

Systemische behandeling van huidmelanomen

INLEIDING

Het melanoom is de meest agressieve van alle maligniteiten die in de huid kunnen ontstaan. Melanomen zijn een toenemend gezondheidsprobleem. De incidentie van zowel dunne (< 1 mm) als dikke (> 4 mm) melanomen neemt toe en een recente analyse laat een stijging van de incidentie zien met 4% per jaar.¹ De relatieve tienjaarsoverleving voor mannen is verbeterd van 70% in 1989-1993 tot 77% (2004-2008), en in diezelfde periode voor vrouwen van 85% tot 88%. De overleving per stadium is weergegeven in de [figuur].¹ Toch is, door de gestegen incidentie bij met name oudere mannen, de absolute sterfte toegenomen. In 2000 overleden in Nederland 191 vrouwen en 279 mannen aan een melanoom, in 2011 waren dat 366 vrouwen en 415 mannen (www.cbs.nl). In 2015 zal de diagnose melanoom naar verwachting ruim vierduizend keer gesteld worden, en in een toenemend aantal gevallen zal dat een gemetastaseerd melanoom zijn. De gemiddelde huisarts zal dan ook steeds vaker patiënten zien die onder behandeling zijn voor een gemetastaseerd melanoom. In augustus 2012 is onder auspiciën van het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) een herziening verschenen van de multidisciplinaire Richtlijn melanoom, die te raadplegen is op www.oncoline.nl.

[Tabel 1] toont de TNM-classificatie, waarin melanomen worden ingedeeld op basis van de zogeheten breslowdikte (T) en de aanwezigheid van lymfekliermetastasen (N) of metasta-

sen op afstand (M). De behandeling van het primaire melanoom is in principe chirurgisch en valt buiten het kader van dit artikel. Ook patiënten die locoregionale lymfekliermetastasen ontwikkelen (stadium III) worden primair behandeld met een chirurgische klierdissectie, mits de metastasen resectabel zijn. Bij deze patiënten doet zich de vraag voor naar adjuvante systemische behandeling, vanwege de grote kans op afstandsmetastasen in de toekomst. Het zijn echter vooral de patiënten met afstandsmetastasen (stadium IV) die een systemische behandeling krijgen.

ADJUVANTE THERAPIE IN STADIUM III

Op grond van diverse prognostische kenmerken, zoals breslowdikte, ulceratie en regionale lymfekliermetastasering (micro- of macroscopisch), kan men een aantal categorieën melanoompatiënten identificeren die een verhoogd risico lopen op een lokaal recidief en/of afstandsmetastasen. Voor patiënten in een gevorderd stadium III met locoregionale lymfekliermetastasen zijn de vooruitzichten, ook na chirurgie, matig tot slecht met een recidiefkans van 60-75% en een vijfjaarsoverleving van 50-60%.² Al snel zag men daarom het belang in van een effectieve adjuvante behandeling, maar de resultaten waren teleurstellend. Chemotherapie, hormoontherapie en diverse andere middelen bleken niet te werken.

Omdat het maligne melanoom een immunogene tumor is die gevoelig zou kunnen zijn voor manipulaties van het immuunsysteem, is er veel onderzoek gedaan naar immunomodulerende middelen als adjuvante behandeling. Een van de meest bestudeerde is het cytokine interferon-alfa (IFN- α). Dit middel is in veertien onderzoeken met in totaal meer dan

Samenvatting

Kruit WJH. Systemische behandeling van huidmelanomen. *Huisarts Wet* 2013;56(3):124-8.

Melanomen zijn kwaadaardige woekeringen van melanocyten in huid, slijmvliezen of oogepitheel. De incidentie van met name huidmelanomen vertoont al jaren een sterk stijgende lijn. Zijn er eenmaal uitzaaiingen, dan zijn de vooruitzichten somber. Tot voor kort bood chemotherapie met dacarbazine nog de beste kansen, maar de resultaten waren op zijn best teleurstellend. Nieuwe inzichten in de genetische achtergrond van en de immuunrespons tegen tumoren hebben echter geleid tot gerichte behandelingen (*targeted therapies*) die een betere prognose beloven. De BRAF-remmer vemurafenib en het monoklonale CTLA-4-antilichaam ipilimumab zijn de eerste middelen die de onderzoeksfase gepasseerd zijn, en verdere ontwikkelingen volgen elkaar snel op. De nieuwe therapieën zorgen echter ook voor nieuwe bijwerkingen, die levensbedreigend kunnen zijn wanneer ze niet tijdig herkend worden. Daarom is het ook voor de huisarts van belang daar kennis van te hebben. Nauwgezette controle en begeleiding van patiënten die onder behandeling zijn voor gemetastaseerd melanoom, zijn absoluut noodzakelijk.

