

Nieuwsbrief  
November 2020

# ST ANTONIUS

## ILD EXPERTISECENTRUM

EEN UITGAVE VAN HET  
ST. ANTONIUS ZIEKENHUIS, UTRECHT/NIEUWEGEIN



## Longtransplantatie

Longtransplantatie kan de laatste therapeutische mogelijkheid zijn bij patiënten met een eindstadium van een longziekte om het leven te verlengen, dan wel kwaliteit van leven te verbeteren. In het St. Antonius Ziekenhuis vindt screening van en begeleiding na longtransplantatie plaats.

De meeste longziekten zijn helaas niet te genezen en een longtransplantatie kan patiënten opnieuw toekomstperspectief geven en dat is het mooie aan het vak, aldus dr. Liesbeth ten Klooster (links op de foto). "Tijdens mijn opleiding tot longarts heb ik onderzoek gedaan naar longtransplantatie in Nederland (in samenwerking met UMC Utrecht, UMC Groningen en Erasmus MC) en hebben we laten zien dat de wachtlijststerfte onder patiënten met longfibrose hoog was.

Tegenwoordig is de wachtlijst anders opgebouwd en gaat het er niet meer om hoe lang je op de wachtlijst staat maar wordt je plek op de wachtlijst bepaald door de hoogte van de LAS (lung allocation score).

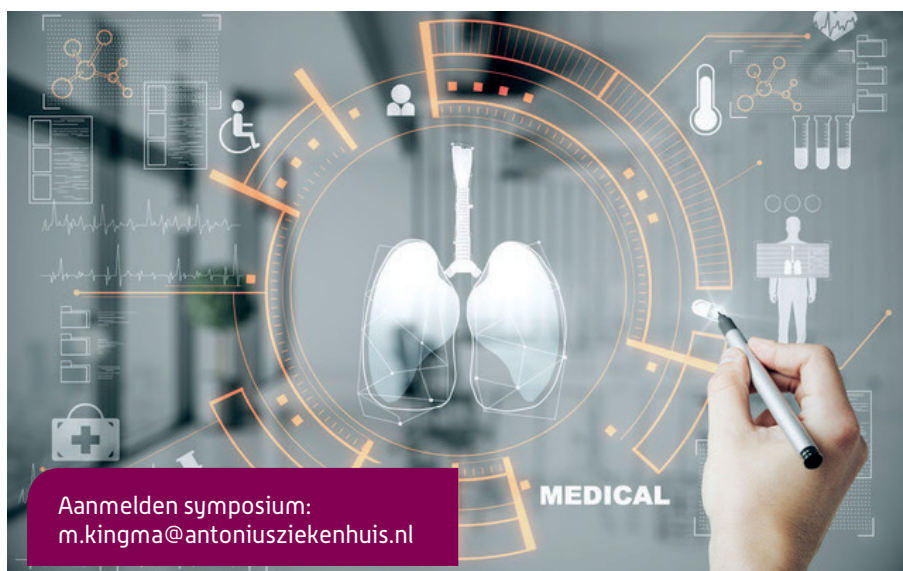
Longtransplantatie is een bijzonder stukje geneeskunde binnen de Longziekten, waarbij je een intensief traject aangaat met patiënt en partner/familie, die vaak tussen hoop en vrees leven ten tijde van de wachtlijstperiode".

### Verder in deze nieuwsbrief:

- Prof. dr. Jules van den Bosch Symposium IX
- GM-CSF bij Pulmonale Alveolaire Proteïnose
- Vragenlijsten over genetica bij longfibrose

# Prof. dr. Jules van den Bosch Symposium Innovations in daily ILD-care

Donderdag 7 januari 2021



Aanmelden symposium:  
[m.kingma@antoniusziekenhuis.nl](mailto:m.kingma@antoniusziekenhuis.nl)

Het symposium wordt dit jaar een fysiek en interactief online event met medewerking van ILD-behandelcentra in Arnhem, Eindhoven, Enschede, Groningen en Venlo. U kunt het programma volgen op een van de genoemde locaties of via een eigen streaming link. Let op, er is een beperkt aantal plaatsen beschikbaar per locatie (maximaal 15-20 personen). Voorkeur voor fysieke aanwezigheid op een specifieke locatie kunt u aangeven bij uw aanmelding, welke worden gehonoreerd op volgorde van ontvangst.

