



Expertisecentrum Interstitiële Longziekten

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



Wetenschappelijk onderzoek ILD

Onderzoek naar Interstitiële Longziekten (ILD) is hard nodig. Van de meeste ILD weten we de oorzaak niet en voor vele ILD bestaat geen effectieve behandeling.

Als moleculair bioloog is dr. Coline van Moorsel (foto links) in het St. Antonius Ziekenhuis betrokken geraakt bij het ILD onderzoek en inmiddels leidt ze de wetenschappelijke onderzoeksgroep binnen het Expertisecentrum: "Ons doel is de factoren die de oorzaak en het beloop van ILD bepalen beter te begrijpen om uiteindelijk de zorg te verbeteren."

We proberen daarbij alle facetten van de ziekte te bestuderen: oorzaak, ziektebeloop en behandeling.

De laatste 10 jaar hebben we steeds meer bewijs gevonden voor een prominente rol voor surfactant, telomeren en mucine genen bij het ontstaan van IPF. Wij onderzoeken hoe vaak deze

DNA veranderingen voorkomen en wat de gevolgen daarvan zijn. We zien nu al dat veranderingen in verschillende genen leiden tot verschillende klinische fenotypes. Dat duidt erop dat het onderliggende ziekteproces niet bij iedereen gelijk is. Uiteindelijk willen we toe naar 'personalized medicine' waarbij we van patiënten in kaart brengen welke ziekteprocessen bepalend zijn en daar de therapie op aanpassen."



Verder in deze nieuwsbrief:

- **cIL Netwerk uitgebreid met Catharina Ziekenhuis**
- **Cardiale sarcoïdose**
- **10 jaar cIL**

ZIEKENHUIS
RESEARCH & DEVELOPMENT
ACADEMIE

ST ANTONIUS

SYMPOSIUM RARE DISEASES: FAMILIAIRE LONGFIBROSE 26 JUNI 2015

Geachte collega,

Graag nodigen wij u uit voor het symposium over familiale longfibrose op vrijdag 26 juni a.s. Het symposium wordt gehouden in het St. Antonius Ziekenhuis in Nieuwegein.

Familiaire longfibrose is een ultra zeldzame aandoening. De laatste jaren is er steeds meer bekend over de genetische oorzaak van de ziekte en de bijbehorende kliniek en pathogenese. Tevens schenken wij aandacht aan de mogelijkheid tot klinisch genetische counseling van patiënten en familieleden.

Het symposium is bedoeld voor zorgprofessionals en families met familiale longfibrose, daarbij is er de mogelijkheid voor patiënten om tijdens het forum vragen te stellen.

Accreditatie voor het symposium is aangevraagd bij de NVALT.

U kunt zich aanmelden via mw. M. Kingma, secretaresse Longziekten (e-mail: m.kingma@antoniuziekenhuis.nl).

Wij hopen van harte u te mogen begroeten op deze dag.

Met vriendelijke groet,

Prof. dr. J.C. Grutters
Dr. C.H.M. van Moorsel



Programma:

10.30 uur	Ontvangst
10.45 – 11.20 uur	Diagnostiek en ziektebeloop van familiale longfibrose <i>Prof. dr. J.C. Grutters, St. Antonius Ziekenhuis & UMC Utrecht</i>
11.20 – 11.55 uur	Biologie en genetische factoren betrokken bij het ziekteproces <i>Dr. C.H.M. van Moorsel, St. Antonius Ziekenhuis</i>
12.00 – 12.45 uur	Lunch
12.45 – 13.20 uur	Behandeling en uitdagingen voor de toekomst <i>Prof. dr. W. Wuyts, UZ Leuven</i>
13.20 – 13.55 uur	Genetische counseling bij familiale longfibrose <i>Dr. T.G.W. Letteboer, UMC Utrecht</i>
13.55 – 14.40 uur	Forum
14.45 uur	Afsluiting

Aanmelden symposium

m.kingma@antoniuziekenhuis.nl

Evaluatie symposia

Wij organiseren veelvuldig symposia en horen graag wat u daar van vindt. Uit de evaluatie van de in 2015 gehouden symposia blijkt alvast dat de bijeenkomsten worden gewaardeerd.