De kern

- De incidentie van melanomen stijgt nog steeds en de vooruitzichten voor patiënten met een gemetastaseerd melanoom zijn matig tot slecht.
- Het sterk toegenomen inzicht in de oncogenese en in het functioneren van het immuunsysteem heeft geleid tot de ontwikkeling van tumorspecifieke behandelingen (*targeted therapies*). Voorbeelden hiervan zijn de BRAF-remmer vemurafenib en het tegen CTLA-4 gerichte monoklonale antilichaam ipilimumab.
- De verwachting is dat er voor deze patiënten de komende jaren veel meer *targeted therapies* beschikbaar zullen komen en dat de vooruitzichten voor patiënten met gemetastaseerd melanoom verder zullen verbeteren.
- De nieuwe *targeted therapies* brengen echter ook nieuwe bijwerkingen met zich mee, die geheel anders zijn dan die van de tot nu toe gebruikelijke chemotherapieën. Soms zijn deze bijwerkingen ernstig en zelfs levensbedreigend als ze niet tijdig herkend worden.

achtduizend patiënten vergeleken met de standaard afwach-
tende benadering, waarbij moet worden aangetekend dat
zowel de patiëntenpopulaties als de doseringen, behande-
lingsschema's en toedieningswijzen onderling sterk verschil-
den. De resultaten zijn dan ook niet eenduidig: in sommige
onderzoeken bleek een significant effect op de ziektevrije en
totale overleving, bij andere niet. In drie meta-analyses heeft
men geprobeerd een sluitende conclusie te trekken.³⁻⁵ Zij ko-
men alle drie tot de conclusie dat adjuvante behandeling met
IFN- α de ziektevrije overleving verlengt met negen tot twaalf
maanden, maar slechts één (de meest recente) constateerde
ook een langere totale overleving.⁵ Deze analyse vond even-
eens een significante reductie in het sterftepercentage, met
een *hazard ratio* van 0,89 en een 95%-betrouwbaarheidsinterval
van 0,83 tot 0,96.

Een behandeling met IFN- α kan gepaard gaan met aan-
zienlijke toxiciteit. Acute bijwerkingen zijn hoge koorts,
koude rillingen, misselijkheid en braken. Maar vooral de lan-
getermijneffecten zoals chronische vermoeidheid, algemene
malaise en neuropsychiatrische bijwerkingen moeten niet
worden onderschat, vooral niet omdat de patiënt minimaal
een jaar lang IFN- α moet gebruiken wil het een effect op de
overleving hebben. Vanwege de aanzienlijke toxiciteit bij een
vooralsnog marginaal effect op de overleving beschouwt de
Nederlandse *Richtlijn melanoom* IFN- α niet als de standaard ad-
juvante behandeling bij gemetastaseerd melanoom. Bepaalde
patiëntengroepen (melanoom met ulceratie) hebben mogelijk
meer baat bij IFN- α , maar dit is alleen gebleken in retrospectief
onderzoek en nog niet bevestigd door prospectief fase-III-
onderzoek.

BEHANDELING MELANOOM STADIUM IV

Een melanoom met afstandsmetastasen heeft een slechte
prognose. De gemiddelde overleving is acht à negen maanden
en slechts 10-20% van de patiënten is twee jaar na de diagnose
nog in leven. Curatieve behandelingsmogelijkheden zijn er
niet. Het tot nu toe meest gebruikte chemotherapeuticum is

