

Nieuwsbrief
November 2018

EEN UITGAVE VAN HET
ST. ANTONIUS ZIEKENHUIS, NIEUWEGEIN



Cardiale sarcoïdose

Zoals bekend is cardiale betrokkenheid een belangrijke doodsoorzaak bij sarcoïdose, aldus Annelies Bakker, cardioloog (links op de pagina). Het kan leiden tot ritme- of geleidingsstoornissen, hartfalen of acute hartdood.

Slechts 5-10% van alle patiënten met sarcoïdose heeft cardiale symptomen zoals hartkloppingen of (pre)syncope, maar meerdere studies tonen dat cardiale betrokkenheid wel in 20-30% van alle sarcoïdosepatiënten voorkomt. Een groot deel is dus asymptomatisch. In praktijk blijkt dit een lastig gegeven. Hoe kun je hier het beste op screenen? Welke

onderzoeken zijn geïndiceerd? Wanneer verwijst je naar de cardioloog?

Anderzijds komt het ook regelmatig voor dat een patiënt zich initieel presenteert met een cardiaal probleem, zoals AV geleidingsstoornissen, ventrikeltachycardie of hartfalen. Als dit de eerste uiting is van sarcoïdose wordt deze diagnose nog regelmatig gemist met mogelijk desastreuze gevolgen voor de patiënt.

Verderop in deze nieuwsbrief vertellen we de methodiek die we toepassen in ons centrum ten aanzien van de screening en diagnostiek naar cardiale sarcoïdose en over het wekelijks multidisciplinair overleg met ILD-longartsen, cardiologen, nucleair geneeskundigen en ILD-verpleegkundigen.

Verder in deze nieuwsbrief:

- [Prof. dr. Jules van den Bosch Symposium VII](#)
- [Genetische aanleg RA-ILD](#)
- [Netwerkpartner VieCuri medisch centrum](#)

Prof. dr. Jules van den Bosch Symposium VII Systeemziekten en de long anno 2019 Een kruisbestuiving tussen kliniek en wetenschap

Donderdag 10 januari 2019. Auditorium St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein.

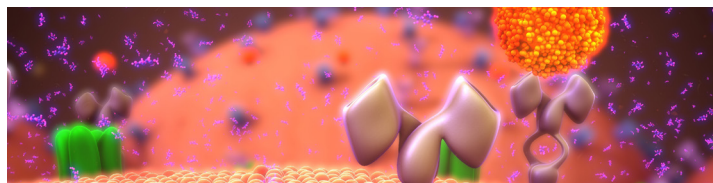
Programma (in de middag is de voertaal Engels)

Ochtendchair:	Prof. dr. J. van Laar, reumatoloog UMCU Drs. R. van Rijswijk, longarts Jeroen Bosch Ziekenhuis
09.00-09.30	Ontvangst / registratie
09.30-09.35	Opening symposium Prof. dr. J. Grutters, longarts St. Antonius ILD EC en UMCU
09.35-10.05	Overzicht systeemziekten; essentiële kennis voor de longarts Dr. A. Jamnitski, reumatoloog St. Antonius ILD EC
10.05-10.35	Behandeling ILD in het kader van systeemziekten Dr. M. Veltkamp, longarts St. Antonius ILD EC en UMCU
10.35-11.00	Koffie/thee pauze
11.00-11.30	Sclerodermie Dr. M. Vonk, reumatoloog, Radboud UMC
11.30-12.00	Casuïstiek
12.00-13.00	Lunch

Middagchair:	Dr. W. Hagmolen of ten Have, longarts Radboud UMC Drs. F. van Beek, longarts, St. Antonius ILD EC
13.00-13.20	Genetics in pulmonary fibrosis associated with systemic disease Dr. C. van Moorsel, Hoofd ILD Research St. Antonius ILD EC
13.20-14.00	Perspective on current and future research in CTD-ILD Prof. dr. L. Saketkoo, reumatoloog Tulane University, New Orleans, Amerika
14.00-14.40	What is really relevant for our patients? Dr. A. Russell, fellow klinisch onderzoek Royal Brompton Hospital en Imperial College, Londen, Verenigd Koninkrijk
14.40-15.00	Koffie/thee pauze
15.00-15.40	Mysteries of pathogenesis and diagnosis of idiopathic myositis Prof. dr. E. de Langhe, reumatoloog UZ Leuven, België
15.40-16.15	Casuïstiek
16.15	Afsluiting met hapje en drankje

Accreditatie wordt aangevraagd.

