepoeder
0117UL680193

1dd

ADEMT EENVOUD EN VERTROUWEN BIJ COPD

“De vraag naar behandeling van allergologische klachten zal blijven groeien”

Het aantal consulten voor allergische klachten groeit, vooral voor eczeem en astma melden zich veel patiënten bij de huisarts. Deels kan de huisarts die patiënten ook behandelen, maar dit is zeker niet altijd het geval. Allergologen hebben dus een belangrijke rol, en ook samenwerking met andere disciplines zoals de longartsen is essentieel vertelt dr. C. (Chris) Nieuwhof, internist-allergoloog/immunoloog in het MUMC+.

Op januari 2018 treedt Nieuwhof aan als voorzitter van de Nederlandse Vereniging voor Allergologie. “Dat lijkt nog ver weg”, zegt ze, “maar er zijn op dit moment dossiers binnen de allergologie die de aandacht vragen en waarvoor inzet vereist is van mensen die bereid zijn hier tijd in te steken. Daarom wilde de vereniging die opvolging tijdig geregeld hebben, om continuïteit te kunnen garanderen.” Nieuwhof verwijst hiermee naar het gegeven dat in de diagnostiek een transitie moet worden gemaakt van natuurlijke extracten voor huidtesten naar moleculaire testen. “Die transitie moet zorgvuldig worden uitgevoerd”, legt ze uit. “De moleculaire testen die sinds de jaren 90 van de vorige eeuw zijn ontwikkeld, zijn waardevol voor toepassing in laboratoria, maar bieden nog onvoldoende alternatief voor de huidtesten die wij als allergologen bij patiënten gebruiken. De huidtesten zijn goed gevalueerd en zijn altijd beschikbaar geweest, de moleculaire testen moeten nog nader worden bestuurd. Maar de Inspectie voor de Gezondheidszorg en ook Europese Regelgeving stellen zich nu op het standpunt dat we met die testen natuurlijke producten gebruiken als geneesmiddelen, zonder dat ze als geneesmiddelen geregistreerd staan. Het gevolg is dat een aantal fabrikanten die huidtesten niet langer in hun assortiment houden, omdat die registratie als geneesmiddel een complex, tijdrovend en kostbaar proces is. En dat is in de patiëntenzorg een probleem zo lang wij er nog niet in geslaagd zijn de beschikbare moleculaire testen te valideren. Daar wordt dus nu hard aan gewerkt.” Nieuwhof laat hier direct op volgen: “Het volgende punt van aandacht is natuurlijk de behandeling van de patiënt. Daarvoor gebruiken we nu natuurlijke extracten en het is voorspelbaar dat zich daarbij dezelfde discussie



gaat afspelen. De farmaceutische industrie is wel al bezig met het ontwikkelen van oplossingen hiervoor, maar dit vergt tijd.”

Goede samenwerking, ook interdisciplinair

Gelukkig kan de Nederlandse Vereniging voor Allergologie bogen op goede onderlinge samenwerking van de leden, stelt Nieuwhof. “We zijn met een kleine 30 mensen een erg kleine groep”, zegt ze, “dat maakt het gemakkelijker. We zijn werkzaam binnen de academische centra in Amsterdam, Rotterdam, Groningen en Maastricht. Maar in Tilburg werken 3 allergologen, worden nieuwe allergologen opgeleid en wordt veel onderzoek gedaan. Iedereen kent elkaar, en iedereen werkt op basis van dezelfde richtlijnen. Tijdens de visitaties die ik doe, kom ik veel in academische en ook in perifere centra. Wat ik daar zie is goede samenwerking in multidisciplinair overleg, patiëntbesprekingen en opleidingen. Ook de relatie met de longartsen is

goed. Het is ook een goede zaak dat de twee beroepsgroepen samenwerken natuurlijk, er is sprake van een duidelijke overlap in patiëntenproblematiek.” Samenwerking is belangrijk, omdat het aantal consulten voor allergische klachten groeit. “Probleem is alleen wel dat we die groei feitelijk niet aankunnen”, zegt Nieuwhof. “Vacatures kunnen niet worden opgevuld en de komende jaren staat ons een uitstroom te wachten van collega’s die met pensioen gaan. Dit terwijl de verwachting is dat de vraag zal blijven groeien. Eczeem en astma staan nu in de top tien van redenen voor een consult bij de huisarts. Die patiënten zullen niet allemaal naar de allergoloog hoeven, maar een deel toch wel. En zeker ook de patiënten met medicatieovergevoeligheid. Daarnaast zijn er de patiënten met zeldzame aandoeningen. Voor hen is het belangrijk dat wij als allergologen kunnen overleggen en indien nodig kunnen verwijzen naar één vakman

Verkorte Productinformatie Nucala®

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden.

Samenstelling: Elke injectieflacon bevat 100 mg mepolizumab (een gehumaniseerd monokonaal antilichaam). Na reconstitutie bevat elke ml oplossing 100 mg mepolizumab. **Indicatie:** Als aanvullende behandeling voor ernstig refractair eosinofiel astma bij volwassen patiënten. **Dosering: Volwassenen:** de aanbevolen dosering mepolizumab is 100 mg subcutaan toegediend eens per 4 weken. Nucala is bedoeld voor een langetermijnbehandeling. De noodzaak om de behandeling voort te zetten dient ten minste jaarlijks overwogen te worden op basis van een door een arts te maken beoordeling van de ziekte ernst van de patiënt en de mate van beheersing van exacerbaties. Er is geen dosisaanpassing nodig bij oudere patiënten of bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis. De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen en jongeren in de leeftijd tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of hulpstoffen. **Waarschuwingen/voorzorgen:** Dient niet te worden gebruikt voor de behandeling van acute astma exacerbaties. Aan astma gerelateerde bijwerkingen of exacerbaties kunnen optreden tijdens de behandeling. Patiënten moeten medisch advies inwinnen als hun astma ongecontroleerd blijft of erger wordt na de start van de behandeling. Abrupte beëindiging van corticosteroiden na de start van de behandeling wordt niet aanbevolen. Indien nodig dient een verlaging van de corticosteroiddosering geleidelijk en onder het toezicht van een arts uitgevoerd te worden. Acute en vertraagde systemische reacties, waaronder overgevoelighedsreacties (bijvoorbeeld anafylaxie, urticaria, angio oedeem, uitslag, bronchospasme, hypotensie), zijn opgetreden na toediening van Nucala. Deze reacties treden meestal op in de uren volgend op de toediening, maar in een aantal gevallen treden ze op met een vertraging (d.w.z. meestal binnen enkele dagen). Deze reacties kunnen voor de eerste keer optreden na een langdurige behandeling. Patiënten met reeds aanwezige worminfecties moeten worden behandeld voordat met de therapie gestart wordt. Als patiënten geïnfecteerd raken tijdens de behandeling met Nucala en niet reageren op een behandeling tegen wormen, dient het tijdelijk stopzetten van de therapie overwogen te worden. **Interacties:** Cytochroom-P450 enzymen, effluxpompen

en eiwitbindingsmechanismen zijn niet betrokken bij de klaring van mepolizumab. Er is aangetoond dat verhoogde spiegels pro-inflammatoire cytokinen (bijv. IL-6), via interactie met hun bijbehorende receptoren op hepatocyten, de vorming van CYP450-enzymen en geneesmiddeltransporteiwitten onderdrukken. De verhoging van systemische pro-inflammatoire markers bij ernstig astma is echter minimaal en er is geen bewijs van expressie van IL-5-receptor-alfa op hepatocyten. Daarom wordt verondersteld dat de kans op geneesmiddeleninteracties met mepolizumab gering is. **Zwangerschap:** Uit voorzorg heeft het de voorkeur om het gebruik van Nucala te vermijden tijdens de zwangerschap. Toediening aan zwangere vrouwen dient alleen overwogen te worden als het verwachte voordeel voor de moeder groter is dan elk mogelijk risico voor de foetus. **Bijwerkingen:** Zeer vaak: hoofdpijn; Vaak: onderste luchtweginfectie, urineweginfectie, faryngitis, overgevoelighedsreacties (systemisch allergisch), neusverstopping, pijn in bovenbuik, eczeem, rugpijn, reacties in verband met de toediening (systemisch niet-allergisch), lokale reacties op de injectieplaats, pyrexie, zelden: anafylaxie. **Verpakking:** 1 injectieflacon. **Aflevering:** U.R. Voor medische vragen of bijwerkingen over dit product belt u met het Medical Customer Support Center, tel. (030) 6938123. Voor de volledige productinformatie zie de geregistreerde SmPC (27 oktober 2016) op www.zorgverlener.gsk.nl. GlaxoSmithKline BV, Huis ter Heideweg 62, 3705 LZ Zeist.

Verkorte Productinformatie (december 2016)
Prod. dec16, ZINC code NL/NLA/0105/16

1. Nucala SmPC, okt 2016
2. Ortega H et al. N Engl J Med 2014; 371:1198–1207
3. Bel E et al. N Engl J Med 2014; 371:1189–1197.

Nucala®
mepolizumab

SAMEN MAKEN WE LONGZORG BETER

Verkorte Productinformatie Ultibro® Breezhaler™ 85 microgram/43 microgram inhalatiepoeder in harde capsules.▼

Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. **Samenstelling** Elke capsule bevat 143 µg indacaterolmaleaat, gelijk aan 110 µg indacaterol en 63 µg glycopyrroniumbromide, gelijk aan 50 µg glycopyrronium. Elke afgeleverde dosis bevat 110 µg indacaterolmaleaat, gelijk aan 85 µg indacaterol en 54 µg glycopyrroniumbromide, gelijk aan 43 µg glycopyrronium. Bevat lactose. **Indicatie** Als onderhoudstherapie voor bronchodilatatie om symptomen te verlichten bij volwassen patiënten met chronisch obstructieve longziekte (COPD). **Farmacotherapeutische groep** Geneesmiddelen voor obstructieve luchtwegaandoeningen, adrenergica in combinatie met anticholinergica. **Contra-indicaties** Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de hulpstoffen. **Waarschuwingen** Ultibro Breezhaler mag niet gelijktijdig gebruikt worden met andere langwerkende bèta-adrenerge agonisten of langwerkende muscarine antagonisten. Het mag niet worden gebruikt voor astma en is niet voor acuut gebruik (als noodmedicatie). Bij verschijnselen van allergische reacties moet behandeling onmiddellijk worden gestaakt. Net als met andere inhalatietherapieën kan toediening van Ultibro Breezhaler leiden tot paradoxale bronchospasmen die levensbedreigend kunnen zijn. Als deze optreden moet het gebruik van Ultibro Breezhaler onmiddellijk worden gestaakt. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met nauwe kamerhoekglaucoom. Patiënten moeten hierover geïnformeerd worden en bij klachten hiervan stoppen met het gebruik van Ultibro Breezhaler. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met urineretentie. Bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (geschatte GFR lager dan 30 ml/min/1,73 m²), met inbegrip van patiënten met terminale nierziekte die dialyse vereist, mag Ultibro Breezhaler alleen worden gebruikt als de verwachte voordelen opwegen tegen het mogelijke risico. Die patiënten moeten nauwgezet gecontroleerd worden op potentiële bijwerkingen. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen (coronaire vaatziekte, acuut myocardinfarct, hartaritmieën, hypertensie), bij bekende of vermoede verlenging van het QT-interval, bij gebruik van geneesmiddelen die het QT-interval beïnvloeden, bij instabiele ischemische hartziekte, falen van het linker ventrikel, voorgeschiedenis van myocardinfarct en aritmie. Als cardiovasculaire effecten optreden kan het nodig zijn behandeling stop te zetten. Bèta-2-adrenerge agonisten kunnen hypokaliëmie veroorzaken, meestal voorbijgaand van aard; bij patiënten met ernstige COPD kan dit worden versterkt door hypoxie en co-medicatie die gevoeligheid voor hartaritmie kan verhogen. De plasmaplasmaconcentratie moet vaker gecontroleerd worden bij patiënten met diabetes. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met convulsieve aandoeningen of thyrotoxicose, of bij hen die ongewoon gevoelig reageren op bèta-2-adrenerge agonisten. Indacaterol kan de bevelling remmen door een relaxerend effect op glad spierweefsel van de baarmoeder. **Bijwerkingen** Zeer vaak bovenste luchtweginfectie, sinusitis, nitis, overgevoeligheid, hyperglykemie en diabetes mellitus, duizeligheid, hoofdpijn, hoest, orofaryngeale pijn, dyspepsie, tandcaries, blaasobstructie en urineretentie, pyrexie, thoracale pijn. **Soms** angio-oedeem, slapeloosheid, glaucoom, ischemische hartziekte, atriumfibrillatie, tachycardie, palpaties, paradoxale bronchospasmen, dystonie, bloedneus, gastro-enteritis, droge mond, jeuk/uitslag, skeletspierpijn, spierspasme, myalgie, pijn in extremiteiten, oedeem perifeer, vermoeidheid. **Afleverstatus UR Verpakking en prijs** Zie Z-index. **Vergoeding** Volledig vergoed. **Registratiehouder** Novartis Europharm Limited **Lokale vertegenwoordiger** Novartis Pharma B.V., Raapopseweg 1, 6824 DP Arnhem **Meer informatie** Voor meer informatie kunt u bellen met 026-3782111. De volledige productinformatie kunt u raadplegen via www.novartis.nl. **Datering verkorte productinformatie** november 2016.