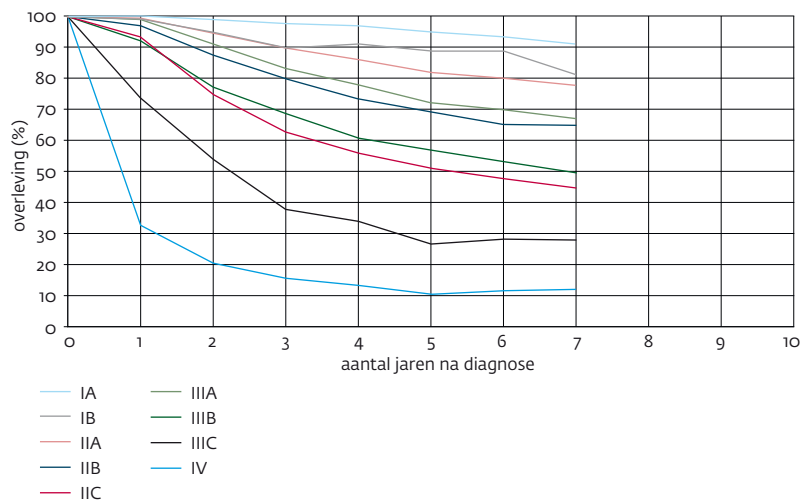
Tabel 1 Klinische stadiëring van het melanoom

AJCC-stadium	T	N	M
0	T in situ	NO	M0
IA	T1a (≤ 1 mm)	NO	M0
IB	T1b (≤ 1 mm)	NO	M0
	T2a (1-2 mm)	NO	M0
IIA	T2b (1-2 mm)	NO	M0
	T3a (2-4 mm)	NO	M0
IIB	T3b (2-4 mm)	NO	M0
	T4a (> 4 mm)	NO	M0
IIC	T4b (> 4 mm)	NO	M0
IIIA-C	Alle T	N1-3	M0
IV	Alle T	Alle N	M1

AJCC = American Joint Committee on Cancer. T = tumorgrootte, bepaald aan de hand
van de breslowdikte en de ulceratie (a = geen ulceratie, b = ulceratie). N =
kliermetastasen, bepaald naar het aantal aangedane klieren en microscopische
kenmerken. M = metastasen op afstand.

Bron: www.oncoline.nl.

Figuur Overleving bij melanoom



Bron: www.iknl.nl.

dacarbazine. De behandelingsresultaten zijn heel matig, met
een responspercentage van rond de 10% en een gemiddelde
responsduur van drie à vier maanden.⁶

Enkele jaren geleden echter is men begonnen middelen te
ontwikkelen die rechtstreeks gericht zijn tegen melanoom-
cellen. Deze zogeheten *targeted therapies* kunnen een belang-
rijke rol gaan spelen bij de behandeling van gemetastaseerd
melanoom.

Ipilimumab blokkeert CTLA-4

Ipilimumab is een middel dat specifiek aangrijpt op het im-
muunsysteem en de afweer tegen melanoomcellen activeert.
Bij het ontstaan van deze immuunrespons spelen T-lymfocy-
ten een belangrijke rol. T-lymfocyten kunnen hun eigen
activiteit downreguleren door een bepaald antigeen tot ex-
pressie te brengen, het cytotoxisch T-lymfocytgeassocieerd
antigeen-4 (CTLA-4).⁷ Als men CTLA-4 blokkeert, staat er geen

Abstract

Kruit WJH. Systemic treatment of cutaneous melanoma. Huisarts Wet 2013;56(3):124-8.

Melanomas are the malignant proliferation of melanocytes in skin, mucous mem-
branes, or epithelia of the eye. The incidence of melanoma, and especially cutaneous
melanoma, is increasing. Once metastatic there are no curative options. Until re-
cently, chemotherapy with dacarbazine was the best option, even though results
were disappointing. New insights into the genetic background of the immune re-
sponse to tumours have led to the development of targeted therapies that promise a
better prognosis. The BRAF inhibitor vemurafenib and the monoclonal anti-CTLA-4
antibody ipilimumab are the first agents to have completed preclinical testing, and
further advances are continually being made. The new therapies, however, are ac-
companied by new side effects, some of which can be life threatening if not recogni-
zed in time. This makes it essential that general practitioners know about these po-
tential side effects, and that patients with metastatic melanoma are closely
monitored.

rem meer op de T-celactivatie en worden de T-lymfocyten hyperresponsief.

Ipilimumab is een volledig gehumaniseerd monokonaal antilichaam dat specifiek bindt aan CTLA-4 en zo de werking ervan blokkeert.⁸ Hierdoor nemen de activiteit en de proliferatie van T-lymfocyten toe en kan door de verhoogde werkzaamheid van het immuunsysteem het melanoom in regressie gaan.