Bedankt voor jullie deelname en tot ziens op de volgende bijeenkomst!

Prof. dr. Jules van den Bosch symposium III: Lung fibrosis: hot topics

De opkomst was groot met 96 deelnemers uit 35 verschillende instituten. Gemiddeld werd het symposium met een 8.2 beoordeeld. Het niveau van de presentaties werd als bijzonder hoog en informatief beoordeeld.

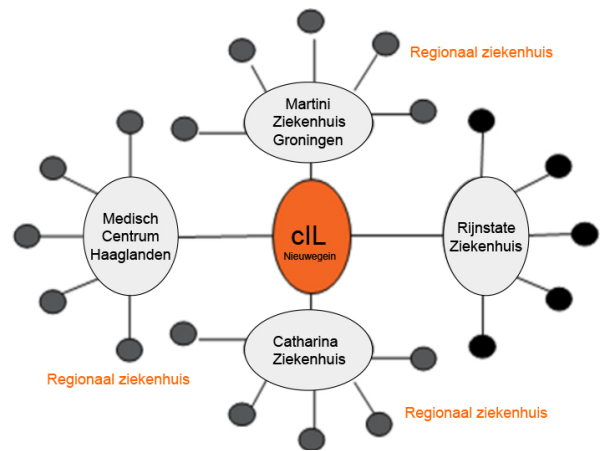
Scholing verpleegkundigen: Sarcoidosis who cares?

Deze scholing werd tevens goed bezocht met 63 deelnemers uit 12 verschillende instituten. De gemiddelde beoordeling was een 8.5 en het werd gewaardeerd dat de heterogeniteit van de ziekte werd belicht in de verschillende presentaties.

Nieuwe satelliet: Catharina Ziekenhuis

Begin 2015 heeft het Catharina ziekenhuis te Eindhoven zich officieel aangesloten bij het netwerk Interstitiële Longziekten van het St. Antonius Ziekenhuis te Nieuwegein. Dit netwerk streeft naar landelijke dekking van zorg voor patiënten met een interstitiële longziekte (Interstitial Lung Disease: ILD). Door de kennisuitwisseling in dit netwerk kunnen patiënten optimaal gebruik maken van de kennis en kunde die er op ILD gebied bestaat in Nederland, zonder hiervoor ver te hoeven reizen.

Het Catharina ziekenhuis is een topklinisch opleidingsziekenhuis. Op de longafdeling zijn zeven longartsen en tien tot twaalf arts-assistenten werkzaam. Vanuit de regio wordt vanuit andere ziekenhuizen een toenemend aantal patiënten voor een second opinion naar hen verwezen bij complexe problematiek, zo ook op het gebied van interstitiële longpathologie. De ambitie van het Catharina ziekenhuis om zich verder te specialiseren op het gebied van ILD kreeg intern ruim 10 jaar geleden al vorm door de multidisciplinaire samenwerking van specialisten binnen het ziekenhuis. Vanwege hun interesse in deze complexe problematiek en hun motivatie om de zorg voor de ILD patiënten te verfijnen, hebben drie longartsen, te weten Pascal Wielders, Roland van Balkom en Eveline Schakenraad, zich onder andere toegelegd op ILD. Zij worden ondersteund door longverpleegkundige Wendy van Herk. Samen met gespecialiseerde radiologen Astrid Donkers-van Rossum en Rianne Verhees en pathologen Paul Klinkhamer en Peter van Zwam, streven zij naar optimale zorg voor de ILD patiënt in de regio.



Om deze zorg verder te verdiepen is samenwerking gestart met het Expertisecentrum Interstitiële Longziekten (cIL) van het St. Antonius Ziekenhuis te Nieuwegein, waarbij het CZE als satelliet fungeert. Naast het tweewekelijks intern ILD-overleg en de maandelijkse multidisciplinaire ILD bespreking in het CZE, is er inmiddels iedere 6 weken overleg met de longartsen en radiologen uit het St. Antonius Ziekenhuis. Door middel van een videoconferentie wordt complexe

casuïstiek besproken. Waar nodig, is een snelle verwijzing naar de derde lijn gemakkelijk te realiseren. Bovendien wordt gezamenlijk wetenschappelijk onderzoek uitgevoerd om de oorzaken van de verschillende interstitiële long-aandoeningen te achterhalen, en de behandeling te verbeteren. Zodoende biedt het CZE optimale diagnostiek, therapie en begeleiding aan de patiënt met ILD in de regio.