Referenties:
1. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available from: <http://goldcopd.org>.
2. Wedzicha et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. N Engl J Med. 2016 Jun 9; 374(23):2222-34.
3. Ultibro® Breezhaler® (SmPC), zie www.novartis.nl voor de meest recente versie.

ultibro®
breezhaler
indacaterol/glycopyrronium inhalatiepoeder

1dd



MEDIDACT

ISSN 2452-2279
Maart 2017, vol. 8 – nr. 4

Wetenschappelijke adviesraad
Dr. H.J. Bogaard, longarts, VUmc Amsterdam,
Mw. prof. dr. Z. Diamant, longarts, Lund University
en UMCG, dr. H.F.M. van der Heijden, longarts,
Radboudumc, Mw. S. Tarasevych, longarts, Zaans
Medisch Centrum

Aan dit nummer werkten mee
Drs. D. Dresden, dr. F.M.E. Franssen, drs. R. Hoekstra,
dr. T.T.J.P. Kockelkorn, dr. J. Kuiper, dr. C. Nieuwhof,
dr. M.J. Overbeek, drs. N. Querido, drs. F. van Wijck

Redactie
Van Zuiden Communications
Redactie Medidact Longziekten
Mw. K.H. de Beer
Postbus 2122
2400 CC Alphen aan den Rijn
0172-476191
longziekten@medidact.com

Uitgever en advertenties
Van Zuiden Communications
Donald Mackay
0172-476191
Mackay@medidact.com

Abonnementen
Voor Nederland en België aanmelden
via de uitgever: € 110,- per jaar, ex 6% BTW

Adreswijzigingen
Tel. 035-6955355
nl.onekey@nl.imshealth.com

Opmaak
HGPDESIGN

Drukwerk
Mediacenter Rotterdam

Medidact Longziekten is een multimediaal concept dat de specialist en andere geïnteresseerden middels vak- en congresnieuws snel op de hoogte brengt van belangrijke ontwikkelingen op het vakgebied. Medidact Longziekten verschijnt vier maal per jaar en wordt kosteloos toegezonden aan (kinder) longartsen, allergologen en ziekenhuisapothekers.

Disclaimer
Medidact Longziekten bestaat grotendeels uit bijdragen van wetenschapsjournalisten. Noch de redactie, noch de wetenschappelijke adviesraad, noch de uitgever van Medidact Longziekten kan aansprakelijk worden gesteld voor de meningen en beweringen in deze uitgave. Voor de meningen en beweringen die deel uitmaken van gesigneerde artikelen zijn alleen de vermelde auteurs en commentatoren verantwoordelijk. In (artikelen op basis van) vraaggesprekken is de geïnterviewde verantwoordelijk voor zijn uitingen. De verantwoordelijkheid voor de inhoud van de advertenties en de mededelingen met een commercieel karakter ligt bij de adverteerder. Interviews of artikelen binnen rubrieken als korte berichten, congresnieuws en referaten kunnen tot stand komen met een educational grant van een farmaceutisch bedrijf. Indien dit het geval is, wordt het expliciet vermeld. Artsen die informatie uit de artikelen in de praktijk brengen, worden geacht vooraf de juistheid ervan te hebben gecontroleerd. De aansprakelijkheid voor medische handelingen die voortkomen uit de toepassing van correcte of foutieve informatie berust geheel bij de arts die deze handeling verricht.

Transparantie
Om transparantie te bieden in eventueel conflicterende belangen verwijzen wij naar www.transparantieregister.nl

Copyright
©2017, Van Zuiden Communications
Overname van tekst of foto's uit Medidact Longziekten of gedeelten daarvan, is niet toegestaan zonder voorafgaande toestemming van de uitgever.



die speciale expertise heeft. Voor moeilijke mastocytosepatiënten heb ik wel patiënten naar Rotterdam of Groningen verwezen. Voor bijenovergevoeligheid heb ik reeds overlegd met de allergogenpraktijk in Tilburg. Bij moeilijke patiëntenproblemen ben ik laagdrempelig met het aanraden van een second opinion. De vergoeding hiervoor is doorgaans geen probleem. Alleen als ik patiënten met uitzonderlijke contactovergevoeligheid naar Leuven stuur, moet ik wel aan de zorgverzekeraar verantwoorden waarom ik dat doe. Maar dat vind ik een terechte vraag, we moeten de kosten in de hand houden. Tegelijkertijd moeten we als behandelaars onze grenzen kennen. Neem mensen met ernstige anafylactische klachten na bijvoorbeeld het eten van vis of pinda's. Immunotherapie is voor hen een interessante behandeloptie, maar voorlopig enkel nog in een onderzoeksetting, want 10-20% ervaart ernstige bijwerkingen

De rol van de huisarts

Welke rol kan de huisarts spelen? "Als deze de behandelrichtlijnen – die er bijvoorbeeld zijn voor hooikoorts en voedselallergie – goed volgt, kan die veel patiënten adequaat helpen", zegt Nieuwhof. "Voor SLIT bijvoorbeeld bestaat een mooie plaats in de huisartspraktijk, al zijn er wel adders onder het gras. Een huisarts die handelt op basis van de standaard van het Nederlands Huisartsen Genootschap doet geen diagnostiek. De vraag of de behandeling met SLIT voor een langere periode moet

worden ingezet, vraagt echter wel om een zorgvuldige vaststelling van specifieke allergie. Daarop moet de huisarts wel bedacht zijn. En als hij dat is, is er geen probleem, want voor die vaststelling volstaat een simpele bloedtest." Als het om SCIT gaat is de terughoudendheid

“Ik zie een goede samenwerking in veelal multidisciplinaire overlegvormen, patiëntbesprekingen en opleidingen en ook de relatie met de longartsen is goed”

van Nieuwhof wat groter. "De huisarts is goed in staat om subcutane immunotherapie uit te voeren als hij zich er gemakkelijk bij voelt en als hij noodmedicatie bij de hand heeft", legt ze uit. "Ik ken genoeg ziekenhuizen die hun patiënten hiervoor doorsturen naar de huisarts en ze dan zelf eens per jaar ter controle zien. Maar niet iedere huisarts is even gemotiveerd om het uit te voeren en daarin lijken grote regionale verschillen te zitten. Ik vraag patiënten daarom altijd te overleggen met hun huisarts, om helder te krijgen of die het wel wil."

Beschikbaarheid SCIT en SLIT punt van aandacht

De beschikbaarheid van SLIT en SCIT is wel een punt van aandacht. Nieuwhof: "Ik zou graag zien dat fabrikanten voor verschillende allergieën producten ontwikkelen. Voor grasallergie hebben we twee goede

SLIT-preparaten en voor huisstofmijt hebben we er één, maar die wordt vooralsnog niet vergoed. Als die vergoeding er wel komt, betekent dit voor de patiënt dat die een behandeloptie heeft voor een lange tijd, waarvoor hij niet naar het ziekenhuis hoeft.

Voor bomenallergie bestaat nog geen SLIT, terwijl deze allergie wel veel voorkomt. Voor SCIT waren in het verleden meer preparaten beschikbaar dan nu nog het geval is, en dat heeft weer te maken met de door Europa opgelegde verplichting tot het aantonen van de effectiviteit. Voor honden en hommels is dit nooit voldoende onderzocht, met als gevolg dat de SCIT-preparaten hiervoor nu niet meer verkrijgbaar zijn. Hier ervaren we dus een beperking in de behandelopties die we patiënten kunnen bieden."

Op de vraag of immunotherapie zin heeft bij multisensitized personen zegt Nieuwhof: "Als iemand gevoelig is voor gras en kat, heeft het weinig zin om gras te behandelen terwijl de kat nog in het huis van de patiënt rondloopt en klachten kan veroorzaken. Verder moet je rekening houden met het feit dat de 'succes rate' lager wordt naarmate iemand meer

allergieën heeft. De regel is: niet meer dan 3 allergieën tegelijk behandelen. En hierbij afgaan op de ernst van de klachten. Behandel de klacht waarvan de patiënt het meest last heeft en waarvan je de kans op resultaat het meest reëel acht. Hou dus ook rekening met versturende factoren. Is iemand overgevoelig voor gras en weegbree, dan kun je gras wel behandelen, maar kan de patiënt in het seizoen toch klachten blijven houden omdat weegbree niet te behandelen is. De behandeling moet verder zo goed mogelijk op de individuele patiënt toegesneden zijn, want bij 100 patiënten zie je 100 verschillende sensibilisatiepatronen. Laboratoriumgegevens of huidtestgegevens zijn dus zinvol, maar de kern ligt in de interpretatie ervan."

En immunotherapie bij astma? "Er is een studie die erop wijst dat SLIT voor huisstofmijt bij astma veilig en effectief is", zegt Nieuwhof, "maar meerdere studies op grotere schaal zijn nodig om hierover meer duidelijkheid te krijgen. Hierbij gaat het vooral om onderzoek om de veiligheid en efficiëntie aan te tonen. Gelukkig zitten dergelijke studies ook in de pijplijn. Ook verwacht ik binnenkort de resultaten van onderzoek naar toepassing van recombinante immunotherapie om allergie voor fruit te behandelen. De waarde van SCIT en SLIT voor behandeling van voedingsallergieën moet nog beter worden gedocumenteerd."

Drs. F. van Wijck, wetenschapsjournalist

Muren en lijnen maken plaats voor shared care en netwerken

Een sterke relatie tussen periferie en academie is noodzakelijk voor het leveren van kwalitatief hoogwaardige patiëntenzorg. Overall in het land ontstaan dan ook nieuwe samenwerkingsmodellen waarin 'best of both worlds' worden gecombineerd. Twee collega's uit perifere centra delen hun ervaringen.

Leiden, Rotterdam, Amsterdam: de netwerken van de afdeling Longgeneeskunde van het Medisch Centrum Haaglanden overstijgen de regio Den Haag ruimschoots. "In ons STZ-ziekenhuis zijn er diverse samenwerkingen per aandachtsgebied", vertelt longarts dr. M.J. (Marieke) Overbeek. "Soms is dat regionaal, zoals voor longinfecties waarbij we met het Erasmus MC optrekken, maar dat hoeft niet. Zo houden we voor interstitiële longziekten (ILD) wekelijks een multidisciplinair overleg (mdo) met het LUMC en het Groene

Over en weer

Deze visie op samenwerken sluit goed aan op de tendens van het concentreren en spreiden van zorg. Overbeek: "In de netwerken die we opzetten, is het ons doel de zorg rondom de patiënt te organiseren. Het uitgangspunt daarbij is: dichtbij waar het kan, ver weg waar het moet. Het voordeel van deze werkwijze is dat de patiënt over het algemeen bij ons kan blijven, met het expertisecentrum op de achtergrond. Als diagnostiek of behandeling bij ons niet mogelijk is, verwijzen we. Dit alles

mogelijk. "De afdeling Longgeneeskunde van het Haaglanden participeert bijvoorbeeld in een multicenterstudie van het VUmc om pulmonale hypertensie (PH) in de periferie te bestuderen en in een studie van het Erasmus MC naar prednisongebruik bij patiënten met sarcoïdose van de longen."

Onderzoek en scholing

Voor het bouwen en onderhouden van een goede relatie met de academie ligt de

behoefte van Overbeek in de eerste plaats in laagdrempelig contact, advies en verwijsmogelijkheden, maar minstens zo belangrijk vindt zij scholing. "Natuurlijk vindt al veel na- en bijscholing plaats via de werkgroepen van de NVALT, de expertisecentra en presentaties op congressen. Ze geeft een voorbeeld: "Afgelopen december hebben we in het VUmc een symposium bijgewoond met alle centra die deelnemen aan het hiervoor genoemde PH-onderzoek. Daarin werden we

“Wij verwijzen complexe casuïstiek naar de academie terwijl academische centra patiënten weer naar ons terugverwijzen als dat kan”

Hart Ziekenhuis en voor heel complexe ILD-casuïstiek overleggen we via een videoconferentie met het expertisecentrum interstitiële longziekten van het St. Antoniusziekenhuis in Nieuwegein. Voor oncologie houden we dan weer videoconferenties met het Groene Hart Ziekenhuis en het VUmc, waarin we gezamenlijk patiënten bespreken. We kijken dus per gebied waar de expertise zich bevindt, al zijn de overleglijnen niet in beton gebeiteld en zijn verbanden vaak historisch ontstaan. Zo ben ik in het VUmc opgeleid en ben ik als longarts werkzaam geweest in het ILD-expertisecentrum in Nieuwegein."

past ook goed bij het principe van zinnige en zuinige zorg." Verwijzen gebeurt overigens over en weer. "Wij verwijzen complexe casuïstiek naar de academie – het is hun taak om wetenschap te beoefenen – terwijl academische centra patiënten weer naar ons terugverwijzen als dat kan. Sommige zaken, zoals een behandeling met infliximab voor sarcoïdose, kunnen we in de regio namelijk prima zelf. En we behandelen patiënten soms ook in 'shared care' verband. Dat gaat altijd in goed overleg, ook met de patiënt." Binnen deze samenwerkingsverbanden is ook gezamenlijk onderzoek



Dr. M.J. Overbeek, longarts, Medisch Centrum Haaglanden, Den Haag

op de hoogte gehouden van de resultaten, konden we casuïstiek bespreken en met elkaar sparren over nieuwe studiewegen. Zo houd je je kennis op niveau en houd je elkaar scherp. Dat draagt enerzijds bij aan betere diagnosestelling en behandeling in je eigen praktijk of in het multidisciplinaire overleg. Anderzijds weet je als je kennis up-to-date is, óók beter wanneer het beter is om te verwijzen. Het effect van die academische kennisondersteuning betaalt zich dus dubbel terug.”