Dat ipilimumab werkt, is inmiddels aangetoond in een tweetal klinische onderzoeken.^{9,10} Het eerste was een gerandomiseerd fase-III-onderzoek bij patiënten die al behandeld waren voor gemetastaseerd melanoom en vergeleek ipilimumab met het peptidevaccin glycoproteïne 100 (gp100). Ipilimumab verlengde de mediane overleving tot 10,1 maanden (versus 6,4 maanden in de groep die alleen gp100 kreeg).⁹ In de groep die ipilimumab (met of zonder gp100) had gekregen was na twee jaar nog 21,6-23,5% in leven, versus 13,7% in de groep die alleen gp100 kreeg. Een tweede fase-III-onderzoek vergeleek de combinatie ipilimumab + dacarbazine met de standaardbehandeling (alleen dacarbazine) in patiënten die nog niet eerder voor gemetastaseerd melanoom waren behandeld.¹⁰ De mediane overleving in de ipilimumabgroep was significant beter (11,2 versus 9,1 maanden), wat wellicht niet erg indrukwekkend is, maar in de follow-up bleek dat na één, twee en drie jaar het aantal overlevenden in de ipilimumabarm steeds 10% hoger lag dan in de dacarbazinearm. Wel hebben eerste ervaringen duidelijk gemaakt dat het enige weken tot zelfs maanden kan duren voor het antitumoreffect van ipilimumab optreedt, en het kan zelfs voorkomen dat de metastasen aanvankelijk toenemen alvorens de activiteit van de tumorcellen afneemt.

Ipilimumab (handelsnaam Yervoy[®]) is inmiddels door de European Medicines Agency (EMA) geregistreerd en mag ook in Nederland worden toegepast. Meestal krijgt de patiënt éénmaal per drie weken een intraveneuze dosis en wordt het effect na vier doses geëvalueerd. De bijwerkingen wijken nogal af van het gebruikelijke bijwerkingenprofiel van chemotherapeutica en hangen sterk samen met het werkingsmechanisme: het zijn auto-immuunverschijnselen en ze kunnen ernstig zijn. De meest voorkomende bijwerkingen zijn colitis met diarree, dermatitis, jeuk, uitval van endocriene organen (hypofysitis, thyreoïditis, adrenalitis), hepatitis en uveïtis. In zeldzame gevallen kan de colitis leiden tot darmperforatie.

Over het algemeen zijn deze bijwerkingen reversibel en goed te behandelen, vaak met corticosteroiden en een enkele maal met TNF-blokkers. Het is echter essentieel dat men ze tijdig herkent, en het is dan ook van groot belang dat de huisarts er kennis van heeft. Een opvallende bevinding is dat de immuungerelateerde bijwerkingen van ipilimumab rechtstreeks lijken samen te hangen met de antitumoractiviteit van het middel.

Vemurafenib blokkeert BRAF

Kanker ontstaat als de strikte controle op geordende en gereguleerde celdeling verstoord raakt. Bij het normale controleproces zijn veel eiwitten betrokken die een cascade van reacties in werking stellen, de zogeheten 'signaaltransduc-

tieroutes'. In kankercellen zijn die signaalcascades verstoord, zodat de cellen zich ongebreideld gaan delen en uitzaaien. De laatste jaren heeft men veel details van dit proces ontrafeld en is men allerlei nieuwe therapeutische mogelijkheden op het spoor gekomen. Een signaalcascade die in belangrijke mate verantwoordelijk is voor de proliferatieve en invasieve eigenschappen van melanoomcellen is het Ras-sigitaalnetwerk. Dit netwerk bestaat uit twee onderscheiden routes, namelijk die van het mitogeengeactiveerd proteïnekinase (MAP-kinase) en die van het fosfatidyl-inositol-3-kinase (PI3-kinase).¹¹