## ILD medicatie studies

Onderstaande studies staan open voor inclusie van patiënten:

### BOEHRINGER 1305.0013 STUDIE

A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group study in IPF patients over 12 weeks evaluating efficacy, safety and tolerability of BI 1015550 taken orally.

### DANAZOL STUDIE

Danazol for the treatment of pulmonary fibrosis. IPF patiënten in het St. Antonius Ziekenhuis wordt off-label danazol aangeboden wanneer zij progressieve ziekte hebben ondanks reguliere behandeling.

### TIRED STUDIE

A randomized controlled Trial of a web-based psychological Intervention to REDuce stress and fatigue in patients with sarcoidosis.

Contact R&D Longen:  
[Longziekten-r&d@antoniusziekenhuis.nl](mailto:Longziekten-r&d@antoniusziekenhuis.nl)

## Programma

Ochtendvoorzitter **dr. Renske Vorselaars**  
Chatfunctie coördinator  
Dr. Marcel Veltkamp

- 09.00 – 09.30 **Inloggen**  
09.30 – 09.35 **Opening symposium**  
Prof. dr. Jan Grutters  
09.35 – 10.20 **Long organoids**  
Prof. dr. Hans Clevers  
10.20 – 10.50 **Home-monitoring in IPF**  
Dr. Marlies Wijsenbeek  
10.50 – 11.10 Pauze  
11.10 – 11.30 **Big data in clinical research**  
Alisa Westerhof MSc. en  
Drs. Marian Quanjel  
11.30 – 11.45 **Monogenic pulmonary fibrosis**  
Dr. Coline van Moorsel  
11.45 – 12.30 **Casus I**  
Drs. Frouke van Beek  
Drs. Carmen Ambarus  
Drs. Lucianne Langezaal  
12.30 – 13.30 Lunch

Middagvoorzitter **prof. dr. Jan Grutters**  
Chatfunctie coördinator  
Drs. Bekir Karakaya

- 13.30 – 14.00 **Mechanisms of ARDS in the COVID-era**  
Dr. Marcel Veltkamp en  
Dr. Matthijs van Oosterhout  
14.00 – 14.45 **Pulmonary fibrosis post COVID**  
Prof. dr. Paolo Spagnolo  
14.45 – 15.05 Pauze  
15.05 – 15.35 **Palliatieve zorg**  
Prof. dr. Saskia Teunissen  
15.35 – 16.20 **Casus II**  
Drs. Frouke van Beek  
Drs. Carmen Ambarus  
Drs. Lucianne Langezaal  
16:20 Sluiting symposium



## Screening voor longtransplantatie

Dr. Liesbeth ten Klooster,  
longarts

**Patiënten met een eindstadium longziekte (bijvoorbeeld bij COPD, pulmonale hypertensie, interstitiële longziekten) kunnen in aanmerking komen voor een longtransplantatie (LTX). Patiënten kunnen dan verwezen worden naar een LTX-centrum.**

Belangrijk is dat er niet op voorhand al belangrijke contra-indicaties zijn, zoals bijvoorbeeld een recente maligniteit, en dat patiënt relatief nog in een goede conditie is, immers patiënt moet wel een zware operatie kunnen doorstaan. Verwijzing voor screening vindt bij voorkeur niet te vroeg, maar zeker niet te laat plaats.

Na verwijzing volgt er vaak een kennismakingsgesprek op de poli. Tijdens dit eerste bezoek wordt er een indruk verkregen over de algehele conditie van patiënt en alle noodzakelijke informatie van patiënt verzameld. Er wordt uitgebreid stilgestaan bij wat een longtransplantatie eigenlijk concreet inhoudt, de verschillende fasen die moeten worden doorlopen (screening-wachtlIJst-transplantatie-posttransplantatie) en prognose.