Aanmelden symposium:
m.kingma@antoniusziekenhuis.nl



ILD medicatie studies

Onderstaande studies staan open voor inclusie van patiënten:

IPF FASE 1 STUDIE (1305.0012)

Safety, tolerability, and pharmacokinetics of multiple rising oral doses of BI 1015550 in patients with idiopathic pulmonary fibrosis on no background anti-fibrotic (Part 1) and safety and tolerability of BI 1015550 on top of nintedanib and pirfenidone (Part 2)

DANAZOL STUDIE bij IPF

An observational study to assess the efficacy and tolerability of danazol in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.

IPF FASE 2b STUDIE

A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BG00011 in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis.
Voor patiënten die geen oef/esbriet

gebruiken, patiënten die het wel gebruiken of patiënten die het ooit gebruikt hebben.

Voor vragen over inclusie- en exclusiecriteria kunt u contact opnemen met R&D longen:
longziekten-r&d@antoniusziekenhuis.nl



Work up cardiale sarcoïdose

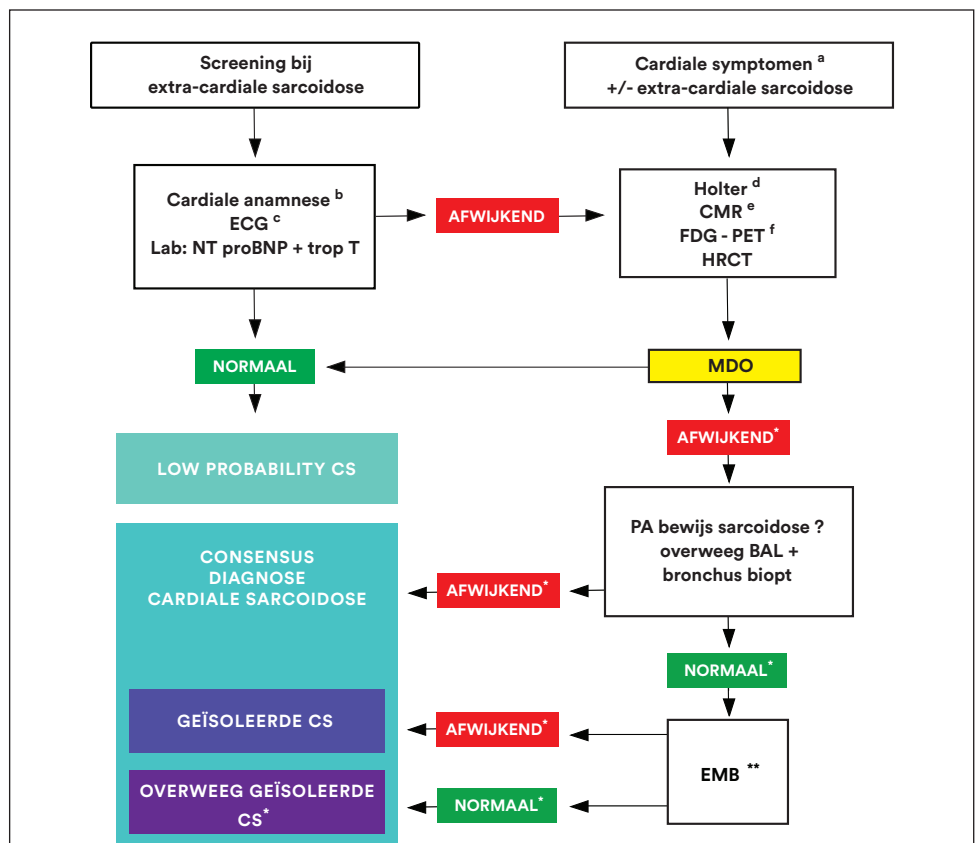
Patiënten met verdenking op cardiale sarcoïdose zijn te verdelen in twee groepen: 1. patiënten met extracardiale sarcoïdose waarbij actief wordt gescreend op cardiale sarcoïdose en 2. patiënten (vaak onder de 70 jaar) met symptomen verdacht voor cardiale sarcoïdose, maar zonder extracardiale ziekte.