Bij tot wel 90% van de huidmelanomen blijkt de MAP-kinaseroute geactiveerd te zijn door oncogene mutaties. Een van de onderdelen van deze signaalcascade is het serine/threonineproteïnekinase B-raf. Een mutatie in het BRAF-gen kan leiden tot continue activatie van de MAP-kinaseroute, en daarmee tot sterke tumorcelproliferatie en oncogene activiteit. Bij ongeveer de helft van de melanomen treft men zo'n activerende mutatie aan. Men is daarom op zoek gegaan naar een middel dat alleen het gemuteerde BRAF remt, zonder effect te hebben op het normale (wildtype) BRAF, en uiteindelijk vond men de krachtige en specifieke BRAF-remmer vemurafenib. De eerste resultaten uit fase-I- en -II-onderzoek bij patiënten in stadium IV lieten responspercentages zien van meer dan 50%, en daarnaast bleef nog een aanzienlijk aantal patiënten stabiel. Slechts 10% van de patiënten reageerde niet op vemurafenib en toonde tumorprogressie. Na deze opvallende resultaten is vemurafenib in een groot gerandomiseerd fase-III-onderzoek vergeleken met de standaardchemotherapie (dacarbazine) in niet eerder systemisch behandelde stadium-IV-patiënten. De behandelingsresultaten met vemurafenib waren veel beter dan die met dacarbazine (responspercentage 48% versus 5%, progressievrije overleving 5,3 versus 1,6 maanden, mediane overleving 12,3 versus 8 maanden).¹²

Op basis van deze bevindingen heeft de EMA vemurafenib (handelsnaam Zelboraf[®]) goedgekeurd voor de initiële behandeling van gemetastaseerde melanoompatiënten, als vervanging van dacarbazine. Vanwege zijn selectiviteit kan vemurafenib alleen toegepast tegen tumoren waarin de speciale BRAF-mutatie aanwezig is (ongeveer 50% kans). Daarom zal men voorafgaand aan de behandeling altijd eerst een test doen op het tumorweefsel. Als de mutatie afwezig is, komt de patiënt niet in aanmerking voor vemurafenib.

Vemurafenib moet oraal worden ingenomen. Het standaardschema is tweemaal daags 960 mg, continu te gebruiken. Het middel kan zeer snel werken, de tumorgerelateerde klachten verminderen of verdwijnen soms al binnen enkele dagen en metastasen kunnen al na een week aanzienlijk zijn geslonken.

Bijwerkingen zijn vermoeidheid, algehele malaise, pijnlijke spieren en gewrichten, exantheem, jeuk en gastro-intestinale klachten. Er kan zich hypertensie ontwikkelen of een bestaande hypertensie kan verergeren. Ook is de huid tijdens het gebruik van vemurafenib extreem gevoelig voor zonlicht, zelfs achter glas. De patiënt moet zich zeer goed tegen zonlicht beschermen (factor 50) om niet te verbranden. Een ander opval-

Tabel 2 Aandachtspunten voor de huisarts

Middel	Aandachtspunt	Actie
Dacarbazine	misselijkheid en braken koorts	anti-emetica volgens vast schema, bijvoorbeeld metoclopramide 4 dd 10 mg overleg met oncoloog, cave leukopenie
Ipilimumab	ernstige diarree uitval van endocriene organen uveïtis hepatitis, ernstige leverfunctiestoornissen	direct overleg met internist-oncoloog in verband met risico op darmperforatie bij tekenen van een (dreigende) adrenale crisis (dehydratie, hypotensie, shock) direct overleg met internist-oncoloog bij oogklachten laagdrempelig overleg met oogarts direct overleg met internist-oncoloog
Vemurafinib	hypertensie vermoeidheid, malaise pijnlijke spieren en gewrichten grote gevoeligheid voor zonlicht ontwikkeling van plaveiselcelcarcinomen	behandelen, zo nodig overleg met internist geen behandeling mogelijk paracetamol zo nodig zonlicht mijden, bescherming met factor 50 bij nieuwe afwijkingen aan huid, mond en anus overleg met dermatoloog

lend verschijnsel is dat zich bij tamelijk veel patiënten (10-20%) plaveiselcarcinomen van de huid kunnen ontwikkelen. Deze kunnen zich voordoen als snel groeiende keratoacanthomen en moeten chirurgisch verwijderd worden.

Bij patiënten die onder behandeling zijn met vemurafinib is nauwkeurige controle van de huid dus belangrijk. Daarbij moet men ook bedacht zijn op afwijkingen aan cervix en anus, want deze organen zijn eveneens bedekt met plaveiselepitheel.