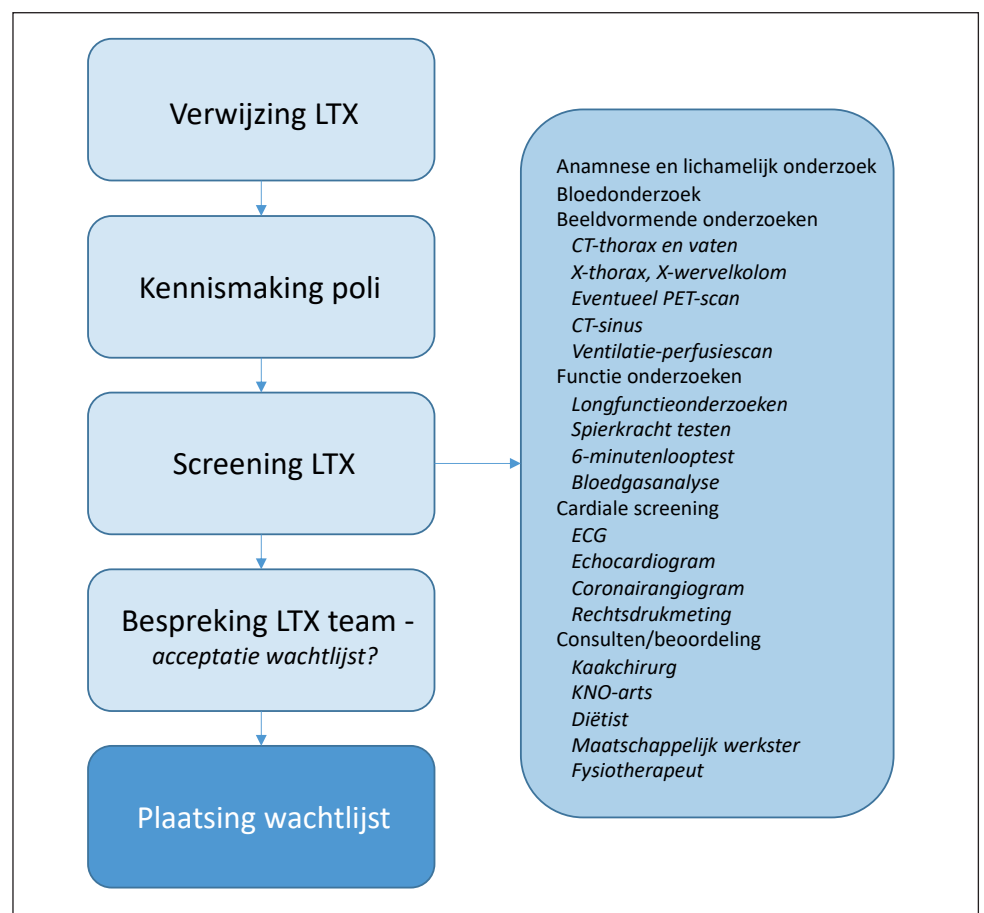
Als arts en patiënt samen denken dat een screening op dat moment de juiste stap is, wordt deze ingepland. Dit is vaak een klinische opname van een kleine week waarin alle onderzoeken worden verricht. Dit bestaat uit lichamelijk onderzoek, verschillende longfunctie- en spierkrachttesten, verschillende soor-

ten scans, bloedonderzoek, uitgebreide screening van het hart (met een coronairangiogram en rechtsdrukmeting), consultatie van KNO-arts, kaakchirurg, maatschappelijk werkster, diëtist en fysiotherapeut (zie flowchart).

Na de screening worden de resultaten verzameld, een proef-LAS berekend en patiënt besproken binnen het LTX-team met de collega's (longartsen, thoraxchi-

rurgen, anesthesisten en intensivisten) in het UMC Utrecht.

Het plaatsen dan wel afwijzen van wachtlIJstplaatsing van een patiënt is een zorgvuldig en soms moeilijk afgewogen beslissing van het hele team. Als patiënt wordt geaccepteerd voor de wachtlIJst zal hij/zij worden aangemeld bij Eurotransplant en wordt een definitieve LAS berekend.



Flowchart screening longtransplantatie.



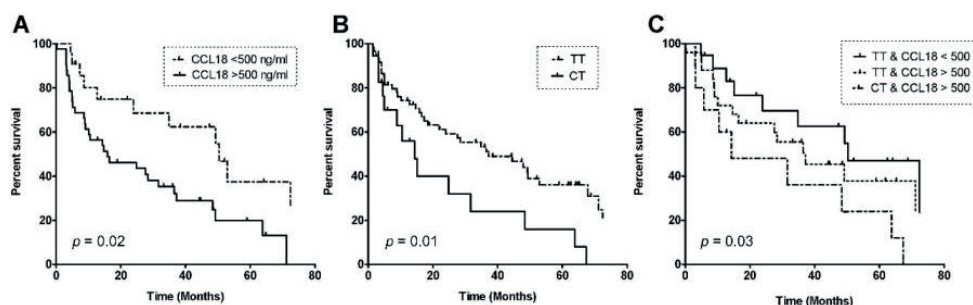
# Biomarker CCL18 identificeert progressieve IPF