In de eerste groep wordt bij de diagnosestelling door de longarts gescreend op orgaanbetrokkenheid. Indien afwijkingen worden geconstateerd, volgt een cardiale MRI en een 24-uurs Holter bij de cardiologie. In het ILD Expertisecentrum krijgt vrijwel iedereen ook een FDG-PET, omdat in een vroeg stadium de MRI normaal kan zijn, maar de FDG PET al afwijkend. Gezien de zeer lage sensitiviteit is er geen rol voor echocardiografie voor de detectie van cardiale sarcoïdose (echo is wel geïndiceerd bij de vraagstelling pulmonale hypertensie).

Hierna wordt de patiënt besproken in het wekelijks MDO met de ILD longartsen, cardiologen, nucleair geneeskundigen en verpleegkundigen. Bij actieve cardiale sarcoïdose is er een indicatie voor immuunsuppressieve therapie. Op basis van aanvullende diagnostiek wordt besloten of er een indicatie is voor een ICD (implantable cardiac defibrillator). De tweede groep ondergaat eveneens screening middels een MRI en bij hoge verdenking op sarcoïdose een PET i.c.m. een HRCT. In 25% van de gevallen is er sprake van geïsoleerde cardiale sarcoïdose, dit bemoeilijkt het stellen van de diagnose! Gezien de complexe behandeling, de nauwe multidisciplinaire samenwerking en noodzaak tot monitoring van de medicamenteuze therapie is behandeling in een expertisecentrum met een cardiaal sarcoïdose team geïndiceerd. Dit kan ook in een shared care constructie. [Details zie Bakker ALM, et al, Curr Opin Pulm Med. 2017; 23(5):468-475.]



V.l.n.r. dr. Fatima Akdim (cardioloog), drs. Annelies Bakker (cardioloog) en dr. Martin Swaans (cardioloog).



Algoritme diagnostische workflow cardiale sarcoïdose in het St. Antonius Ziekenhuis

- a** Hooggradig AV-blok, ventriculaire aritmieën, cardiomyopathie van onbekende origine.
b Palpitatieklachten (prominente klacht, langer dan 2 weken), [pre-]syncope, pijn op de borst (niet pleuraal), dyspnoe verdacht voor hartfalen.
c Rechter of linker bundeltakblok, elke vorm van AV blok, [non-]sustained ventrikeltachycardie
d [Non] sustained ventrikeltachycardie, frequente premature ventriculair extrasystolie
e Patchy aankleuring van late gadolinium contrast, voorkeurslokalisatie basaal septaal en basaal lateraal
f Focaal of 'focal on diffuse' FDG uptake in het myocard (na strikt 24 uren koolhydraatarm dieet).
 * Afhankelijk van besluitvorming in het multidisciplinair overleg
 ** Indien mogelijk, cave lage sensitiviteit 20-30%.
 Afkortingen: BAL = broncho-alveolaire lavage, NT-proBNP = N-terminaal brain natriuretic peptide, trop T = troponine T.

Telomere length and genetic predisposition in idiopathic pulmonary fibrosis

Dinsdag 12 juni jl. is Reinier Snetselaar gepromoveerd op zijn thesis waarin de rol van telomeren en genetische factoren in idiopathische pulmonale fibrose (IPF) wordt beschreven.

In de thesis is beschreven hoe telomeerlengte van bloedcellen is gemeten van patiënten met verschillende interstitiële longziekten (ILD). Daaruit bleek dat IPF patiënten zeer korte telomeren hebben, ook in vergelijking met andere ILD. Vervolgens zijn de telomeren gemeten in de longcellen van IPF patiënten. Daaruit bleek dat telomeren in de alveolaire type 2 cellen korter zijn in fibrotische delen van het weefsel dan in de onaangedane delen. Kortere telomeerlengte in de long leidt ook tot een kortere overlevingstijd van IPF patiënten.