ROL VAN DE HUISARTS

Zoals gezegd brengen de *targeted therapies* geheel andere, en veel minder bekende, bijwerkingen met zich mee dan de gebruikelijke chemotherapieën. Soms zijn deze bijwerkingen ernstig, en als ze niet tijdig herkend worden kunnen ze levensbedreigend zijn. Daarom is enige kennis van de nieuwe behandelingen ook voor de huisarts van belang om eventuele bijwerkingen tijdig te kunnen herkennen. [Tabel 2] geeft een overzicht van de belangrijkste bijwerkingen en aandachtspunten bij de systemische behandeling van melanoom.

ONTWIKKELINGEN

De zoektocht naar nieuwe *targeted therapies* gaat inmiddels onverminderd door. Op het gebied van de immunotherapie onderzoekt men onder andere de receptor *programmed cell death protein 1* (PD-1). De PD-1-receptor komt tot expressie op geactiveerde T-lymfocyten en remt deze af zodat de immuunrespons tegen de tumor zwakker wordt. Men probeert nu een antilichaam te vinden dat de PD-1-receptor blokkeert en de afweer op peil houdt. Zo'n middel geeft hopelijk dezelfde of zelfs betere resultaten als ipilimumab, zonder de ernstige autoimmuuniteitsverschijnselen. Inmiddels lopen er klinische onderzoeken naar PD-1-antilichamen. Verder hebben onderzoekers in de afgelopen jaren diverse andere tumorantigenen op melanoomcellen geïdentificeerd waartegen humorale en cellulaire immuunresponsen kunnen worden opgewekt die tot waarneembare tumorverkleining kunnen leiden.

Op het gebied van de signaaltransductieroutes zijn er naast vemurafinib ook andere tyrokinaseremmers in ontwikkeling (bijvoorbeeld MEK-inhibitoren), die een andere selectiviteit hebben of die inwerken op andere onderdelen van de MAP-kinaseroute. Dit kan belangrijk zijn voor melanoompatiënten bij

wie de tumor geen mutatie heeft in BRAF maar in een andere gen, dat codeert voor een andere component van de cascade. Het kan ook belangrijk zijn voor patiënten met een BRAF-mutatie die resistent zijn geworden tegen vemurafinib. Er zijn al patiënten bij wie deze resistentie kon worden overwonnen door een tweede remmer met een ander aangrijppingspunt aan de behandeling toe te voegen.

Een andere mogelijkheid die momenteel onderzocht wordt, is het combineren van een immunologische behandeling met een BRAF-remmer. Het aantrekkelijke hiervan is dat de snel opkomende, maar soms kortdurende antitumorwerking van de BRAF-remmer kan worden ondersteund door de trage maar langer aanhoudende werking van het immunologisch werkende middel.

De meeste melanomen ontstaan in chronisch beschadigde huid, maar ook mucosale melanomen komen voor, al zijn deze zeldzaam. Mucosale melanomen hebben een andere ontstaanswijze, en BRAF-mutaties spelen zelden een rol. Ongeveer 20% van deze melanomen heeft mutaties in het enzym c-kit, dat betrokken is bij allerlei signaaltransductieroutes. De tyrosinekinaseremmer imatinib remt c-kit en heeft een grote reputatie opgebouwd bij de behandeling van gastro-intestinale stromaceltumoren en chronische myeloïde leukemie. Nu vastgesteld is dat c-kit ook een rol speelt in de groei van bepaalde melanomen, onderzoekt men de mogelijkheden van imatinib en andere c-kit-remmers bij melanomen waarin c-kit-mutaties aanwezig zijn.

CONCLUSIE

Gemetastaseerd melanoom liet zich tot voor kort nauwelijks behandelen. Er zijn de laatste jaren echter belangrijke ontdekkingen gedaan op het gebied van de oncogenese en het functioneren van het immuunsysteem bij melanomen. De nieuwe behandelingsvormen die daaruit zijn voortgekomen, hebben de vooruitzichten voor patiënten met gemetastaseerd melanoom al merkbaar verbeterd. Naar verwachting zal de behandeling van gemetastaseerd melanoom zich in de komende jaren stormachtig verder ontwikkelen. ■

Dit nascholingsartikel is een aflevering in de serie 'Oncologie'.