Friese samenwerking

De academie en de periferie hebben elkaar nodig. Dat werkt twee kanten op, is de ervaring van R. (Romke) Hoekstra, longarts in het Antonius Ziekenhuis in Sneek. “Recent had ik een nascholing in het UMCG waarin werd verteld dat de overlevingscijfers na een longtransplantatie steeds beter worden al naar gelang therapieën verbeteren. Dat leidt echter ook tot uitpuilende wachtkamers in de academie. Die patiënten worden nu steeds vaker terugverwezen naar de periferie. Dat is beter voor de academische praktijk die zich kan focussen op complexe casuïstiek en onderzoek, maar ook voor de patiënt die niet telkens

meer naar Groningen hoeft voor een behandeling of controle die ook dichtbij huis kan.” Een belangrijke vraag bij deze benadering is wat er mogelijk is in de periferie. Niet alles, maar wel steeds meer, vertelt Hoekstra: “De algemeen longarts sterft langzaam maar zeker uit; binnen de longgeneeskunde ontwikkelt tegenwoordig iedere specialist een aandachtsgebied. Het hangt er dus vooral vanaf welke aandachtsgebieden de longartsen in het perifere ziekenhuis hebben ontwikkeld. In Friesland hebben we daarom al jaren een regionale maatschap met 18 longartsen. Zo kunnen we de aandacht verdelen. Met de 4 ziekenhuizen in Leeuwarden, Sneek, Drachten en Heerenveen bedienen we een gebied van 750.000 inwoners in Friesland, met uitlopers naar de Noordoostpolder, Urk en de kop van Noord-Holland.”

Trechterfunctie

Net als Overbeek hamert Hoekstra erop hoe belangrijk het is de kennis in de periferie hoog te houden door kennisoverdracht vanuit de academie. Hoekstra: “We kunnen niet alles wat de academie doet, maar we kunnen wel betrokken longartsen zijn met



R. Hoekstra, longarts, Antonius Ziekenhuis, Sneek

een aandachtsgebied in oncologie, interstiële longziekten of pulmonale hypertensie,

en regionaal het leeuwendeel van de controles en behandelingen doen.”

Op elk aandachtsgebied heeft de Friese regio-maatschap shared care-modellen in ontwikkeling. Hoekstra: “Zo organiseren een collega uit Leeuwarden en ik elke twee weken een regionaal multidisciplinair overleg voor interstiële longziekten met onder meer de longartsen, radiologen en pathologen. Vooraf vragen we of collega’s uit de maatschap de gegevens van hun patiënten insturen. Zo fungeren we als trechter: we kijken eerst samen wat we zelf kunnen, en verwijzen pas dan naar het Martini Ziekenhuis in Groningen, dat als satelliet is verbonden aan het ILD-expertisecentrum. Bij pulmonale hypertensie hebben we een soortgelijke samenwerking: de diagnose en de initiële behandeling daarvan gebeuren in de academie, wij doen de follow-up. Op deze manier voorkomen we dat (oudere) mensen ver moeten reizen en dat ze niet verstoken raken van goede zorg.”

Shared care is nog een relatief nieuw begrip. “Dit soort samenwerkingen is ‘work in progress’”, merkt Hoekstra op. “Het begint met vertrouwen in elkaar hebben en het opbouwen van een ons-kent-ons-gevoel. De samenwerking voor pulmonale hypertensie is bijvoorbeeld historisch zo gegroeid omdat ik deels ben opgeleid in het VUmc. Elkaar persoonlijk kennen zorgt ervoor dat je elkaar ook gemakkelijker weet te vinden voor het delen en overdragen van kennis. Op het gebied van kunde, maar bijvoorbeeld ook op het gebied van onderzoek: als je weet welke studies er lopen, kun je ook meedoen aan inclusies. Zo doen wij, net als het Haaglanden, mee aan het VUmc-onderzoek naar pulmonale hypertensie in de periferie.”

De volgende stap is het formaliseren van de nieuwe samenwerkingsmodellen. “Zorgverzekeraars zijn enthousiast over alle nieuwe initiatieven die ontstaan, maar tegelijkertijd willen ze niet ‘dubbel’ betalen: is er een dot geopend in het academische ziekenhuis, dan mag een tweede behandelcentrum geen eigen dot openen. Dat moet veranderen en ik hoop dat de NVALT en de Federatie Medisch Specialisten daarin iets kunnen betekenen. Een gedegen landelijk netwerk van academische centra met sterke ‘tentakels’ in de periferie is tenslotte wel de toekomst.”

Drs. N. Querido, wetenschapsjournalist

NUCALA

Nucala wordt eens per 4 weken gegeven als¹:

- vaste dosis van 100 mg, onafhankelijk van het gewicht
- subcutane injectie in de bovenarm, bovenbeen of buik

Voor meer informatie ga naar www.nucala.nl

Zie voor referenties en een volledig overzicht van bijwerkingen de VPI elders in dit blad.

GERICHTE AANVULLENDE ANTI IL-5 BEHANDELING VOOR UW VOLWASSEN PATIËNTEN MET ERNSTIG REFRACTAIR EOSINOFIEL ASTMA¹

Nucala toegevoegd aan hoge dosis ICS en aanvullende onderhoudsbehandeling(en):

- vermindert het aantal **exacerbaties**²
- verbetert de **QoL** gemeten met SGRQ²
- verbetert de **FEV₁** (pre-bronchodilator)²
- vergroot de kans op het verminderen van de **dagelijkse dosis** systemische corticosteroïden met behoud van symptoom controle ten opzichte van placebo³

De meest voorkomende bijwerkingen zijn hoofdpijn en rugpijn. Product-gerelateerde bijwerkingen zijn lokale reactie op de injectieplaats (vaak) en anafylaxie (zelden).¹

Nucala®
mepolizumab

GERICHTE ANTI-IL-5 BEHANDELING

Prod. jan 2017 NL/NLA/0010/17

Achtste editie van classificatie is dé wereldwijde standaard

Classificatie op basis van het ziektestadium biedt een gemeenschappelijke nomenclatuur over de anatomische uitbreiding van een tumor. Zodoende is het mogelijk om te communiceren over individuele patiënten en patiëntengroepen in klinische studies. Onlangs verscheen in *Chest* de achtste editie van de Lung Cancer Stage Classification, die met ingang van 1 januari 2017 de wereldwijde standaard vormt.

De classificatie van het tumorstadium vormt een hoeksteen bij de zorg voor patiënten met kanker. Door technologische en diagnostische verbeteringen moet de nomenclatuur mee-evolueren. Naast deze vooruitgang is er behoefte aan stabiliteit en consistentie. Daarom vinden formele periodieke herzieningen van de classificatiesystemen plaats. De Union Internationale Contre le Cancer (UICC) en American Joint Committee on Cancer (AJCC) zijn de officiële instanties die de classificatie bepalen, periodiek herzien en verfijnen. Deze organisaties werken samen om wereldwijd een consistent systeem te verkrijgen. De recente herziening van de AJCC/UICC-classificatie is gebaseerd op een grote internationale databank, een uitgebreide analyse en interne validatie en meerdere evaluaties naar de generaliseerbaarheid van

het classificatiesysteem. In deze classificatie is de T-component onderverdeeld op basis van de grootte van de primaire tumor in stappen van 1 cm en de mate van invasie in aangrenzende structuren. De N-component wordt bepaald op grond van de lokalisatie van betrokken lymfeklieren. De M-component is onderverdeeld in intrathoracale uitbreiding en aanwezigheid van een enkele extrathoracale metastase of meerdere metastasen. Deze parameters zijn samengevoegd tot enkele groepen. Praktiserende artsen moeten vertrouwd zijn met dit herziene classificatiesysteem voor de stadiëring bij de behandeling van longkankerpatiënten.

Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest*. 2017;151:193-203.

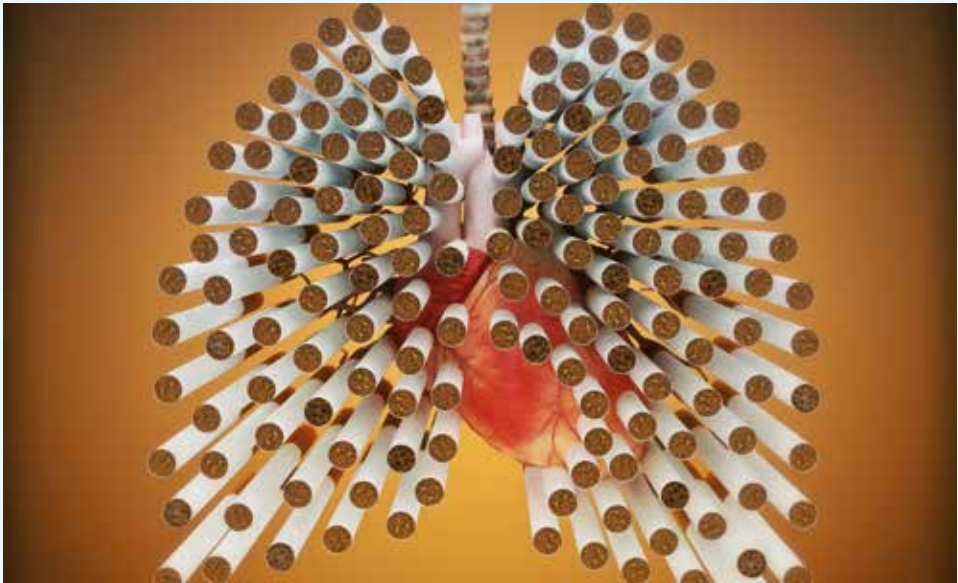
Vrouwelijke rokers krijgen vaker een luchtwegobstructie dan mannen

Bij eenzelfde blootstelling aan sigarettenrook hebben vrouwen een groter risico op een luchtwegobstructie dan mannen. Deze bevinding vormt mogelijk een gedeeltelijke verklaring voor het steeds kleiner wordende sekseverschil in de prevalentie van COPD, vooral in landen waar het rookgedrag vergelijkbaar is geworden tussen vrouwen en mannen.

De prevalentie van COPD neemt sneller toe bij vrouwen dan bij mannen. In dit onderzoek werd bij 149.075 vrouwen en 100.252 mannen die deelnamen aan de UK Biobank, het verband tussen rookstatus en spirometrische uitkomsten vastgesteld. Dat verband was sterker bij vrouwen ($OR_{ex} = 1,44$; $OR_{current} = 3,45$) dan bij mannen ($OR_{ex} = 1,25$; $OR_{current} = 3,06$; odds ratio's voor voormatige en huidige rokers; $P\text{-interaction} = 5,6 \times 10^{-4}$). Zowel bij mannen als bij vrouwen werd geen lineair verband gevonden tussen de mate van luchtwegobstructie enerzijds en het aantal dagelijks gerookte sigaretten, rookperiode en pakjaren anderzijds. Het toegenomen risico bij een lagere blootstelling was groter bij vrouwen dan bij mannen. Bij eenzelfde blootstelling waren de sekseverschillen

aanwezig bij zowel voormalige als huidige rokers wat betreft het aantal gerookte sigaretten per dag ($P\text{-interaction}_{ex} = 6,0 \times 10^{-8}$; $P\text{-interaction}_{current} = 1,1 \times 10^{-5}$), rookperiode ($P\text{-interaction}_{ex} = 7,9 \times 10^{-4}$; $P\text{-interaction}_{current} = 0,004$) en pakjaren ($P\text{-interaction}_{ex} = 6,6 \times 10^{-18}$; $P\text{-interaction}_{current} = 1,3 \times 10^{-6}$). Over het algemeen hadden degenen die vóór hun 18e levensjaar begonnen met roken, meer kans op een luchtwegobstructie, hoewel daarbij geen duidelijk sekseverschil werd gevonden. Bij een vergelijkbaar tijdsbeloop sinds het stoppen leek de risicoreductie bij vrouwen minder groot dan bij mannen.

Amaral AF, Strachan DP, Burney PG, Jarvis DL. Female smokers are at greater risk of airflow obstruction than male smokers: UK Biobank. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Jan 11. [Epub ahead of print]



Bewegen is zinvol voor obese volwassenen met astma

Om bij obese astmapatiënten de ziekte onder controle te krijgen, is het nuttig om lichamelijke oefeningen toe te voegen aan het gewichtsverliesprogramma. Dat is gevonden in een gerandomiseerde gecontroleerde trial die onlangs verscheen in *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*.