Daarnaast zijn genetische factoren in het MUC5B gen en telomerase genen onderzocht. Hieruit bleek dat de vatbaarheid voor IPF groter is wanneer varianten in zowel het MUC5B als de telomerase genen gedragen worden, dan wanneer varianten in één van beide genen aanwezig zijn.



Dr. R. Snetselaar na de promotie



Proefschrift dr. R. Snetselaar

PUBLICATIES

Selectie van recente publicaties St. Antonius ILD Expertisecentrum

Nintedanib with Add-on Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Results of the INJOURNEY Trial.

Vancheri C, Kreuter M, Richeldi L, Ryerson CJ, Valeyre D, Grutters JC, Wiebe S, Stansen W, Quaresma M, Stowasser S, Wuyts WA; INJOURNEY Trial Investigators. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Feb 1;197(3):356-363.

Increased circulating desmosine and age-dependent elastinolysis in idiopathic pulmonary fibrosis.

de Brouwer B, Drent M, van den Ouweland JMW, Wijnen PA, van Moorsel CHM,

Bekers O, Grutters JC, White ES, Janssen R. *Respir Res.* 2018 Mar 20;19(1):45.

Pulmonary phenotypes associated with genetic variation in telomere-related genes.

Hoffman TW, van Moorsel CHM, Borie R, Crestani B. *Curr Opin Pulm Med.* 2018 May;24(3):269-280.

The Fatigue Assessment Scale: quality and availability in sarcoidosis and other diseases.

Hendriks C, Drent M, Elfferich M, De

Vries J. *Curr Opin Pulm Med.* 2018 Sep;24(5):495-503.

Cell Type-Specific Quantification of Telomere Length and DNA Double-Strand Breaks in Individual Lung Cells by Fluorescence In Situ Hybridization and Fluorescent Immunohistochemistry.

van Batenburg AA, Kazemier KM, Peeters T, van Oosterhout MFM, van der Vis JJ, Grutters JC, Goldschmeding R, van Moorsel CHM. *J Histochem Cytochem.* 2018 Jul;66(7):485-495.





Genetische aanleg voor interstitiële longziekten bij reumatoïde artritis

Ing. Annette van der Vis, research technician

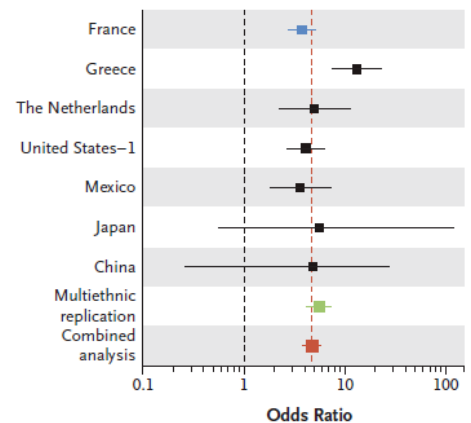
Reumatoïde artritis (RA) is een vaak voorkomende inflammatoire ziekte. Bij 60% van de patiënten worden kenmerken van interstitiële longziekte (ILD) op de HRCT gezien en 10% heeft bijbehorende longklachten. De ILD kan zich ontwikkelen tot progressieve longfibrose en is een belangrijke oorzaak van ziektelast en overlijden bij patiënten met RA.

In de promotor van het MUC5B gen bevindt zich een DNA polymorfisme (rs35705950) waarvan het minor allel een belangrijke risicofactor is voor het ontwikkelen van idiopathische pulmonale fibrose (IPF). Er zijn veel overlappende klinische kenmerken tussen reumatoïde artritis geassocieerde ILD (RA-ILD) en IPF. In de recent gepubliceerde studie in the New England Journal of Medicine hebben we onderzocht of dit MUC5B polymorfisme ook een risico vormt voor het ontwikkelen van longfibrose bij patiënten met RA.