Sofia Moll, MSc  
arts-onderzoeker

**CC-chemokine ligand 18 (CCL18) reguleert de productie van collageen door longfibroblasten en is geassocieerd met progressieve ziekte en verhoogde mortaliteit in idiopathische pulmonale fibrose (IPF).**

In samenwerking met het Fraunhofer Institute en het German Lung Research Center (DZL) in Hannover (Duitsland) heeft het ILD Expertisecentrum van het St. Antonius Ziekenhuis onderzoek verricht naar de invloed van genetische variaties in het *CCL18* gen op eiwitproductie en mortaliteit in IPF.

Hieruit blijkt dat hogere serum CCL18 spiegels en mRNA worden gevonden bij dragers van de rs2015086 C variant in



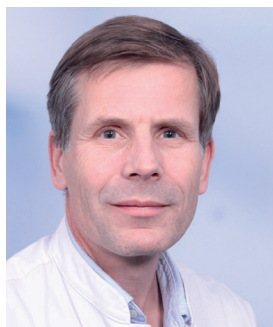
het *CCL18* gen. Tevens overleden patiënten eerder met het desbetreffende genotype in combinatie met verhoogde serum CCL18 spiegels in vergelijking met andere genotypen en/of lagere spiegels (fig A-C).

Deze associaties werden gevalideerd in twee Duitse IPF replicatie cohorten, één

cohort behandeld zonder en één met antifibrotische therapie. Uit deze studies blijkt dat CCL18 een prognostische waarde heeft op de overleving bij IPF.

Meer lezen:  
Wiertz, Moll, Caliskan  
CCL18 Part A and B.  
J Clin Med. 2020 Jun 21;9(6):1940,1993

## Prof. dr. Jan Grutters gekozen tot vice-president van WASOG 2020-2023



De WASOG (World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders) is een organisatie die zich richt

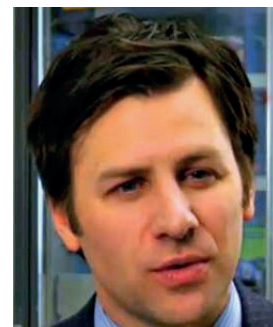
op verbetering van de zorg voor patiënten met interstiële longziekten, stimulering van "evidence based behandeling" en vergroting van de kennis onder zorgprofessionals. De organisatie



**WASOG**  
World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders

is uniek vanwege zijn wereldwijde en multidisciplinaire karakter.

In juli 2020 werd prof. dr. Jan Grutters (links op de foto) benoemd tot vice-president van de WASOG. Daarmee wordt hij over 3 jaar in principe president-elect en over 6 jaar president (voorzitter). Jan Grutters wil met de WASOG bouwen aan verdere internationale samenwerking, een wereldwijd netwerk voor kennisdeling, patiëntenparticipatie en onderzoek ten behoeve van zorgverbetering.



"WASOG brings together clinicians and scientists dedicated to ILD from all over the globe." Dan Culver, President WASOG

<https://www.wasog.org/>



# IMPALA trial

Dr. Marcel Veltkamp,  
longarts

**Pulmonale Alveolaire Proteïnose (PAP)** is een ultrazeldzame longaandoening met een geschatte prevalentie van 7-27 per 1 miljoen. Het centrale probleem bij dit ziektebeeld is een verminderde functie van het cytokine Granulocyte/Macrophage-Colony Stimulating Factor (GM-CSF). GM-CSF is nodig voor goed functionerende alveolaire macrofagen.

Naast een belangrijke rol in de afweer hebben alveolaire macrofagen ook een belangrijke taak in het opruimen van intra-alveolaire eiwitten zoals bijvoorbeeld surfactant. Op volwassen leeftijd is de aanwezigheid van auto-antistoffen tegen GM-CSF meestal de oorzaak van PAP, de zogenaamde autoimmuun PAP. Patiënten presenteren zich doorgaans met langzaam progressieve dyspnoe, hypoxemie of infecties.

Bij patiënten met ernstige pulmonale beperkingen bestaat de behandeling uit (herhaaldelijke) spoelingen van de long; de zogenaamde hele longlavage. Onder narcose wordt gedurende enkele uren één long beademd terwijl de andere long met fysiologisch zout wordt schoongespoeld. Dit is voor patiënten een belastende ingreep, zeker wanneer het meerdere keren per jaar verricht moet worden.