Bij obese patiënten met astma is het lastig om de ziekte onder controle te krijgen. Voor het bereiken van gewichtsverlies en het verbeteren van de astmacontrole wordt bariatrische chirurgie aanbevolen. Er is echter weinig onderzoek gedaan naar de voordelen van niet-chirurgische interventies. Dit onderzoek evalueerde het effect van training in een gewichtsverliesprogramma op de astmacontrole, kwaliteit van leven, inflammatoire biomarkers en longfunctie. Totaal 55 obese astmapatiënten kregen willekeurig een afslankprogramma plus inspanning (WL+E-groep, $n = 28$) of een gewichtsverliesprogramma plus sham (WL+S-groep, $n = 27$), waarbij het afslankprogramma bestond uit een caloriearm dieet en psychologische behandelingen. De WL+E-groep kreeg aerobe en spiertraining met een weerstand, terwijl de WL+S-groep ademhalings- en rek-oefeningen kreeg. De primaire uitkomstmaat was een klinische verbetering van de astmacontrole gedurende 3 maanden. Secundaire

uitkomsten waren kwaliteit van leven, longfunctie, lichaamssamenstelling, aerobe capaciteit, spierkracht en spiegels van inflammatoire en anti-inflammatoire biomarkers. Na 3 maanden werden 51 patiënten onderzocht. In vergelijking met de WL+S-groep hadden de patiënten in de WL+E-groep betere scores voor de astmacontrole (mediaan $-0,7$ vs. $-0,3$; $p = 0,01$), een groter gewichtsverlies (gemiddelde $-6,8\%$ vs. $-3,1\%$; $p < 0,001$) en grotere aerobe capaciteit (mediaan $3,0$ vs. $0,9$ ml $O_2 \times kg^{-1} \times min^{-1}$; $p < 0,001$). Deze verbeteringen in de WL+E-groep gingen gepaard met een verbetering van de longfunctie, ontstekingsremmende biomarkers en vitamine D-spiegel en met een afname van de respiratoire en systemische ontstekingsactiviteit.

Freitas PD, Ferreira PG, Silva AG, et al. The Role of Exercise in a Weight-Loss Program on Clinical Control in Obese Adults with Asthma. A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:32-42.

Omalizumab verbetert astmacontrole bij overlapsyndroom

Omalizumab leidt tot een verbeterde astmacontrole en kwaliteit van leven bij patiënten met het overlapsyndroom van ernstige allergisch astma en COPD (ACOS). Dat is gevonden in een analyse van gegevens uit de Australian Xolair Registry, die onlangs verscheen in *Chest*.

Patiënten met ACOS hebben te kampen met een verslechterde gezondheid en ernstige exacerbaties. Voor deze patiëntencategorie zijn effectieve behandelingsopties gewenst. Omalizumab (anti-IgE) is een effectieve behandeling van patiënten met ernstig persistent astma. Er zijn echter weinig gegevens beschikbaar over de effectiviteit bij patiënten met ACOS. In dit onderzoek werden gegevens uit de Australian Xolair Registry gebruikt om de behandelrespons bij patiënten met ACOS en bij patiënten met alleen ernstige astma te vergelijken. De deelnemers werden bij aanvang en na een 6 maanden durende behandeling met omalizumab beoordeeld. Daarbij werd gebruikgemaakt van verschillende definities van ACOS. Tevens werden vergelijkingen gemaakt op basis van de longfunctie bij aanvang en van deelnemers met een FEV_1

$< 80\%$ vs. $> 80\%$ van voorspeld na gebruik van een luchtwegverwijder. Bij degenen met een $FEV_1 < 80\%$ werd de analyse verder gestratificeerd op basis van het rookgedrag. Behandeling met omalizumab leidde in alle onderzochte groepen tot een aanzienlijk verbeterde astmacontrole en kwaliteit van leven, zoals vastgesteld met de Asthma Control Questionnaire (ACQ) en Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ). Omalizumab ging echter niet gepaard met een verbeterde longfunctie (FEV_1 , FVC of FEV_1/FVC -ratio). Deze realworld-bevindingen wijzen erop dat omalizumab bruikbaar is bij de behandeling van patiënten met ACOS.

Maltby S, Gibson PG, Powell H, McDonald VM. Omalizumab Treatment Response in a Population With Severe Allergic Asthma and Overlapping COPD. *Chest*. 2017;151:78-89.

Pirfenidon vermindert het overlijdensrisico bij IPF

Een gepoolde analyse en meta-analyse van de klinische studies naar idiopathische pulmonale fibrose (IPF) toonde dat pirfenidon leidde tot een verminderd overlijdensrisico in vergelijking met placebo. De uitkomsten verschenen begin dit jaar in *The Lancet Respiratory Medicine*.

In klinische studies naar IPF is de 'all-cause' mortaliteit laag. Omdat prospectieve studies naar het overlijdensrisico logistiek uitdagend zijn, zijn gepoolde analyses of meta-analyses gerechtvaardigd. In deze gepoolde analyse zijn van 3 wereldwijde gerandomiseerde fase III-trials naar pirfenidon versus placebo (CAPACITY 004 en 006 met een studieduur van 72-120 weken en ASCEND 016 met een duur van 52 weken) de mortaliteitscijfers in week 52, 72 en 120 geïnventariseerd. Daarnaast is op basis van deze gegevens en de data van 2 Shionogi-studies uit Japan (studieduur van 36-52 weken) een meta-analyse uitgevoerd. In de samengevoegde populatie was in week 52 het relatieve overlijdensrisico in de pirfenidon-groep significant lager dan in de placebogroep. Dat gold voor zowel algehele mortaliteit (hazard ratio 0,52; $p = 0,0107$),

behandelinggerelateerde mortaliteit (HR 0,45; $p = 0,0094$), IPF-gerelateerde mortaliteit (HR 0,35; $p = 0,0029$) als IPF-therapiegerelateerde mortaliteit (HR 0,32; $p = 0,0061$). In overeenstemming met de gepoolde analyse toonde de meta-analyses een klinisch relevant en significant lager risico op all-cause mortaliteit in week 52 in de pirfenidon- in vergelijking met de placebogroep. Bij een studieduur van meer dan 120 weken waren er significante verschillen ten gunste van pirfenidon ten opzichte van placebo wat betreft de behandelinggerelateerde mortaliteit ($p = 0,0420$), IPF-gerelateerde mortaliteit ($p = 0,0237$) en IPF-therapiegerelateerde mortaliteit ($p = 0,0132$).

Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, et al. Effect of pirfenidone on mortality: pooled analyses and meta-analyses of clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2017;5:33-41.



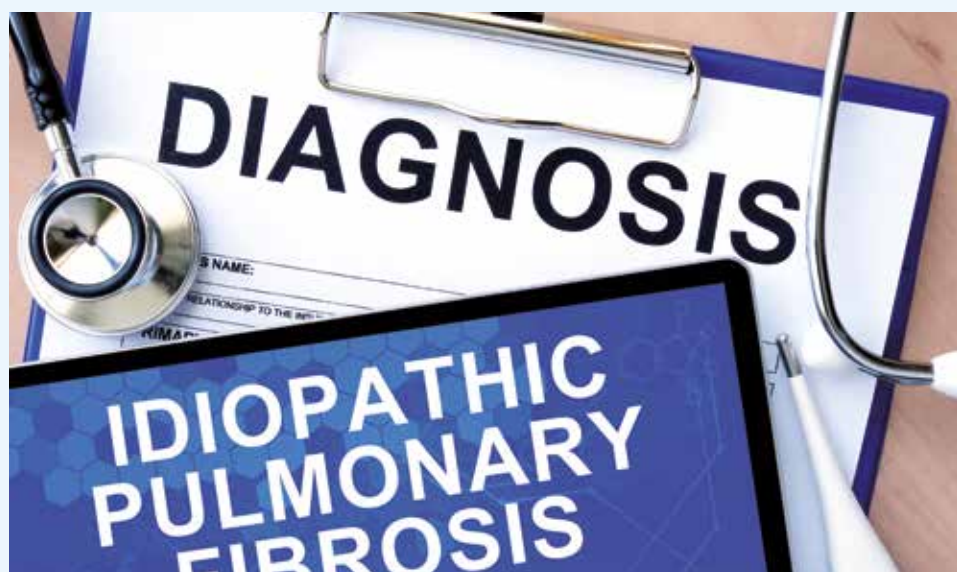
FE_{NO} is bruikbaar voor het vaststellen van astma

FE_{NO} lijkt een redelijk nauwkeurige parameter voor het stellen van de diagnose astma, zo is gevonden in een systematische review, die onlangs is gepubliceerd in *Thorax*. De algemene specificiteit was hoger dan de sensitiviteit, wat wijst op een grotere diagnostische potentie voor het aantonen dan voor het uitsluiten van de diagnose.

Meting van FE_{NO} zou een alternatief kunnen zijn voor de bronchiale provocatietest bij het stellen van de diagnose astma. In deze systematische review is de diagnostische nauwkeurigheid van de FE_{NO}-meting vergeleken met de gevestigde referentiestandaard. De sensitiviteit en specificiteit werden geschat met behulp van een bivariaat model. Er werden 26 studies met totaal 4518 deelnemers (mediaan 113 deelnemers) geïncordeerd. Het risico op bias werd laag geacht voor 6 van de 7 items in 5 studies en voor 5 items in 7 studies. De algehele sensitiviteit in de meta-analyse was 0,65 (95%-BI 0,58-0,72), de algehele specificiteit 0,82 (0,76-0,86), de diagnostische OR 9,23 (6,55-13,01) en de 'area under the curve' 0,80

(0,77-0,85). Bij metaregressieanalyses gingen hogere afkapwaarden gepaard met een grotere specificiteit, terwijl er geen verband was met de sensitiviteit. De sensitiviteit toonde een aanzienlijke variatie tussen de verschillende FE_{NO}-apparaten, terwijl dat niet het geval was voor de specificiteit. De prevalentie, leeftijd, het gebruik van bronchiale provocatietest bij > 90% van de deelnemers of als referentietest en het risico op bias hadden allemaal geen significante invloed op de diagnostische nauwkeurigheid van FE_{NO}.

Karrasch S, Linde K, Rücker G, et al. Accuracy of FENO for diagnosing asthma: a systematic review. *Thorax*. 2017;72:109-116.



Statines verbeteren de uitkomsten van IPF-patiënten

Statines hebben mogelijk een gunstig effect op de klinische uitkomsten van patiënten met idiopathische pulmonale fibrose (IPF). Echter, de gegevens daarover zijn tegenstrijdig. Een recente post-hocanalyse toonde dat statines een gunstig effect op de klinische uitkomsten kunnen hebben. Er is prospectief onderzoek nodig om deze bevindingen te valideren.

In deze post-hocanalyse werden de gegevens van de 624 patiënten die gerandomiseerd waren naar placebo in 3 gecontroleerde studies naar pirfenidon (CAPACITY 004 en 006, ASCEND), gecategoriseerd op basis van het statinegebruik bij aanvang. Gedurende een follow-upperiode van 1 jaar werden onder andere ziekteprogressie, mortaliteit en ziekenhuisopnames geanalyseerd. Daarnaast werden de composietuitkomsten van overlijden of $\geq 10\%$ absolute FVC-daling en overlijden of ≥ 50 meter afname van de 6-minuten-loopafstand (6MWD) vastgesteld. Bij aanvang gebruikte 44% ($n = 276$) een statine. De kenmerken waren vergelijkbaar tussen de groepen die wel of geen statine gebruikten met uitzondering van het feit dat statinegebruikers ouder waren en vaker hart- en vaatziekten en risicofactoren daarvoor hadden. Bij multivariate analyse, waarbij werd

gecorrigeerd voor verschillen in kenmerken bij aanvang, hadden statinegebruikers in vergelijking met niet-gebruikers een lager risico van overlijden of 6MWD-daling (hazard ratio 0,69; $p = 0,0465$), opnames voor alle oorzaken (HR 0,58; $p = 0,0289$), respiratoir gerelateerde opnames (HR 0,44; $p = 0,0063$) en IPF-gerelateerde mortaliteit (HR 0,36; $p = 0,0393$). Verder had statinegebruik een niet-significant gunstig effect op de ziekteprogressie (HR 0,75; $p = 0,1135$), mortaliteit (HR 0,54; $p = 0,1369$) en overlijden of FVC-daling (HR 0,71; $p = 0,1032$). Deze post-hocanalyse toonde dus dat statinetherapie de klinische uitkomsten van IPF-patiënten gunstig kan beïnvloeden.

Kreuter M, Bonella F, Maher TM, et al. Effect of statins on disease-related outcomes in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2017;72:148-153.

Groter interval vermindert het effect van screening

Een evaluatie van de laatste screeningsronde van de Dutch-Belgian Lung Cancer Screening trial (NELSON) toonde dat een interval van 2,5 jaar het effect van de longkankerscreening vermindert. Daarbij was het aantal intervaltumoren hoger dan bij gebruik van de eerdere 1- of 2-jaarlijkse intervallen. Bovendien waren er in de laatste screeningsronde meer gevallen van gevorderde ziekte dan in de voorgaande rondes.

In de Verenigde Staten wordt geadviseerd om jaarlijks te screenen op longkanker. De optimale screeningsstrategie is echter onbekend. NELSON is de grootste, voldoende gepowerde gerandomiseerde studie naar longkankerscreening in Europa, waarin is bepaald of screening met een 'low-dose' CT-scan 10 jaar later leidt tot $\geq 25\%$ verminderde sterfte ten gevolge van longkanker in vergelijking met het afzien van screening. De screeningsgroep ($n = 7915$) kreeg bij aanvang en na 1, 2 en 2,5 jaar een screeningsonderzoek. In deze analyse werden de uitkomsten in de laatste screeningsronde geëvalueerd. Er werden 46 kankers gedetecteerd. Tussen de derde en vierde screeningsronde waren 28 intervalkankers ontstaan. In de laatste ronde had 17,3% een stadium IIIb-/IV-kanker, terwijl dat het geval was bij 6,8% in de tweede

screeningsronde, die was verricht na 1 jaar ($p = 0,02$). Daarbij werden significant vaker plaveiselcel-, bronchoalveolaire en klein-cellige carcinomen gedetecteerd dan in de eerdere screeningsronde ($p = 0,001$). In vergelijking met een 2-jaarlijks interval toonde het 2,5-jaarlijkse interval een grotere, maar niet-significante toename van deze ziektestadia (17,3% vs. 5,2%; $p = 0,10$). Bovendien traden gedurende het 2,5-jaarlijkse interval meer intervalkankers op dan in de eerdere screeningsronden (28 vs. 5 en 28 vs. 19).