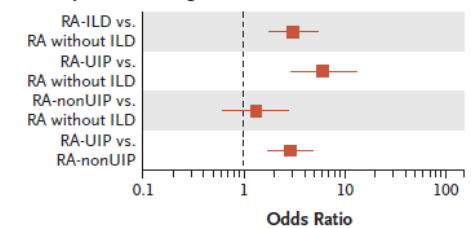
Daarvoor hebben we samengewerkt met onderzoeksgroepen uit 6 verschillende landen, waardoor er in totaal bij 620 RA-ILD patiënten, 614 patiënten met alleen RA en 5448 gezonde controles het MUC5B polymorfisme is bepaald. Bij patiënten met RA-ILD komt het MUC5B risico allel significant vaker voor dan bij gezonde controles (fig A) of bij RA patiënten zonder longziekte (fig B). Verder blijkt dat RA-ILD patiënten die drager zijn van het MUC5B risico allel vaker een UIP patroon op de HRCT hebben (fig B).

Samenvattend blijkt dat het MUC5B promotor polymorfisme gebruikt zou kunnen worden om in de presymptomatische fase longfibrose te detecteren bij patiënten met RA. De overeenkomende genetische achtergrond tussen IPF en RA-ILD suggereert dat de medicatie waarmee IPF patiënten worden behandeld, ook effectief zou kunnen zijn bij RA-ILD patiënten, met name bij degene met een UIP patroon op de HRCT. Hiervoor is vervolg onderzoek gaande.

A Patients with RA-ILD vs. Controls



B Comparisons among Patients with RA



Associatie van het MUC5B rs35705950 promotor polymorfisme met RA-ILD

Meer lezen:

Juge P-A, Lee JS, Ebstein E, et al. MUC5B promoter variant and rheumatoid arthritis with interstitial lung disease. N Engl J Med. DOI: 10.1056/NEJMoa1801562

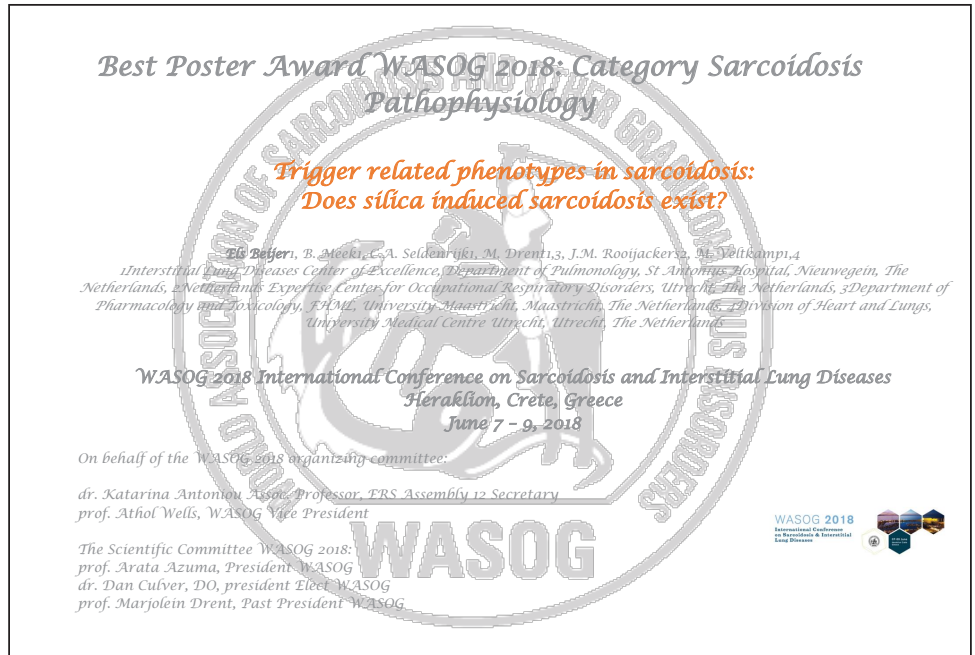
WASOG award voor Els Beijer

Er zijn aanwijzingen dat silica en metalen sarcoïdose kunnen triggeren. Dit illustreerde Els Beijer in haar oral presentation op de WASOG 2018 (World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders) met als voorbeeld een case report over een patiënt verwezen met silicose. Echter, gezien granulomen in de PA en sensibilisatie tegen silica hebben we hier de werkdiagnose "silica induced sarcoidose" gesteld. Deze patiënt wordt nu effectief behandeld met infliximab, een behandeling die normaal niet overwogen zou worden bij een pneumoconiose.