V.l.n.r. boven: dr. R.H.H. (Roland) van Balkom (longarts), dr. A.B. (Astrid) Donkers-van Rossum (radiologe), drs. P.J.J.M. (Paul) Klinkhamer (patholoog), drs. P.L.M.L. (Pascal) Wielders (longarts)

V.l.n.r. onder: W. (Wendy) van Herk (ILD-verpleegkundige), drs. H.P.M. (Rianne) Verhees (radiologe), drs. E.L. (Eveline) Schakenraad (longarts)
Niet op de foto: P.H. (Peter) van Zwam (patholoog)

Systemic treatment strategies in severe sarcoidosis

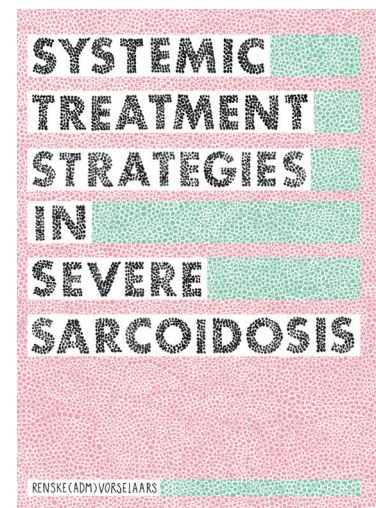
Op 20 februari 2015 is Renske Vorselaars gepromoveerd op haar proefschrift over de behandeling van ernstige sarcoïdose met als promotor prof. dr. J.C. Grutters en als copromotor dr. C.H.M. van Moorsel, beiden werkzaam in het cIL.

In dit proefschrift kwam naar voren dat de medicijnen methotrexaat en azathioprine beide succesvol zijn in de tweedelijns behandeling van sarcoïdose. Het derdelijns middel Infliximab bleek met name zeer effectief bij patiënten die een

hoge mate van ziekte activiteit hadden op de PET-scan. Deze patiënten bleken daarnaast ook de meeste kans te hebben op een terugval na het staken van therapie.



dr. Renske Vorselaars direct na de promotie



Proefschrift Vorselaars

Effectiviteit van rituximab en biomarkers bij interstitiële longziekten (RITUX-IP studie)

Patiënten met een auto-immuunziekte waarbij tegelijk ook longfibrose bestaat, kunnen in aanmerking komen voor het geregistreerde middel rituximab. Rituximab is een anti-lichaam dat o.a. wordt toegepast in de behandeling van reumatoïde artritis en SLE, maar kan ook werken bij immuungemedieerde longfibrose. In onze studie worden meerdere verschillende biomarkers onderzocht en een nieuwe scantechniek gebruikt waarbij het rituximab in de longen in beeld wordt gebracht. Wij zoeken hierbij naar een voorspelling van het succes

van behandeling. Dit onderzoek wordt gedaan in samenwerking met VUmc, en geïnitieerd vanuit de afdeling Longgeneeskunde en Nucleaire Geneeskunde St. Antonius Ziekenhuis met steun van ZonMW, St. Antonius Onderzoeksfonds, EATRIS, Longfonds en Longfibrose Patiëntenvereniging.

Hoofdonderzoeker is drs. H. Adams (Nucleair Geneeskundige). Het onderzoeksteam staat onder leiding van prof. dr. J.C. Grutters (Longziekten en hoofd Centrum Interstitiële Longziekten).