Yousaf-Khan U, van der Aalst C, de Jong PA, et al. Final screening round of the NELSON lung cancer screening trial: the effect of a 2.5-year screening interval. *Thorax*. 2017;72:48-56.

Drs. D. Dresden, arts/wetenschapsjournalist

Korte berichten

Gezondheidswinst van minder roken beperkt

Voor veel rokers lijkt het lastig of soms zelfs onmogelijk om te stoppen met roken. Minder roken lijkt daarom regelmatig een eerste stap in de goede richting. Echter blijkt in de praktijk dat structureel minderen lastig is en zelfs voor de goed gemotiveerde roker moeilijk vol te houden. Daarnaast compenseert een roker vaak door dieper te inhaleren en meer trekjes per sigaret te nemen. Hoewel het minderen mogelijk lijkt tot een daling van het voorkomen van longkanker, het blijft twijfelachtig of het een effect heeft op sterfte, hart- en vaatziekten, COPD, astma, longfunctie, postoperatieve complicaties en andere aan tabak gerelateerde aandoeningen. Het beste advies blijft daarom om in één keer te stoppen. Anderzijds schrijft Trimbos wel dat voor rokers die echt niet in één keer willen of kunnen stoppen, minderen een alternatief is.

Trimbos, 6 februari 2017

Longembolie en DVT bij astmapatiënten

In een landelijke case-controlstudie in Zweden werd het risico op een longembolie (LE) of diepveneuze trombose (DVT) onderzocht bij patiënten met astma. In totaal werden 114.366 patiënten met een LE, 76.494 patiënten met een DVT en 6854 patiënten met zowel een LE als DVT geïncludeerd. Uit de resultaten bleek dat astma werd geassocieerd met een ‘adjusted odds ratio’ voor een LE van 1,43, voor een DVT van 1,56 en gecombineerde LE en DVT van 1,60. De onderzoeker concluderen dat astmapatiënten verhoogde systemische protrombotische effecten hebben met een verhoogd risico op DVT en LE.

Zöller B et al., Eur Respir J. 2017;49:1601014.

Jaarlijkse longkankerscreening is kosteneffectief en kan veel sterfgevallen voorkomen

Door enkele honderdduizenden Nederlanders met een verhoogd risico op longkanker jaarlijks te screenen met een CT-scan, kan het aantal sterfgevallen aan longkanker met 1400 worden verminderd. Dit kan tegen redelijke kosten, volgens onderzoekers van het Erasmus MC. De onderzoekers hebben in Ontario onderzocht of een jaarlijks bevolkingsonderzoek kosteneffectief is. Dat is het geval, en Ontario heeft een kwart minder inwoners dan Nederland. Belangrijke voorwaarden om in aanmerking te komen voor screening zijn: gedurende 40 jaar gemiddeld een pakje per dag gerookt hebben, in de laatste 10 jaar gestopt zijn of nog roken en tussen de 55 en 75 jaar oud zijn. Voor Nederland zou dat voor 800.000 personen gelden. Jaarlijks screenen levert niet alleen meer gezondheidswinst op dan tweejaarlijks screenen, maar is ook kosteneffectiever. Dit heeft te maken met het agressieve beloop van longkanker en het korte tijdsbestek waarin ingrijpen mogelijk is. Jaarlijks screenen kost 30.000 euro per gewonnen levensjaar.

Erasmus MC, 8 februari 2017

Veel nieuwe ontwikkelingen op 19^{de} Nationale Longkanker Symposium

De sprekers tijdens het 19^{de} Nationale Longkanker Symposium (20 januari, Amsterdam) stonden uitgebreid stil bij de ontwikkelingen in de diagnostiek en behandeling van neuro-endocriene tumoren. Ook was er veel aandacht voor lopende en zojuist afgeronde trials en voor nieuwe behandelmogelijkheden voor longkanker en kleincellig longcarcinoom. Aan het einde van de dag werden de Vera Bonta Award en het Machiel van der Woude Stipendium uitgereikt.

Everolimus nieuwe *standard of care* voor typische en atypische gevorderde carcinoïden

Bij long-NET-patiënten met typisch carcinoïd is de vijf- en tienjaarsoverleving veel beter dan bij patiënten met atypisch carcinoïd. In beide groepen bestaat wel het risico dat de kanker terugkeert, maar als het risico hierop klein is, kan dit gevolgen hebben voor het follow-up-schema na resectie. Het ontbreekt echter aan een richtlijn die de correcte handelswijze hiervoor ondersteunt, stelde Wieneke Buikhuisen (longarts, NKI/AvL Amsterdam). In

een recente studie onder 86 patiënten die een radicale resectie ondergingen, bleken CD-44 en OTP interessante biomarkers om het risico op terugkeer van de kanker te voorspellen. Onderzoek met een groter aantal patiënten is nu nodig om te bepalen wat dit kan betekenen voor het follow-upschema. Het recente RADIANT-4-onderzoek¹ voor behandeling van geavanceerde, niet-functionele neuro-endocriene tumoren van de long en het gastro-intestinale kanaal (een gerandomiseerde dubbelblind placebo-gecontroleerde fase III-trial) laat zien dat behandeling

met everolimus wordt geassocieerd met significant betere progressievrije overleving van patiënten met progressieve long- en gastro-intestinale neuro-endocriene tumoren. Everolimus is het eerste gerichte middel dat robuuste anti-tumoractiviteit vertoont met acceptabele tolerantie over een breed spectrum van neuro-endocrine tumoren. “Hiermee is everolimus de nieuwe *standard of care* voor de behandeling van typische en atypische gevorderde carcinoïden”, concludeerde Buikhuisen.

Richtlijn biedt handvatten voor hoe te handelen bij pulmonale nodules

Voor solitaire pulmonale nodules bestaan al bruikbare richtlijnen, stelde David Baldwin (longarts, Nottingham University Hospitals), waarvan de richtlijn van de Britisch Thoracic Society (BTS) waarschijnlijk de beste is. “We

Verkorte productinformatie Eliquis 2,5 en 5 mg filmomhulde tabletten

Samenstelling: elke filmomhulde tablet bevat 2,5 mg of 5 mg apixaban. **Farmacotherapeutische categorie:** Antitrombotica, direct factor Xa inhibitors ATC-code: B01AF02. **Indicaties 2,5 mg:** Preventie van veneuze trombo-embolische voorvallen (VTE) bij volwassen patiënten die een electieve heup- of knievervangingsoperatie hebben ondergaan. **Indicaties 2,5 en 5 mg:** Preventie van beroerte en systemische embolie bij volwassen patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren (nvAF), met een of meer risicofactoren, zoals een eerdere beroerte of transiënte ischemische aanval (TIA); leeftijd $\geq$ 75 jaar; hypertensie; diabetes mellitus; symptomatisch hartfalen (NYHA klasse $\geq$ II). Behandeling van diepveneuze trombose (DVT) en pulmonaire embolie (PE) en preventie van herhaalde DVT en PE bij volwassenen (zie rubriek 4.4 voor hemodynamisch instabiele PE patiënten). **Dosering en toediening** *Preventie van VTE (VTEp):* electieve heup- of knievervangingsoperatie: De aanbevolen dosis apixaban is tweemaal daags 2,5 mg, oraal in te nemen. De aanvangsdosis dient 12 tot 24 uur na de operatie te worden ingenomen. Artsen kunnen de mogelijke voordelen van eerdere antistolling voor VTE profylaxe en het postoperatieve bloedingsrisico in overweging nemen bij het besluit inzake toediening binnen dit tijdsinterval. De aanbevolen duur van de behandeling is 32 tot 38 dagen bij heupvervangende en 10 tot 14 dagen bij knievervangende. *Preventie van beroerte en systemische embolie bij volwassen patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren (nvAF):* De aanbevolen dosis van apixaban is tweemaal daags 5 mg oraal. Bij patiënten met nvAF en minstens twee van de volgende eigenschappen: leeftijd $\geq$ 80 jaar, lichaamsgewicht $\leq$ 60 kg, of serumcreatinine $\geq$ 1,5 mg/dl (133 micromol/l) is de aanbevolen dosis van apixaban tweemaal daags 2,5 mg oraal. *Behandeling van DVT, behandeling van PE en preventie van herhaalde DVT en PE (VTEd):* De aanbevolen dosis van apixaban voor de behandeling van acute DVT en behandeling van PE is tweemaal daags 10 mg oraal genomen gedurende de eerste 7 dagen, gevolgd door tweemaal daags 5 mg oraal genomen. Zoals volgens de beschikbare medische richtlijnen dient een korte behandelingsduur (minstens 3 maanden) gebaseerd te zijn op transiënte risicofactoren (bijvoorbeeld operatie, trauma, immobilisatie). De aanbevolen dosis van apixaban voor de preventie van herhaalde DVT en PE (VTEd), dient tweemaal daags 2,5 mg oraal genomen. Als preventie van herhaalde DVT is geïndiceerd, dient met tweemaal daags 2,5 mg te worden gestart na het afronden van de 6 maanden behandeling met apixaban 5 mg tweemaal daags of met een andere anticoagulant, zoals hieronder weergegeven: - Behandeling van DVT of PE: doseringsschema 10 mg tweemaal daags gedurende de eerste 7 dagen (maximale dagelijkse dosering 20 mg) gevolgd door 5 mg tweemaal daags; - Preventie van herhaalde DVT en/of PE na afronden van 6 maanden behandeling van DVT of PE: doseringsschema 2,5 mg tweemaal daags (maximale dagelijkse dosering 5 mg). De duur van de totale behandeling dient per individu te worden bepaald na zorgvuldig afwegen van het behandelvoordeel tegen het risico op bloedingen. **Contra-indicaties:** overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor een van de hulpstoffen. Klinisch significante actieve bloedingen. Leverziekte die gepaard gaat met coagulopathie en een klinisch relevant bloedingsrisico. Laesie of aandoening met een verhoogd risico op ernstige bloedingen zoals huidige of recente gastro-intestinale ulceratie, aanwezigheid van maligne neoplasmata met een hoog risico op bloedingen, recent letsel aan hersenen of ruggenmerg, recente operatie aan hersenen, ruggenmerg of ogen, recente intracraniale bloeding, aanwezigheid van of verdenking van oesofageale varices, arterioveneuze malformaties, vasculaire aneurysma's of ernstige vasculaire afwijkingen in de hersenen of in het ruggenmerg. Gelijktijdige behandeling met andere antistollingsmiddelen (ongefractioneerde heparine, laag moleculair gewicht heparine, heparinderivaten, orale antistollingsmiddelen), behalve in het specifieke geval van veranderen van anticoagulantia of indien ongefractioneerde heparine bij een centraal veneuze of arteriële katheter. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen met galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. **Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen:** Eliquis-patiënten dienen nauwlettend te worden gecontroleerd op tekenen van bloedingen. Het wordt aangeraden het middel met voorzichtigheid te gebruiken bij aandoeningen met een verhoogd risico op bloeding. Toediening dient te worden stopgezet als ernstige bloeding optreedt. Het gelijktijdig gebruik van Eliquis met plaatjesaggregatiemiddelen verhoogt het risico op bloedingen. Voorzichtigheid moet worden betracht als patiënten gelijktijdig behandeld worden met NSAID's, waaronder acetylsalicylzuur. De veiligheid en werkzaamheid van Eliquis zijn niet onderzocht bij patiënten met een prothetische hartklep, met of zonder atriumfibrilleren. Het gebruik van Eliquis wordt daarom niet aanbevolen onder deze omstandigheden. Behandeling met Eliquis dient minstens 48 uur gestaakt te worden voorafgaand aan een electieve operatie of invasieve procedures met een matig of hoog bloedingsrisico en 24 uur in het geval van een laag bloedingsrisico. Behandeling met apixaban dient zo snel mogelijk opnieuw te worden gestart na de invasieve procedure of operatieve interventie (zodra de klinische situatie dit toestaat en adequate hemostase bereikt is). Wanneer neuraxiale anesthesie of spinale/epidurale punctie wordt toegepast, lopen patiënten die ter preventie van trombo-embolische complicaties met antitrombotica worden behandeld, het risico op een epiduraal of spinaal hematoom dat kan resulteren in langdurige of permanente paralyse. Eliquis wordt niet aanbevolen als een alternatief voor ongefractioneerde heparines bij patiënten met pulmonaire embolie die hemodynamisch instabiel zijn of die trombolysen of pulmonale embolsectomie ondergaan, omdat de veiligheid en werkzaamheid van apixaban niet zijn vastgesteld in deze klinische situaties. De werkzaamheid en veiligheid van apixaban in de behandeling van DVT, behandeling van PE en de preventie van herhaalde DVT en PE (VTEd) bij patiënten met actieve kanker zijn niet vastgesteld. Beperkte klinische gegevens bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15–29 ml/min) toont aan dat apixabanplasmaconcentraties zijn verhoogd bij deze patiënten en dit kan leiden tot een verhoogd bloedingsrisico. Voor de preventie van VTE bij electieve knie- of heupvervangingsoperatie (VTEp), voor de behandeling van DVT, behandeling van PE en preventie van herhaalde DVT en PE (VTEd), dient apixaban met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15-29 ml/min) (zie rubriek 4.2 en 5.2). Voor de preventie van beroerte en systemische embolie bij patiënten met NVAF dienen patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15-29 ml/min) en patiënten met serumcreatinine $\geq$ 1,5 mg/dl (133 micromol/l), in combinatie met een leeftijd $\geq$ 80 jaar of een lichaamsgewicht $\leq$ 60 kg, ook de lagere dosis apixaban 2,5 mg tweemaal daags te krijgen (zie rubriek 4.2). Omdat er geen klinische ervaring is bij patiënten met een creatinineklaring $<$ 15 ml/min of bij patiënten die dialyse ondergaan, wordt apixaban niet aangeraden bij deze patiënten (zie rubrieken 4.2 en 5.2). Een laag lichaamsgewicht ($<$ 60 kg) kan het risico op bloedingen doen toenemen. Eliquis is gecontra-indiceerd bij patiënten met leverziekte die gepaard gaat met coagulopathie en een klinisch relevant bloedingsrisico. Het middel wordt niet aangeraden bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Het dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie (Child Pugh A of B) en bij patiënten met verhoogde leverenzymen ALAT/ASAT $>2 \times$ ULN of totaal bilirubine $\geq 1,5 \times$ ULN. Voordat de behandeling met Eliquis wordt gestart, dient een leverfunctietest te worden uitgevoerd. Bij patiënten die gelijktijdige systemische behandeling met sterke inductoren van zowel CYP3A4 als P-gp krijgen, zijn de volgende aanbevelingen van toepassing: - voor de preventie van VTE bij electieve heup of knievervangingsoperatie, voor de preventie van beroerte en systemische embolie bij patiënten met NVAF en voor de preventie van herhaalde DVT en PE dient apixaban met voorzichtigheid te worden gebruikt; - voor de behandeling van DVT en PE dient apixaban niet te worden gebruikt omdat de werkzaamheid verminderd kan zijn. Apixaban wordt niet aangeraden tijdens zwangerschap of borstvoeding. **Bijwerkingen:** Vaak voorkomende bijwerkingen waren bloedingen, contusie, epistaxis en hematoom (zie tabel 2 van de SPC voor het bijwerkingenprofiel en frequenties per indicatie). Het gebruik van Eliquis kan gepaard gaan met een verhoogd risico op occulte of met het blote oog zichtbare bloedingen vanuit een wervel of orgaan, wat kan resulteren in posthemorragische anemie. **Afleverstatus:** U.R. **Vergoeding en prijzen:** Volledig vergoed. **Voor volledige productinformatie, zie geregistreerde Samenvatting van de Productkenmerken (SPC) op www.b-ms.nl. Bristol-Myers Squibb B.V.,** Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, **versie januari 2016 (SPC januari 2016).** Aanmaakdatum: december 2016