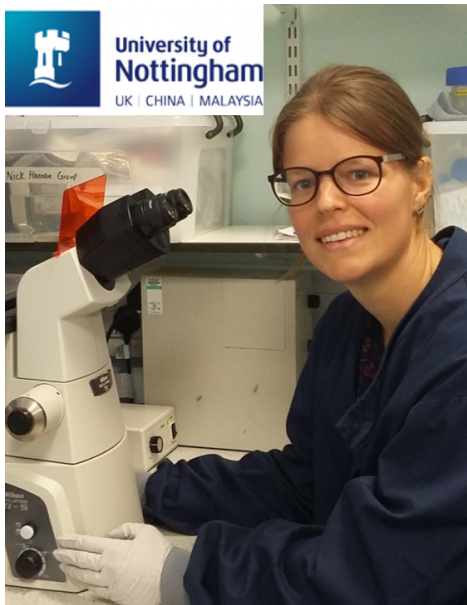
Daarnaast presenteerde ze een onderzoek waarin met een vragenlijst metaal en silica blootstelling werd vastgesteld in sarcoïdose patiënten. Patiënten met blootstelling werden uitgenodigd voor een metaal en silica lymfocyten proliferatie test (LPT). Het viel op dat een

groot deel van de sarcoïdose patiënten ooit een silica of metaal gerelateerd beroep gehad heeft. Op het moment

worden de LPTs, om overgevoeligheid tegen silica en metalen te bepalen, nog uitgevoerd.



iPS celweek van familiale longfibrose



Drs. Dymph Klay in het lab van de Universiteit van Nottingham

Dymph Klay, onderzoekster bij het St. Antonius ILD Expertisecentrum, heeft een fellowship van het Longfonds ontvangen.

Hiermee bezoekt ze vanaf eind september voor 3 maanden het laboratorium van Dr. Nick Hannan van de Universiteit van Nottingham (UoN). Het doel van haar project is het onderzoeken van de verschillen tussen de alveolaire epitheelcellen (AECs), de cellen die de longblaasjes vormen, afkomstig van verschillende patiënten met familiale longfibrose (FPF) en het effect van anti-inflammatoire en anti-fibrotische medicatie op AECs. Het langdurig kweken van AECs uit longweefsel is momenteel nog niet mogelijk, daarom wordt in deze studie gebruik gemaakt van fibroblasten

afkomstig van huidbiopten van patiënten met FPF. De fibroblasten worden geherprogrammeerd naar een (geïnduceerde) pluripotente stamcel (iPSCs). Deze iPSCs kunnen vervolgens worden gedifferentieerd naar AECs. Het lab in Nottingham is inspirerend en ze hebben veel ervaring met iPSCs: de Nederlandse cellen groeien goed!



Netwerkpartner VieCuri medisch centrum

Sinds 2017 is het VieCuri medisch centrum te Venlo, een topklinisch ziekenhuis in Noord-Limburg, aangesloten bij het ILN netwerk van het St. Antonius ILN Expertisecentrum.



Daarvoor bestond er al meer dan 10 jaar een goede, reguliere samenwerking met het St. Antonius Ziekenhuis, waarbij er in het verleden gestart werd met een MDO ILN waarbij longarts Jan Grutters en patholoog anatoom Robert Jan van Suylen tweemaandelijks aanwezig waren. Deze samenwerking stond aan de basis van de huidige samenwerkingsovereenkomst. Naast een betere kwaliteit van de ILN zorg in Noord- en Midden Limburg vindt ook kennisoverdracht plaats passend in onze ambitie als opleidingsziekenhuis.