Meer info en aanmelden kan via :
030-6093529 (R&D Longziekten)



Diagnose en behandeling van cardiale sarcoïdose

dr. Benno Rensing,
cardioloog

Hoewel al meer dan 80 jaar geleden voor het eerst beschreven blijft cardiale sarcoïdose een enigma. Het kan onderdeel zijn van systemische sarcoïdose maar komt ook geïsoleerd voor. We denken dat symptomatische cardiale betrokkenheid optreedt bij ongeveer 5% van alle sarcoïdose patiënten, maar sommige studies vinden een veel hoger percentage. De prevalentie van cardiale sarcoïdose is tevens sterk afhankelijk van ras, geslacht en geografische locatie

Cardiale sarcoïdose is een zeer heterogeen ziektebeeld. Elk onderdeel van het hart kan zijn aangedaan en manifestaties lopen uiteen van asymptomatische myocardiale granulomen en asymptomatische geleidingsstoornissen tot hartfalen en plotse dood.

Cardiale sarcoïdose heeft een gerapporteerde 5 jaars overleving van slechts 60-75% waarbij plotse dood in 25-65% van de gevallen de oorzaak van overlijden is. De overige gevallen worden door progressief hartfalen veroorzaakt. Een recente Finse studie liet een betere overleving zien, meest waarschijnlijk als gevolg van verbeterde beeldvorming en vroegere diagnosestelling met agressievere ICD- en medicamenteuze therapie [1]. Verschillen in voorkomen van de ziekte onder bevolkingsgroepen vertroebelt echter de vergelijking van de studies.

In tegenstelling tot pulmonale sarcoïdose lijkt immunosuppressieve behandeling met steroïden bij aangetoonde cardiale sarcoïdose gunstig al vóórdat er functie-

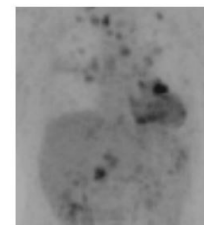
vermindering van het orgaan is opgetreden [2]. Ook bij reeds verminderde linker en/of rechter kamer functie zijn er aanwijzingen dat immunosuppressie de functie kan verbeteren [1]. In alle studies ontbrak echter een controle groep. Behandeling met een implanteerbare defibrillator/cardioverter (ICD) kan plotse dood voorkomen bij patiënten met cardiale sarcoïdose, ook als de linker kamer functie slechts mild verminderd is [3-5]. De Heart Rhythm Society beveelt daarom óók ICD therapie aan bij cardiale sarcoïdose patiënten met een linker kamer ejectie fractie tussen de 35 en 50% (Klasse IIb) [6].

Cardiale sarcoïdose is een zeldzame, potentieel dodelijke, vorm van sarcoïdose. Veel is nog onbekend. Aanbevelingen voor diagnose en behandeling verande-

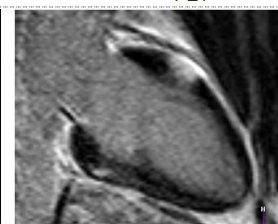
ren voortdurend en dat maakt dat zorg voor deze patiënten het best gewaarborgd is in een expertisecentrum. Voor cardiale sarcoïdose hebben we in het St. Antonius Ziekenhuis een vierwekelijks multidisciplinair overleg waar alle patiënten met een verdenking op deze ziekte worden besproken door longartsen, cardiologen en nucleair geneeskundigen. De resultaten worden teruggekoppeld naar de verwijzend longarts.

1. Circulation 2015;131:624-632
2. Am J Cardiol 2005;95:143-146
3. J Cardiovasc Electrophysiol. 2012; 23: 925-929.
4. Heart Rhythm. 2012; 9:884-891.
5. Europace. 2013; 15: 347-354.
6. Heart Rhythm. 2014; 11:1305-23.
7. J Am Coll Cardiol 2014. 4; 63: 329-36.

Overeenstemming MRI + PET afwijkingen



PET



MRI LE

Diagnose met PET en MRI. Aankleuring in basale voorwand en onderwand met beide beeldvormende technieken. Dit is geassocieerd met een verhoogd risico op ventriculaire ritmestoornissen en plotse dood [7]. ICD implantatie moet overwogen worden.



De toekomst: Combinatietherapie bij IPF

Prof. dr. Jan Grutters,
longarts

In recente placebo gecontroleerde trials is aangetoond dat pirfenidon en nintedanib de daling van de longcapaciteit (FVC) met 50% kan verminderen in een specifieke groep patiënten met IPF. Nieuwe patiënten met IPF worden daarom nu in Europa behandeld met nintedanib of pirfenidon.