PP-EU-NLD-0224

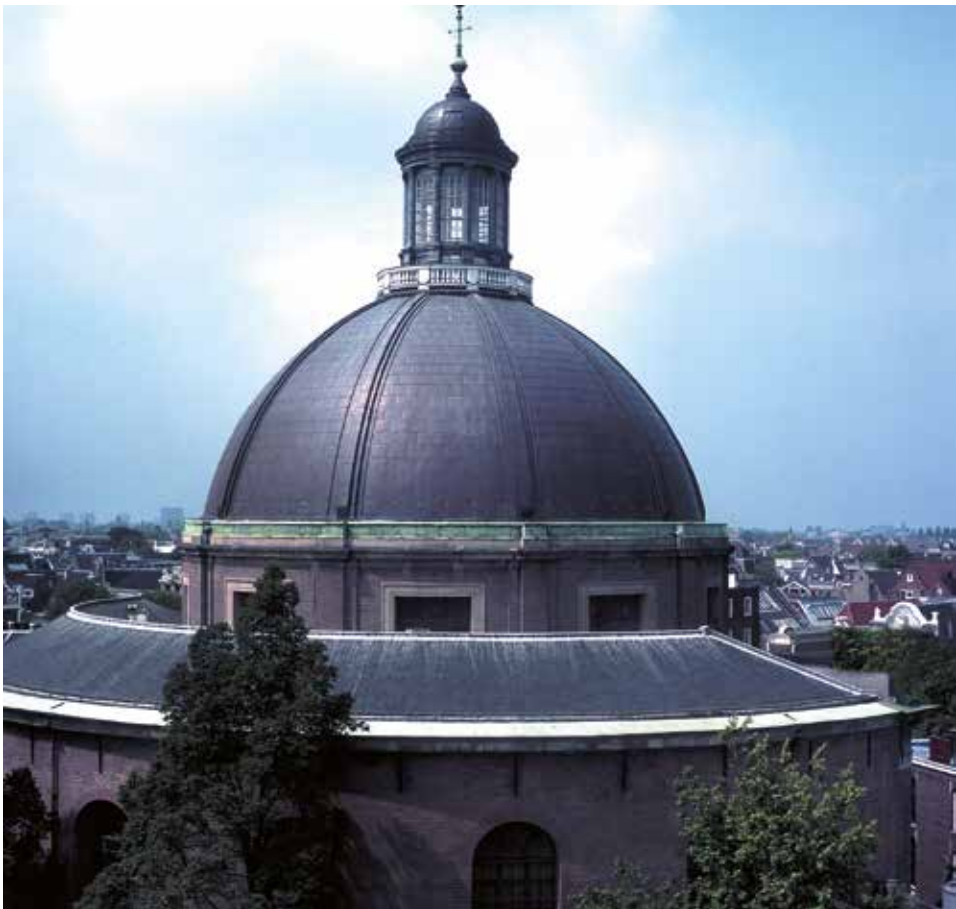
EUAPI799

Esbriet
pifrenidon

Verkorte samenvatting van productkenmerken van Esbriet®

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via www.roche.nl/bijwerkingen. **Samenstelling:** Esbriet (pifrenidon) 267 mg harde capsules. **Werkings:** Het werkings-mechanisme van pifrenidon is nog niet volledig vastgesteld, maar het vertoont antifibrotische en ontstekingsremmende eigenschappen in diverse in-vitrosystemen en diemodellen van longfibrose. **Indicatie:** Lichte tot matige idiopathische pulmonale fibrose (IPF) bij volwassenen. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen; angio-oedeem bij eerder gebruik van pifrenidon; gelijktijdig gebruik van fluvoxamine; ernstige leverfunctiestoornis of terminale leverziekte; ernstige nierfunctiestoornis (CrCl $<$ 30 ml/min) of terminale nierziekte die dialyse noodzakelijk maakt. **Waarschuwingen:** Voor aanvang van de behandeling moeten leverfunctietests (ALAT, ASAT en bilirubine) worden uitgevoerd, vervolgens maandelijks gedurende de eerste 6 maanden, en daarna elke 3 maanden. In het geval van een aanzienlijke verhoging moet de dosis worden aangepast of moet de behandeling worden stopgezet. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met reeds bestaande lichte tot matige leverfunctiestoornis (Child-pughklasse A en B) en Esbriet mag niet worden gebruikt bij ernstige leverfunctiestoornis. Blootstelling aan direct zonlicht (inclusief zonnelampen) moet tijdens de behandeling worden vermeden of zoveel mogelijk worden beperkt. Patiënten die na inname van Esbriet klachten of symptomen van angio-oedeem ontwikkelen moeten onmiddellijk met de behandeling stoppen en bij patiënten die eerder angio-oedeem hebben ontwikkeld als gevolg van Esbriet mag het niet worden gebruikt. Duizeligheid en vermoeidheid zijn gemeld. Daarom moeten patiënten weten hoe ze op dit geneesmiddel reageren, voor ze activiteiten ondernemen waarvoor geestelijke alertheid of coördinatie noodzakelijk is.

Gewichtsverlies is gemeld. Het gewicht van patiënten moet worden gemonitord en een verhoogde calorische inname moet worden gestimuleerd waar nodig. **Interacties:** Pifrenidon wordt voornamelijk omgezet door CYP1A2 (ca. 70-80%). Consumptie van grapefruitsap moet tijdens behandeling worden vermeden. De dosering moet worden gereduceerd wanneer gelijktijdig gebruikt met een matige tot krachtige en selectieve CYP1A2-remmer (bijv. ciprofloxacine of enoxacine). Extra voorzichtigheid is daarnaast geboden als CYP1A2-remmers tegelijk worden gebruikt met krachtige remmers van een of meer andere CYP-iso-enzymen die een rol spelen bij de omzetting van pifrenidon, zoals CYP2C9 (bijv. amiodaron, fluconazol), 2C19 (bijv. chlooramfenicol) en 2D6 (bijv. fluoxetine, paroxetine). Gelijktijdig gebruik van krachtige inductoren van CYP1A2 (inclusief sigaretten) en van andere CYP-iso-enzymen die een rol spelen bij de omzetting van pifrenidon (bijv. rifampicine) kan leiden tot een aanzienlijke verlaging van de plasmaspiegels van pifrenidon, en moet daarom worden vermeden. **Bijwerkingen:** *Zeer vaak:* anorexie, hoofdpijn, dyspepsie, misselijkheid, diarree, fotosensitiviteitsreactie, huiduitslag, vermoeidheid. *Vaak:* infectie bovenste luchtwegen, urinewegeninfectie, gewichtsverlies, verminderde eetlust, slapeloosheid, duizeligheid, slaperigheid, dysgeusie, lethargie, opvliegers, dyspneu, hoesten, productieve hoest, gastro-oesofageale refluxziekte, braken, opgezette buik, onaangenaam gevoel in de buik, buikpijn, pijn in de bovenbuik, maagproblemen, gastritis, obstipatie, flatulentie, verhoogde leverenzymen (ASAT, ALAT, γGT), pruritus, erythem, droge huid, erythemateuze huiduitslag, maculaire huiduitslag, pruritische huiduitslag, myalgie, artralgie, asthenie, niet-cardiale pijn op de borst, zonnebrand. *Soms:* angio-oedeem. **Afleverstatus:** U.R. Op verstrekkung van dit geneesmiddel bestaat aanspraak krachtens de zorgverzekeringswet. Bezoek onze website www.roche.nl voor de uitgebreide en meest recente productinformatie. Neem voor het melden van bijwerkingen en/of voor medische informatie contact op met Roche Nederland B.V., Beneluxlaan 2a, 3446 GR, Woerden, 0348-438171. **Datum:** 09/2016 (v2.1).



zijn ermee begonnen in 2012 en deze richtlijn bevat veel recente en actuele referenties van de jaren erna”, vertelde hij. Een belangrijke stap die met de totstandkoming van deze richtlijn is gezet, is komen tot eenheid van definities, in de eerste plaats over welke nodules benigne of laag risico zijn. Kleine nodules zijn meestal benigne, maar er zijn uitzonderingen. Hetzelfde geldt voor perifisturale nodules. Pleurale nodules zijn veelal ook benigne, net als nodules die verbonden zijn aan een pulmonair vat. De NELSON-trial² geeft een meer gedetailleerd beeld van de maligniteit van de nodule, op basis van de diameter ervan. Een uitzondering om rekening mee te houden vormen nieuwe nodules die niet op een eerdere CT-scan gezien zijn, en die een 6,2% risico op maligniteit geven. “Maar hiermee rekening houdend biedt de BTS-richtlijn wel een goed inzicht in de vraag wanneer een patiënt kan worden ontslagen”, stelde Baldwin. Aan predictiemodellen kleeft wel een nadeel, waarschuwde hij: er zijn er zes en ze zijn niet allemaal even accuraat in het aantonen van het maligniteitsrisico. Het Brock-model is goed bruikbaar voor patiënt-surveillanceselectie, maar niet voor grotere

nodules. PET is waardevol om benigne en maligne nodules van elkaar te onderscheiden. Sub-solide nodules verdienen extra aandacht; de pathologische correlatie met CT-scan is relevant. Of resectie altijd nodig is, is nog een punt van discussie. De BTS-richtlijn biedt wel algoritmen voor hoe te handelen, gericht op het voorkomen van overbehandeling. Voor iOS is er bovendien een app beschikbaar. Meer geavanceerde CT-algoritmen zijn in ontwikkeling.

Tweemaal daags radiotherapie voor kleinschalig longcarcinoom

In diverse studies is al gezocht naar antwoord op de vraag of het zinvol is voor kleincellig longcarcinoom de conversie te maken van eenmaal per dag naar tweemaal daagse radiotherapie. “De overwegende gedachte is dat dit beter zou zijn, maar wel werden nog vraagtekens geplaatst bij de mogelijke toxiciteit en de logistieke gevolgen”, zei Corinne Faivre-Finn (radiologisch oncoloog, Christie NHS Foundation, Manchester). “In de praktijk is hierom nog steeds geen sprake van consensus.” Om die reden is de CONVERT-trial³ opgezet om de radiotherapieschema’s dagelijks en tweemaal per dag met elkaar te vergelijken bij patiënten met kleincellig longcarcinoom in een beperkt stadium en met een goede performance status. Zowel de tweejaars- als de vijfjaarsoverleving vertonen geen significant verschil tussen beide patiëntgroepen. Hetzelfde geldt voor de acute toxiciteit en ook voor de late toxiciteit blijft het verschil onder de 3%. Waarschijnlijk zijn de moderne radiotherapeutische technieken hieraan debet, stelde Faivre. “Tweemaal daags blijft de standaard”, zei ze. Onderzocht is ook wat de beste optie is voor patiënten van 70 jaar en ouder. Hier bleek geen sprake van een significant verschil met de jongere patiëntengroep in acute toxiciteit of progressievrije overleving. Het advies is daarom ook bij de fitte oudere patiënt te kiezen voor radiotherapie tweemaal per dag. Het wordt goed getolereerd, geeft een betere compliance en leidt tot minder ziekenhuisbezoeken. Het aantal behandelaars dat dit in de praktijk ook doet, is de laatste paar jaar duidelijk gegroeid. “Een interessante optie voor vervolgonderzoek zou kunnen zijn te onderzoeken wat de meerwaarde zou zijn van eenmaal daags een hogere dosis radiotherapie”, zei Faivre afsluitend.