In een grote internationale RCT, waaraan het ILD Expertisecentrum ook heeft deelgenomen, is onderzocht of het vernevelen met recombinant GM-CSF een gunstig effect heeft bij patiënten met autoimmuun PAP.

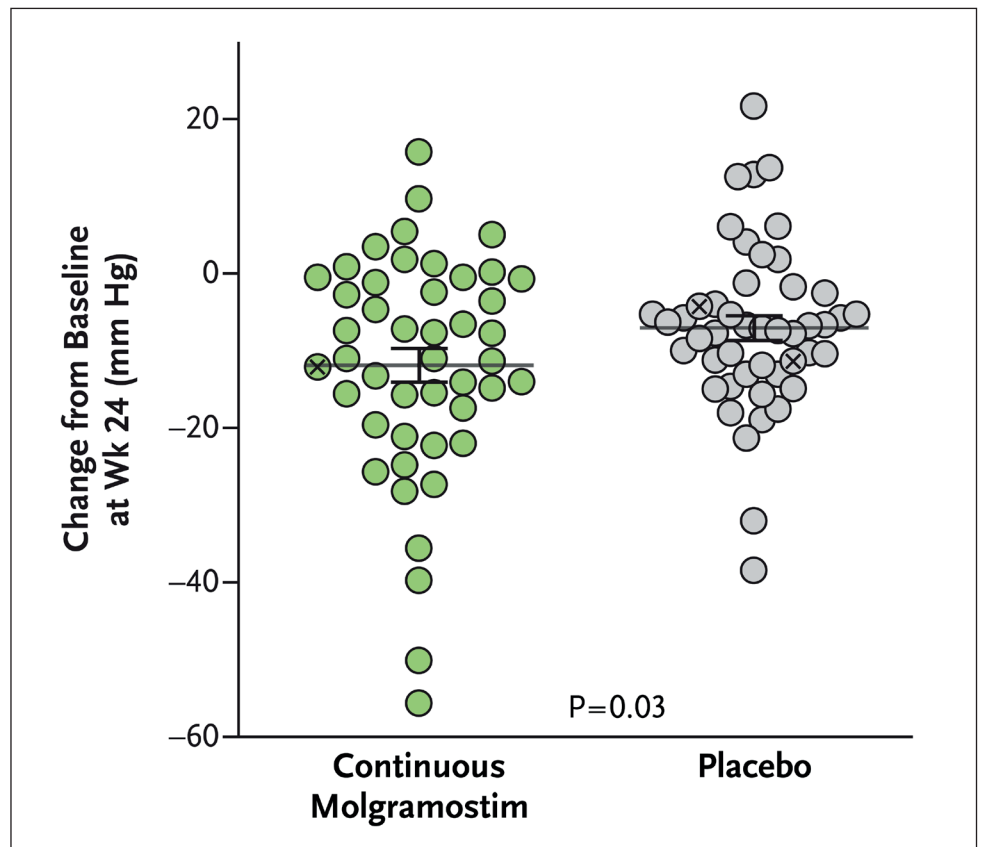


Figure 1. Change from Baseline in the Alveolar-Arterial Difference in Oxygen Concentration at Week 24.

De resultaten van deze IMPALA-trial zijn in september gepresenteerd tijdens de virtuele ERS en inmiddels gepubliceerd in de NEJM. Het blijkt dat vernevelen met GM-CSF zorgt voor een verbetering van de Aa-gradiënt en longfunctie bij patiënten met autoimmuun PAP. Sinds het starten van deze studie is het aantal hele longspoelingen dat jaarlijks wordt uitgevoerd in het St. Antonius Ziekenhuis dan ook afgenomen van gemiddeld

15-20 per jaar naar ongeveer 2-4 per jaar. Deze studie is hiermee echt een stap vooruit in de behandeling van patiënten met deze ultrazeldzame interstiële longziekte.