LITERATUUR

- Hollestein LM, Van den Akker SA, Nijsten T, Karim-Kos HE, Coebergh JW, De Vries E. Trends of cutaneous melanoma in The Netherlands: Increasing incidence rates among all Breslow thickness categories and rising mortality rates since 1989. *Ann Oncol* 2012;23:524-30.
- Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: Validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001;19:3622-34.
- Wheatley K, Ives N, Hancock B, Gore M, Eggermont A, Suci S. Does adjuvant interferon-alpha for high-risk melanoma provide a worthwhile benefit? A meta-analysis of the randomised trials. *Cancer Treat Rev* 2003;29:241-52.
- Pirard D, Heenen M, Melot C, Vereecken P. Interferon alpha as adjuvant postsurgical treatment of melanoma: a meta-analysis. *Dermatology* 2004;208:43-8.
- Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti D. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:493-501.
- Agarwala SS. Current systemic therapy for metastatic melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009;9:587-95.
- Wolchok JD, Saenger Y. The mechanism of anti-CTLA-4 activity and the negative regulation of T-cell activation. *Oncologist* 2008;13 Suppl 4:2-9.
- Movva S, Verschraegen C. The monoclonal antibody to cytotoxic T lymphocyte antigen 4, ipilimumab (MDX-010), a novel treatment strategy in cancer management. *Expert Opin Biol Ther* 2009;9:231-41.
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711-23.
- Robert C, Thomas L, Bondarenko, O'Day S, Weber J, Garbe K, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364:2517-26.
- Hocker TL, Singh MK, Tsao H. Melanoma genetics and therapeutic approaches in the 21st century: Moving from the bedside to the bedside. *J Invest Dermatol* 2008;128:2575-95.
- Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. BRIM-3 Study Group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364:2507-16.

Tijdschrift voor praktijkondersteuning

In het februari-nummer van het Tijdschrift voor praktijkondersteuning onder meer aandacht voor zorgpaden, het scherp instellen van het glucosegehalte en systematisch georganiseerde ouderenzorg.

ZORGPADEN EERSTE LIJN

Zorgpaden in de eerste lijn richten zich op wat er moet gebeuren, door wie en wanneer bij een bepaalde patiëntengroep. Elke patiënt doorloopt een op maat gemaakt zorgpad. Anke de Veer en haar mede-onderzoekers vroegen 231 praktijkondersteuners om een vragenlijst over het onderwerp zorgpaden in te vullen en hieruit bleek dat de meeste praktijkondersteuners het wenselijk vinden om in de eerste lijn met zorgpaden te werken. Zij verwachten dat dit leidt tot een betere taakverdeling en afstemming en een betere benutting van elkaar expertise. Wel denkt ruim de helft dat het de bureaucratie in de zorg vergroot.

GLUCOSEGEHALTE INSTELLEN

De afgelopen jaren is steeds duidelijker geworden dat het verlagen van het

HbA1c tot < 7% lang niet in alle gevallen zinvol is. Het verlagen van een te hoog glucosegehalte verlaagt vooral de kans op microvasculaire complicaties die vaak pas na jaren ontstaan, niet de kans op sterfte. Intensivering van hyperglykemiebehandeling leidt echter wel tot significant meer hypo's. Guy Rutten geeft met voorbeelden aan waarom het tijd is om het beleid bij te stellen, zoals ook de herziene versie van de NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 zal doen.

SYSTEMATISCHE OUDERENZORG

De hulpverleners binnen de ouderenzorg werken niet systematisch, waardoor ze de zorgbehoeftes van ouderen onvoldoende onderkennen en te veel voorbijgaan aan de eigen regie en wensen van ouderen. In het Transitieproject van VUmc vormden huisarts en praktijkondersteuners samen een kernteam in de complexe zorg. De praktijkondersteuner coördineert als generalist en zet waar nodig specialistische expertise in. Samen met de huisarts blijft zij de patiënt volgen.

Het Tijdschrift voor praktijkondersteuning verschijnt tweemaandelijks en kost € 77,00 per jaar. Heeft uw praktijkondersteuner nog geen abonnement? Vraag een proefexemplaar aan en bezoek ook eens de website www.tijdschriftpraktijkondersteuning.nl. Meer informatie: Klantenservice Bohn Stafleu van Loghum bv, Postbus 246, 3990 GA Houten. Telefoon (030) 6383736, www.bsl.nl. ■