Meerwaarde van protontherapie voor de behandeling van niet-kleincellig longcarcinoom

Is investeren in een protontherapiecentrum wel of niet waardevol in relatie tot niet-kleincellig longcarcinoom, was de vraag die Dirk de Ruyscher (radiotherapeut oncoloog, Maastricht Clinic, Maastricht University Medical Center) kreeg voorgelegd. “In de praktijk gebeurt het al”, zei hij ter introductie, “en het zorgt voor superieure dosisdistributie.” Over de vraag naar klinische data die het voordeel voor de patiënt in kaart brengen bestaat echter nog veel discussie. “Het is zo controversieel omdat straling zoveel voordelen en zoveel nadelen kan hebben”, zei De Ruyscher. “We introduceren soms nieuwe technieken zonder de klinische studies te doen die bij geneesmiddelontwikkeling wel gebruikelijk zijn. Wat we in ieder geval weten, is dat de onzekerheid over de dosisdistributie groter is dan bij fotonen omdat de anatomische onzekerheden groter zijn.” Een recente Bayesian randomized trial⁴ waarbij IMRT werd vergeleken



ESBRIET IS DE ENIGE IPF-BEHANDELING DIE DE MORTALITEIT SIGNIFICANT VERMINDERT...^{1,2}



...STUUR DAAROM UW IPF-PATIËNTEN ZO VROEG MOGELIJK DOOR NAAR EEN ILD-EXPERTISECENTRUM

Esbriet (pirfenidon) is geïndiceerd voor de behandeling van lichte tot matige idiopathische pulmonale fibrose (IPF) bij volwassenen.

1) King TE, et al. NEJM 2014;370:2083-2092

2) Esbriet SmPC, zie www.roche.nl/esbriet



pirfenidon

WWW.LONGFIBROSE.INFO

Verkorte SmPC elders in dit blad

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via www.roche.nl/bijwerkingen.

AV/ADVERTISEMENT/NL/ESB/16070034 (1)

Korte berichten

Behandeling van influenza in het ziekenhuis
Hoewel neuramidase-remmers effectief zijn voor de behandeling van acute ongecompliceerde influenza, blijft er vraag naar een intraveneuze behandeling voor opgenomen patiënten met ernstige influenza. In een gerandomiseerde studie werden 626 patiënten geïncubeerd en behandeld met 300 of 600 mg i.v. zanamivir of tweemaal daags 75 mg oseltamivir oraal. De mediane duur tot klinische respons was respectievelijk 5,14 dagen bij 600 mg zanamivir, 5,87 dagen bij 300 mg zanamivir en 5,63 dagen bij oseltamivir. Bijwerkingen kwamen voor bij 61% van de patiënten en waren vergelijkbaar in de 3 groepen. In totaal overleden 41 patiënten (7%) tijdens de studie. De onderzoekers concluderen dat de duur tot een klinische respons bij 600 mg zanamivir niet superieur was ten opzichte van oseltamivir of 300 mg zanamivir.
Marty FM et al., Lancet Respir Med. 2017;5:135-46.

Longpatiënt heeft moeite met inschatten van gezondheidsinformatie
In de trendrapportage 2016 *Leven met een longziekte in Nederland* worden onder andere actuele cijfers over zorggebruik, ervaringen met de zorg, impact van de ziekte en de belangrijkste ontwikkelingen gerapporteerd. Uit het onderzoek blijkt dat longpatiënten zichzelf verantwoordelijk voelen voor de dagelijkse omgang met een ziekte als COPD of astma en hierbij graag de regie willen nemen. Om dit te realiseren is het van belang dat patiënten juiste en begrijpelijke informatie kunnen vinden. Een derde van de patiënten blijkt in de praktijk moeite te hebben met het vinden en begrijpen van onlinegezondheidsinformatie. Daarnaast is het inschatten welke informatie betrouwbaar is of relevant voor hun situatie lastig. Met name voor patiënten met lagere gezondheidsvaardigheden, bijvoorbeeld ouderen, lager opgeleiden en mensen met comorbiditeit, is dit een probleem. Naar aanleiding van deze resultaten zal het Longfonds de komende jaren sterker inzetten op de praktische ondersteuning voor mensen met lagere gezondheidsvaardigheden.
Longfonds, 31 januari 2017

NIVEL en Lareb monitoren samenwerking van medicijnen
NIVEL rapporteert in een nieuwsbericht dat zij samen met bijwerkingencentrum Lareb een methode ontwikkelen om snel informatie te krijgen over de werking en bijwerkingen van medicijnen. In eerste instantie zal de methode getest worden bij medicijnen voor een overactieve blaas, maar in de toekomst kan deze methode nuttig zijn bij veel andere aandoeningen. Het project zal lopen tot eind 2019 en wordt gefinancierd door ZonMw.
Nivel, 6 februari 2017

met protontherapie toonde echter aan dat geen verschil tussen de twee kon worden aangetoond. Toch is het verhaal over protontherapie niet zwart/wit, stelde De Ruyscher. Hij zei te verwachten dat het meerwaarde zal hebben voor een kleine groep patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom. “Waarschijnlijk 5 tot 10%”, stelde hij. Maar ook de kosten moeten in overweging worden genomen. Waarbij echter wel meespeelt dat het kostenaspect minder belangrijk wordt als het protoncentrum er al is en voor meerdere toepassingen wordt benut.

Immunotherapie bij maligne mesotheloom
De vraag of immunotherapie van waarde kan zijn voor de behandeling van maligne mesotheloom is niet eenvoudig te beantwoorden. Het is een heterogeen ziektebeeld dat bovendien minder dan 500 nieuwe patiënten per jaar treft. Dit maakt het moeilijk voldoende patiënten te includeren in klinische trials. “Stuur patiënten dus alsjeblieft in als ze hiervoor in aanmerking komen”, was de oproep die Josine Quispel-Jansen (oncoloog NKI/AvL, Amsterdam) deed. Het probleem voor deze patiënten is dat er geen curatieve behandeling is en dat de meesten niet in aanmerking komen voor chirurgie. Met de behandelingen die tot nu toe beschikbaar zijn, wordt nog weinig winst in overleving geboekt, dus onderzoek naar de meerwaarde van immunotherapie is zinvol. Relevante vraag hierbij is of maligne mesotheloom wel een immunogene tumor is. “We zien wel spontane regressie dus dat suggereert dat er ruimte is”, zei Quispel, “maar er zijn ook factoren die hiertegen spreken.” Om hierover meer duidelijkheid te krijgen, vinden wel trials plaats. Sommige zijn zeer kleinschalig, maar voor de trial waarvoor Quispel haar oproep deed – de INITIATE-trial voor toepassing van nivolumab en ipilimumab in de tweede lijn – is het de bedoeling 224 patiënten te includeren. Nivolumab lijkt veelbelovend voor patiënten

Vera Bonta Award en Machiel van der Woude Stipendium

Aan het einde van de dag werd de Vera Bonta Award toegekend aan Marjolein Heuvelmans (aios longziekten, Medisch Spectrum Twente, Enschede) voor haar onderzoek naar optimalisatie van nodule management in lage dosis CT-longkankerscreening. In de Verenigde Staten worden rokers al gescreend op longkanker, maar één op de vier uitslagen is vals-positief. Het onderzoek van Heuvelmans (Rijksuniversiteit Groningen, 2015) onderzocht de mogelijkheden om tot betere uitkomsten te komen. Het Machiel van der Woude Stipendium ging naar Ivo Weerts (aios St Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein) voor zijn onderzoeksproject ‘Looking for a genetic predictor of asbestosis’. Het stipendium wordt toegekend door het Instituut Asbest Slachtoffers om onderzoek te stimuleren dat aan asbest gelieerd is.

die progressief waren na een eerdere chemokuur. Hierbij moet echter wel worden aangekend dat de respons in alle groepen gelijk was, ongeacht de PD-L1-expressie. Verdere biomarkeranalyse is dan ook essentieel.

Immunotherapie voor niet-kleincellig longcarcinoom in de eerste lijn: meer klinische data nodig
Het merendeel van de patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom heeft te maken met oncologische mutaties die zich niet alleen door de kanker zelf, maar ook door de behandeling kunnen voordoen. “Zulke patiënten kunnen worden behandeld met chemotherapie, maar zijn ideale kandidaten voor immuno-oncologische behandeling”, stelde Solange Peters (oncoloog, UNIL-CHIV, Lausanne). Tot de immunotherapieën die op dit moment beschikbaar zijn voor deze patiënten behoren de checkpointinhibitoren anti-PD-1-antilichamen pembrolizumab en nivolumab. Verschillende andere PD-L1-verbindingen zoals durvalumab, atezolizumab en avelumab bevinden zich in een vergevorderd stadium van klinisch onderzoek, zowel in monotherapie als in combinatie met immuun-priming phase activators anti-CTLA4 ipilimumab en tremelimumab over alle behandellijnen.

De PD1-inhibitoren pembrolizumab en nivolumab laten een verbetering in overleving zien. Maar niet alle patiënten geven respons op immuuntherapie en de beschikbaarheid en betrouwbaarheid van voorspellende biomarkers is beperkt. Het is dus noodzaak hoge precisie biomarkers te bepalen op basis waarvan patiënten kunnen worden geselecteerd voor immuno-oncologische behandeling.

Referenties

1. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2016;387:968-77.
2. Detection of lung cancer through low-dose CT screening (NELSON): a prespecified analysis of screening test performance and interval cancers. *Lancet Oncol*. 2014;5:1342-50.
3. CONVERT: An international randomised trial of concurrent chemo-radiotherapy (cCRT) comparing twice-daily (BD) and once-daily (OD) radiotherapy schedules in patients with limited stage small cell lung cancer (LS-SCLC) and good performance status (PS). *J Clin Oncol*. 2016;34 (suppl; abstr 8504).
4. Bayesian randomized trial comparing intensity modulated radiation therapy versus passively scattered proton therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34 (suppl; abstr. 8500).

Drs. F. van Wijck, wetenschapsjournalist

Verworven resistentie tegen EGFR-TKI's

Longkanker is de belangrijkste oorzaak van kankergerelateerde sterfte wereldwijd. Niet-kleincellig longkanker (NSCLC) is de meest voorkomende vorm van longkanker. Een deel van de NSCLC-patiënten kan behandeld worden met tyrosinekinaseremmers (TKI's); met name NSCLC-patiënten met een mutatie in de epidermalegroefactorreceptor (EGFR) hebben baat bij deze behandeling. Bij een EGFR-gemuteerde NSCLC-patiënt is de gemiddelde kans op respons op eerstegeneratie-EGFR-TKI's 70-80% en de progressievrije overleving mediaan 8 tot 13 maanden. Uiteindelijk treedt echter bij alle patiënten progressie op. Justine Kuiper deed klinisch onderzoek naar patiënten met verworven resistentie tegen eerstegeneratie-EGFR-TKI's en promoveerde op 8 december 2016 aan de Vrije Universiteit Amsterdam.

De eerstegeneratie-EGFR-TKI's die geregistreerd werden voor behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerde EGFR-gemuteerde NSCLC-patiënten waren erlotinib en gefitinib, later kwam hier het tweedegeneratie-medicament afatinib bij en sinds vorig jaar is ook de derdegeneratie-EGFR-TKI osimertinib geregistreerd voor lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC-patiënten met de verworven resistentiemutatie EGFR-T790M.

Herbiopten
Het nemen van een herbiopt na het ontwikkelen van progressie kan inzicht geven in het resistentiemechanisme. Kuiper en collega's

onderzochten een populatie van 66 EGFR-gemuteerde NSCLC-patiënten die een herbiopt ondergingen na behandeling met een EGFR-TKI. Een deel van deze patiënten onderging meerdere herbiopten na latere lijnen van behandeling. Na de eerste behandeling met een EGFR-TKI werd bij 52% van de patiënten de resistentiemutatie T790M gedetecteerd in het herbiopt. 27 patiënten ondergingen meer herbiopten na latere lijnen van behandeling en het bleek dat bij 37% van deze patiënten de T790M-status veranderde in (een van) deze biopten ten opzichte van het eerste herbiopt na EGFR-TKI-behandeling.¹ Dit impliceert dat de T790M-status kan veranderen gedurende

het verloop van de behandeling. Indien dit therapeutische consequenties kan hebben, is het belangrijk na elke lijn van behandeling opnieuw een biopt van (bij voorkeur een groeiende) tumorlaesie te nemen om de mutatiestatus te bepalen. Dit is met name van belang voor het bepalen van de T790M-status, maar er kunnen ook zeldzamere vormen van resistentiemechanismen gedetecteerd worden – zoals transformatie naar kleincellig longcarcinoom¹ of, zoals beschreven door Kuiper, naar plaveiselcelcarcinoom² – die mogelijk consequenties voor de behandeling kunnen hebben.