Meer lezen:

Trapnell, et al. Inhaled Molgramostim Therapy in Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis. *N Engl J Med* 2020; 383:1635-164



## PREDMETH studie

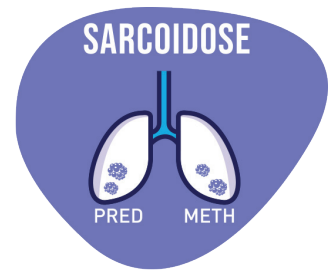
Raisa Kraaijvanger, MSc  
onderzoeker

In de PREDMETH studie wordt de werkzaamheid en veiligheid van het geneesmiddel methotrexaat vergeleken met dat van prednison voor de behandeling van sarcoidose. Daarnaast wordt er gezocht naar nieuwe biomarkers in het bloed.

Biomarkers zijn lichaamstoffen die iets kunnen zeggen over ziektebeloop en response op behandeling. Hiermee hopen we de behandeling beter te kunnen afstemmen op de individuele patiënt en meer inzicht te krijgen in de ziekte.

Dit onderzoek loopt in 18 ziekenhuizen verspreid over heel Nederland.

Patiënten met longsarcoïdose die nog niet eerder behandeld zijn, kunnen voor deelname aan de studie verwezen worden naar één van de deelnemende centra. Hier wordt door middel van loting bepaald welke behandeling voorgeschreven zal worden. Gedurende de studie heeft de patiënt één extra afspraak ten opzichte van reguliere zorg, verder wordt de gezondheid ook thuis gemeten met behulp van home monitoring. Zo worden de effecten van behandeling zo optimaal mogelijk in kaart gebracht.



Meer info: [Predmeth.nl](https://Predmeth.nl)

## PUBLICATIES

Selectie van recente publicaties St. Antonius ILD Expertisecentrum

**When the Game Changes: Guidance to Adjust Sarcoidosis Management During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic.**

Sweiss NJ, Korsten P, Syed HJ, Syed A, Baughman RP, Yee AMF, Culver DA, Sosenko T, Azuma A, Bonella F, Costabel U, Drake WP, Drent M, Lower EE, Israel-Biet D, Mostard RLM, Nunes H, Rottoli P, Spagnolo P, Wells AU, Wuyts WA, Judson MA. Chest. 2020 Sep;158(3):892-895.

**Benefit of Wearing an Activity Tracker in Sarcoidosis.**

Drent M, Elfferich M, Breedveld E, Vries J, Strookappe B. J Pers Med. 2020 Aug 22;10(3):97

**Lung Transplantation Has a Strong Impact on the Distribution and Phenotype of Monocyte Subsets.**

Schreurs I, Meek B, Hijdra D, van Moorsel CHM, Luijk HD, Kwakkel-van Erp JM, Oudijk E, van Kessel DA, Grutters JC. Transplant Proc. 2020 Apr;52(3):958-966.

**Immunoreactivity to metal and silica associates with sarcoidosis in Dutch patients.**

Beijer E, Meek B, Bossuyt X, Peters S, Vermeulen RCH, Kromhout H, Veltkamp M. Respir Res. 2020 Jun 8;21(1):141.

**Pulmonary Fibrosis and a TERT Founder Mutation With a Latency Period of 300 Years.**

van der Vis JJ, van der Smagt JJ, Hennekam FAM, Grutters JC, van Moorsel CHM. Chest. 2020 Aug;158(2):612-619.





## Vragenlijsten over genetica bij longfibrose

Drs. Michelle Terwiel,  
Onderzoeker



Interstitiële longziekten (ILD's) vormen een gevarieerde groep met gemeenschappelijke kenmerken op verschillende gebieden. Het voorkomen van familiale ziekte is bevestigd bij sarcoïdose en ILD's met longfibrose. In de afgelopen tijd zijn er verschillende genetische factoren ontdekt die, mogelijk in combinatie met omgevingsfactoren, bijdragen aan het risico op ILD's. De meest bekende zijn de DNA mutaties die familiale longfibrose veroorzaken.

Wanneer er sprake is van een genetische aandoening krijgen mensen vaak genetische counseling. Dit is een proces waarbij patiënten of familieleden die een genetisch risico hebben op een ziekte informatie krijgen over verschillende aspecten daarvan zoals oorzaken, gevolgen, de kans op het ontwikkelen van ziekte, het doorgeven van de ziekte aan kinderen, of zelfs mogelijkheden om ziekte te voorkomen, vermijden, of de nadelige gevolgen ervan te beperken. Helaas is voor ILD's nog niet volledig duidelijk wanneer familiale ziekte goed uitgevraagd moet worden en wanneer genetische diagnostiek van belang is.