De longartsen Tamara Joosten, Roel van Zeeland en Brigitte Bogaarts hebben zich toegelegd op de ILN-zorg. Deze ILN-zorg wordt vormgegeven door een ILN-spreekuur met daarbij twee ILN-verpleegkundigen. Daarnaast bestaat er een dedicated ILN team in het Viecuri medisch centrum waar twee radiologen, een reumatoloog, een klinisch chemicus en een vakspecialiste BAL deel van uitmaken. Longarts Herman Jan Pennings en een radioloog namens het Laurentius ziekenhuis te Roermond complementeren het regionale ILN-team. Naast het eerder genoemde MDO vindt er ook een

MDO ILN plaats met het St. Antonius ziekenhuis via videoconference. Brigitte Bogaarts gepromoveerd op ILN zorg coördineert en leidt het regionaal MDO. Deze MDO's leiden tot hoogwaardige ILN zorg in Noord en Midden Limburg. Daarnaast dragen we graag ons steentje bij aan wetenschappelijk onderzoek.

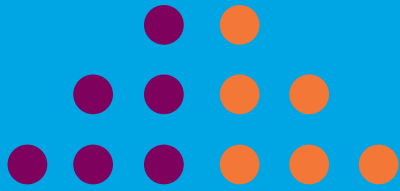
Met de huidige aanpak en samenwerking verwachten wij dat dit delen van kennis en behandelopties leidt tot bestendige van hoogwaardige zorg voor patiënten in Noord- en Midden Limburg op het gebied van ILN.



V.l.n.r. staand: Drs. Ronald van der Laan (radioloog), drs. Monique Efdé (reumatoloog), drs. Tamara Joosten (longarts), dr. Herman Jan Pennings (longarts), dr. Ge Hoffland (radioloog).

V.l.n.r. zittend: Dr. Brigitte Bogaarts (longarts), drs. Roel van Zeeland (longarts), dr. Johan de Vries (klinisch chemicus) en Janine van den Boom (ILN verpleegkundige).

Drs. Carsten Arnoldussen (radioloog), Sandra Moors (BAL specialiste) en Mieke Lagarde (ILN verpleegkundige) ontbreken op de foto.



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-
centrum.nl)
T 088 - 320 14 01 of via
E 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-
kenhuis.nl)

Wetenschappelijk onderzoek

Dr. Coline van Moorsel
[c.van.moorsel@antoniuzieken-
huis.nl](mailto:c.van.moorsel@antoniuzieken-
huis.nl)
Biobank coördinator:
Drs. Annelies Wind
biobank@antoniuziekenhuis.nl

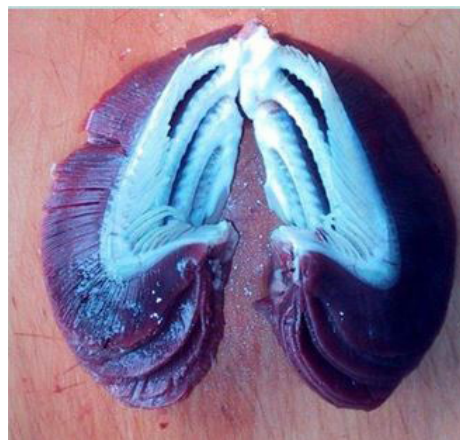
TEAMWORK

In het ILD Expertisecentrum staat teamwork centraal bij diagnose, therapie en onder-
zoek. Op deze plaats stellen wij wederom een team aan u voor: Het Planningsteam
van de poli Longziekten.



Het planningsteam van de poli Longziekten is in mei 2018 opgericht om gecom-
bineerde poli-afspraken te plannen en subgroepen op poli's te clusteren.
V.l.n.r. Monica Spronk, Helma van Vliet en Annelie Soesbergen

BEROEPSDEFORMATIE?



Kieuwen van een vis

AGENDA ILD Expertisecentrum



30 november 2018

Sarcoïdose Sciencedag voor
patiënten



10 januari 2019

Prof. dr. Jules van den Bosch
Symposium VII



7 juni 2019

Rare Disease Symposium