Leptomeningeale metastasen
Er werd tevens gekeken naar EGFR-gemuteerde NSCLC-patiënten, die leptomeningeale metastasen (LM) ontwikkelden. Hiervoor werd een multicentercohort van 356 Nederlandse EGFR-gemuteerde NSCLC-patiënten geëvalueerd naar het vóórkomen van LM en de behandeling en overleving na de diagnose hiervan. Bij 32 patiënten (9,0%) werden LM gediagnosticeerd en de mediane overleving was 3,1 maanden. Deze korte overleving was vergelijkbaar met historische data wat betreft de mediane overleving van EGFR-wildtype



Over de promotie

Justine Kuiper promoveerde op 8 december 2016 aan de Vrije Universiteit Amsterdam op haar proefschrift getiteld: *Acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer*. Haar promotor was prof. dr. E.F. Smit. Haar copromotor was dr. D.A.M. Heideman.

NSCLC-patiënten met LM. Desalniettemin was 43,8% en 18,8% van de patiënten na respectievelijk 6 maanden en 1 jaar na de diagnose LM nog in leven. Alleen een betere performance status was geassocieerd met een betere prognose na LM; leeftijd, behandeling met een hoge dosis EGFR-TKI's, bestraling en of de LM al dan niet de enige plek van ziekteprogressie waren, was niet geassocieerd met prognose. Bij een *EGFR*-gemuteerde NSCLC-patiënt met resistentie tegen erlotinib in standaarddosering (150 mg per dag) die in verband met leptomeningeale metastasen met een hoge dosis erlotinib werd behandeld, zagen zij naast een intracerebrale ook een intrathoracale respons.³ Om te evalueren of een hoge dosis erlotinib ook een effectieve en daarnaast relatief simpele behandelstrategie was bij *EGFR*-gemuteerde NSCLC-patiënten met resistentie tegen eerste-generatie-EGFR-TKI's in standaarddosering, werd een fase II-studie opgezet. Hieruit bleek

dat het geven van een hoge dosis erlotinib (1500 mg eenmaal per week) weliswaar aanvaardbaar was qua toxiciteit, maar met een respons rate van 9,1% echter niet effectief was.⁴

Referenties

1. Kuiper JL, et al. Incidence of T790M mutation in (sequential) rebiopsies in EGFR-mutated NSCLC-patients. *Lung Cancer*. 2014;85:19-24.
2. Kuiper JL, et al. Transformation to a squamous cell carcinoma phenotype of an EGFR- mutated NSCLC-patient after treatment with an EGFR-tyrosine kinase inhibitor. *Journal of Clinical Pathology*. 2015;68:320-1.
3. Kuiper JL, Smit EF. High-dose, pulsatile erlotinib in two NSCLC-patients with leptomeningeal metastases – one with a remarkable thoracic response as well. *Lung Cancer*. 2013;80:102-5.
4. Kuiper JL, et al. Highdose, weekly erlotinib is not an effective treatment in EGFR-mutated non-small cell lung cancer patients with acquired extracranial progressive disease on standard dose erlotinib. *Eur J Cancer*. 2014;50:1399-401.

Mw. dr. J.L. Kuiper

Interactieve textuuranalyse in CT-scans van de thorax

Het aantal gemaakte CT-scans neemt ieder jaar toe. De nadelen hiervan zijn niet alleen de verhoogde blootstelling aan röntgenstraling en toename van de zorgkosten, maar ook een toegenomen behoefte aan radiologen voor het interpreteren van de beelden. Om dat laatste probleem op te lossen kunnen er meer radiologen worden opgeleid, maar een alternatieve aanpak is het ontwikkelen van (semi-)automatische interpretatiemethoden, zodat computers een deel van het werk van radiologen over kunnen nemen. Thessa Kockelkorn heeft onderzoek gedaan naar methoden om computers op een interactieve manier te leren om CT-scans van de thorax te interpreteren. Zij promoveerde hierop op 12 januari 2017 aan de Universiteit Utrecht.

Voor veel vakgebieden bestaat automatisering uit het expliciet programmeren van machines om bepaalde taken uit te voeren. De taak van een vaatwasser bijvoorbeeld is duidelijk gedefinieerd en altijd hetzelfde. Voor medische

beeldanalyse ligt dat ingewikkelder. Omdat elke patiënt, elke scan en elke abnormaliteit anders is, moet een programma dat afwijkingen opspoort in staat zijn te leren van voorbeelden, vergelijkbaar met de manier waarop mensen leren.

Agenda

Congressen en symposia

29 maart – 1 april 2017

European Cystic Fibrosis Society Basic Science Conference

Albufeira, Portugal
<https://www.ecfs.eu>

6-8 april 2017

Sleep and Breathing conference

Marseille, Frankrijk
<http://www.sleepandbreathing.org/>

10-13 april 2017

Week van de Longen

Ermelo
<http://www.weekvandelongen.nl>

4-5 mei 2017

Immunotherapy: a new standard of care in thoracic malignancies?

Parijs, Frankrijk
<https://www.ersnet.org/>

5-8 mei 2017

European Lung Cancer Conference (ELCC 2017)

Geneve, Zwitserland
<http://www.esmo.org/>

19-24 mei 2017

ATS 2017

Washington DC, VS
<http://conference.thoracic.org/>

28-31 mei 2017

25th European Conference on General Thoracic Surgery

Innsbruck, Oostenrijk
<http://www.ests.org/>

7-9 juni 2017

CHEST Congress 2017

Basel, Zwitserland
<http://www.chest-sgp-switzerland2017.org/>

9-10 juni 2017

International Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH) Conference 2017

Leuven, België
<http://www.icc2017.be/>

28-29 juni 2017

The Lancet Summit: COPD and Lung Cancer

Perth, Australië
<http://www.thelancetsummit.com/>

28 juni – 1 juli 2017

Summer School of Paediatric Respiratory Medicine

Barcelona, Spanje
<https://www.ersnet.org>

28 juni – 1 juli 2017

5th European Congress on Asthma & COPD 2017

Tbilisi, Georgië
<http://wipocis.org>

2-3 juli 2017

Breaking down barriers to lung health: a better environment for better medicines

Rome, Italië
<https://www.ersnet.org>

24-27 juli 2017

Stem Cells, Cell Therapies, and Bioengineering in Lung Biology and Diseases

Vermont, VS
http://www.med.uvm.edu/cme/2017conferences/2017_stem_cell_conference

9-13 september 2017

ERS International Congress

Milaan, Italië
<https://erscongress.org/>

Computergestuurde diagnostiek

Het vakgebied van de computergestuurde diagnostiek (computer-aided diagnosis of CAD) houdt zich hiermee bezig. Met succes: in de Verenigde Staten wordt automatische detectie van borstkanker in mammogrammen al op grote schaal toegepast. Automatische classificatie is een belangrijk onderdeel van computergestuurde diagnostiek: door middel van voorbeelden leert een classificatiealgoritme structuren en afwijkingen te herkennen. Deze voorbeelden bestaan uit twee elementen: een numerieke beschrijving van hun eigenschappen, de kenmerken, en een klasselabel, dat aangeeft welke afwijking of structuur het is. Aan de hand van de gelabelde voorbeelden leert het algoritme de relatie tussen de kenmerken en labels en kan het de labels van nieuwe objecten op basis van hun kenmerken voorspellen.

Interactieve annotatie

Voor analyse van CT-scans van de longen is het vaak nodig om in de scan bepaalde afwijkingen of structuren te annoteren. Voor sommige vraagstukken kan dat automatisch met behulp van een classificatiealgoritme, maar er zijn ook problemen waarbij automatische classificatie niet goed werkt. Handmatige annotatie is dan een optie, maar dat is erg arbeidsintensief. Thessa Kockelkorn ontwikkelde een interactief computerprogramma, dat van een expert leert hoe het verschillende typen weefsel in CT-scans van de thorax moet annoteren. De eerste stap hierbij is het automatisch segmenteren van de structuur waarin de arts of onderzoeker geïnteresseerd is, bijvoorbeeld de thorax of de longen. Daarna wordt deze structuur onderverdeeld in kleinere delen

(volumes of interest, of VOI's), waarin één type weefsel in voorkomt. Deze VOI's krijgen vervolgens interactief een label. Interactieve annotatie vindt plaats in cycli, waarbij een classificatiealgoritme iedere keer de labels van de VOI's in een deel van de scan voorspelt en een expert de labels van verkeerd geclassificeerde VOI's verbetert. Het classificatiealgoritme leert van de verbeteringen en wordt steeds beter in het herkennen van de verschillende texturen. Het proces van correctie, training en classificatie gaat door tot een vooraf bepaald percentage van het longweefsel is beoordeeld, of tot de expert vindt dat het classificatiealgoritme optimaal getraind is. Dan wordt het algoritme een laatste keer getraind en classificeert het de resterende VOI's. De expert corrigeert ten slotte de laatste fouten.

Resultaten en conclusies

De eerste toepassing was een programma voor het annoteren van normaal en zeven soorten abnormaal longweefsel (verminderde dichtheid, consolidatie, honingraatcysten, matglas, 'crazy-paving'-patroon, NSIP-patroon en nodulair patroon) in CT-scans van patiënten met ILD. Met behulp van computersimulaties zijn verschillende automatische en interactieve annotatiemethoden vergeleken. De beste methode voorspelde het label van 88% van de VOI's correct. Het interactieve annotatiealgoritme is ook gebruikt voor het segmenteren van longen met abnormaliteiten, zowel van mensen als van muizen en varkens. Door het interactieve karakter van de methode was het mogelijk om de longen in alle scans nauwkeurig te segmenteren in gemiddeld 9 minuten. Hierbij



Over de promotie

Thessa Kockelkorn promoveerde op 12 januari 2017 aan de Universiteit Utrecht op het proefschrift: 'Interactive texture analysis in chest CT scans'. Haar promotoren waren prof. dr. ir. M.A. Viergever, prof. dr. B. van Ginneken en prof. dr. W.M. Prokop.

moest de expert gemiddeld 2% van alle labels in een scan aanpassen. Ten slotte zijn interactieve longsegmentatie en interactieve textuuranalyse beide gebruikt in een project om het beluchte longvolume en de totale longcapaciteit te bepalen voor beademde patiënten. De onderzoekers vergeleken de resultaten met schattingen op basis van lichaamslengte. Voor zowel de totale longcapaciteit als het normaal beluchte longvolume bleken deze schattingen niet betrouwbaar.

Met behulp van de beschreven methoden kunnen CT-scans op een betrouwbare en snelle manier geannoteerd worden. Gezien de generieke opzet kan interactieve annotatie ook gebruikt worden voor andere beeldvormende modaliteiten en andere klinische vraagstellingen. Uit verder onderzoek moet blijken welke andere toepassingen mogelijk zijn.

Dr. T.T.J.P. Kockelkorn

Initiële en langdurige
behandeling van VTE!

EFFECTIVITEIT
VERGELIJKBAAR
met enoxaparine/
warfarine²

SUPERIORITEIT
aangetoond in
de risicoreductie
voor
ERNSTIGE
BLOEDINGEN
vs. enoxaparine/
warfarine²

ELIQUIS®: DE VERBINDENDE FACTOR

Kies Eliquis® voor behandeling van VTE:

Aangetoonde vergelijkbare effectiviteit met significant minder ernstige bloedingen (69% RRR; p<0,001) vs. enoxaparine/warfarine²

Kies Eliquis® voor de preventie van recidiverende VTE:

Een directe factor Xa-remmer met een lagere dosering voor een voortgezette behandeling van VTE die een superieure effectiviteit heeft en een vergelijkbaar percentage voor ernstige bloedingen vs. placebo^{1,3}

DVT = diepe veneuze trombose PE = pulmonale embolie RRR = relatieve risicoreductie VTE = veneuze trombo-embolie

Eliquis® (apixaban): een orale, directe factor Xa-remmer, geïndiceerd voor:

– Preventie van cerebrovasculair accident (CVA) en systemische embolie bij volwassen patiënten met niet-valvulair atriumfibrilleren (nvAF) en één of meerdere risicofactoren zoals een doorgemaakt(e) CVA of transient ischaemic attack (TIA), leeftijd ≥75 jaar, hypertensie, diabetes mellitus, symptomatisch hartfalen (NYHA-klasse ≥II)¹

– Behandeling van diepe veneuze trombose (DVT) en pulmonale embolie (PE), en preventie van recidiverende DVT en PE bij volwassenen¹

– Preventie van veneuze trombo-embolie (VTE) bij volwassen patiënten die een electieve heup- of knievervangende operatie hebben ondergaan¹

Goedgekeurd in alle lidstaten van de Europese Unie (EU), IJsland en Noorwegen.

Referenties: 1. Samenvatting van de productkenmerken van Eliquis® (apixaban). Januari 2016. Te raadplegen op <http://www.ema.europa.eu>. 2. Agnelli G et al. N Engl J Med 2013; 369: 799–808.

3. Agnelli G et al. N Engl J Med 2013; 368: 699-708

Eliquis®
apixaban

Bristol-Myers Squibb

Pfizer

12 MEDIDACT | Longziekten