Om de zorg voor patiënten en familieleden met familiäre ziekte te verbeteren is het belangrijk te weten hoe deze er op dit moment uitziet. Welke vragen hebben patiënten, familieleden, en hun longartsen? Wat weten ze van de ontwikkelingen binnen het genetisch onderzoek? Waar is behoefte aan? Zitten longartsen, patiënten en familieleden wat betreft dit onderwerp op één lijn?

Wij hebben vragenlijsten ontwikkeld om deze vragen te kunnen beantwoorden, zowel voor patiënten en familieleden, als voor longartsen. Deze vragenlijsten worden wereldwijd uitgezet via de ERS, de WASOG en patiëntenverenigingen. Met de antwoorden hopen we bij te kunnen



### online vragenlijst

#### Longartsen



<https://research-academie.antoniuziekenhuis.nl/redcap/surveys/?s=48DTCJ8AM4>



#### Patiënten en familieleden

<https://research-academie.antoniuziekenhuis.nl/redcap/surveys/?s=TJAH47K9EH>

Zie ook: <https://www.ildcare.nl> onder het kopje: Vragenlijsten over genetisch onderzoek bij ILD.

dragen aan zorg rondom familiale ziekte. Hoe meer verschillende mensen de vragenlijsten beantwoorden, des te groter is de kans dat we dit doel bereiken.

**Wilt u hieraan bijdragen? Kopieer en plak bovenstaande link in uw internetbrowser.**

Alvast hartelijk dank namens de ERS werkgroep voor genetica bij longfibrose onder leiding van Dr. Raphaël Borie, longarts Bichat ziekenhuis, Parijs en Dr. Coline van Moorsel, hoofd ILD Research St. Antonius ILD Expertisecentrum, Nieuwegein.

Voor vragen en/of opmerkingen: [m.terwiel@antoniuziekenhuis.nl](mailto:m.terwiel@antoniuziekenhuis.nl)



### COLOFON

#### ILD Expertisecentrum

Prof. dr. Jan Grutters, longarts  
Onderdeel van St. Antonius  
Ziekenhuis Utrecht/Nieuwegein/  
Woerden

#### Nieuwsbrief ILD EC

Frequentie 2 x per jaar  
Verzending aan longartsen, long-  
artsen i.o., verwijzend specialisten  
en patiëntenverenigingen.

#### Informatie

Voor meer informatie verwijzen  
wij u naar de website: [www.long-  
centrum.nl](http://www.long-<br/>centrum.nl)  
T 088 - 320 14 01 of via  
E [ILD@antoniuziekenhuis.nl](mailto:ILD@antoniuziekenhuis.nl)

#### Second opinions

Schriftelijk incl. beeldvorming  
ILD Expertisecentrum  
St. Antonius Ziekenhuis  
Postbus 2500  
3430 EM Nieuwegein

#### R&D trials

Marleen Peterse-van Schip  
[longziekten-r&d@antoniuzie-  
kenhuis.nl](mailto:longziekten-r&d@antoniuzie-<br/>kenhuis.nl)

#### Wetenschappelijk onderzoek

Dr. Coline van Moorsel  
[c.van.moorsel@antoniuzieken-  
huis.nl](mailto:c.van.moorsel@antoniuzieken-<br/>huis.nl)

#### Biobank coördinator

Drs. Annelies Wind  
[biobank@antoniuziekenhuis.nl](mailto:biobank@antoniuziekenhuis.nl)

## TEAMWORK

In het ILD Expertisecentrum staat teamwork centraal bij diagnose, therapie en onder-  
zoek. Op deze plaats stellen wij voor: de wekelijkse transplantatiebespreking in het  
St. Antonius Ziekenhuis.



Maandagochtendbespreking met v.l.n.r. de longartsen dr. Diana van Kessel,  
dr. Liesbeth ten Klooster, verpleegkundigen Marlies Langezaal en Mieke de Wit,  
secretarissen Monique Jansen en Hedy Snijders, fysiotherapeute Tinky de Veld,  
diëtiste Heleen Froon en maatschappelijk werkster Wil van de Rijt.

### BEROEPSDEFORMATIE?



Pulmonale Alveolaire Proteïnose

### AGENDA ILD Expertisecentrum



**7 januari 2021**

Prof. dr. Jules van den Bosch  
Symposium IX



Bijeenkomsten zijn uitgesteld  
i.v.m. COVID-19 pandemie