Alhoewel deze medicijnen een doorbraak betekenen in de behandeling, genezen ze de patiënt niet. Op dit moment lopen er wereldwijd nog meer dan tien andere IPF-trials, daarnaast zijn er recent vier zonder succes beëindigd. Vanwege de werking van de huidige medicatie zal de opzet van trials echter gaan veranderen. Voor toekomstige trials wordt het ethisch niet verantwoord patiënten

met IPF de huidige middelen te ontzeggen. Hierdoor moeten toekomstige trials reeds als combinatietherapie (geregistreerd middel met nieuw middel) worden uitgevoerd.

Voor een effectieve therapie moet het medicijn één of meerdere biologische processen beïnvloeden die het voortschrijden van de ziekte bepalen. Bij IPF gaat het daarbij o.a. om pro-fibrotische processen, verval van epitheel en opbouw van de extracellulaire matrix. Aangezien hierbij sprake is van meerdere processen kan een combinatietherapie van meerwaarde zijn. In andere longziekten, zoals astma, COPD en longkanker is de combinatietherapie reeds praktijk.



Het is waarschijnlijk dat dit in de toekomst ook gaat gelden voor de behandeling van IPF.

In september wordt er een nieuwe wereldwijde studie ingezet naar het effect van de combinatie van nintedanib en pirfenidon. De studie gaat uitgevoerd worden in Canada, Duitsland, Frankrijk, Italië, VS én Nederland.

Lees voor meer info: *Lancet Respir med.* 2014;2[11]:933-42.

PUBLICATIES

selectie van recente publicaties cIL

ACE and sIL-2R correlate with lung function improvement in sarcoidosis during methotrexate therapy.

Vorselaars AD, van Moorsel CH, Zanen P, Ruven HJ, Claessen AM, van Velzen-Blad H, Grutters JC. *Respir Med.* 2015;109(2):279-85.

The importance of biobank and nationwide registry for lymphangiomyomatosis in a small sized country. Struik MHL, van Moorsel CHM, van Beek FT, Veltkamp M, McCormack FX, Grutters JC. *Expert Opinion on Orphan Drugs.* 2015; 3(4): 393-401.

Blockade of the programmed death-1 pathway restores sarcoidosis CD4(+) T-cell proliferative capacity.

Braun NA, Celada LJ, Herazo-Maya JD, Abraham S, Shaginurova G, Sevin CM, Grutters J, Culver DA, Dworski R, Sheller J, Massion PP, Polosukhin VV, Johnson JE, Kaminski N, Wilkes DS, Oswald-Richter KA, Drake WP. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(5):560-71.

Anti-TNF therapeutics for the treatment of sarcoidosis.

Crommelin HA, Vorselaars AD, van Moorsel CH, Korenromp IH, Deneer VH, Grutters JC. *Immunotherapy.* 2014;6(10):1127-43.

Health-related quality of life in sarcoidosis.

Korenromp IH, van de Laar MA. *Curr Opin Pulm Med.* 2014;20(5):503-7.



10-jarig bestaan Expertisecentrum Interstitiële Longziekten (cIL) St. Antonius Ziekenhuis

1 september 2015 is het precies 10 jaar geleden dat het centrum voor Interstitiële Longziekten (cIL) St. Antonius Ziekenhuis werd opgericht. Het moment van oprichting viel samen met de benoeming van Dr. J.M.M. van den Bosch tot eerste klinisch hoogleraar Interstitiële Longziekten (ILD) in Nederland.

Vijf jaar daarna, in 2010, werd Prof. dr. J.C. Grutters het hoofd. Sindsdien is verder gewerkt aan de ontwikkeling van het cIL tot een expertisecentrum volgens EU-criteria en de oprichting van een samenwerkingsverband met meerdere satellietcentra verspreid door het land. Het multidisciplinair team (MDT) van het cIL bestaat inmiddels uit meer dan 10 medisch specialisten met bijzondere expertise inILD, alsmede vele paramedische ondersteuners, zoals gespecialiseerdeILD-verpleegkundigen. Jaarlijks worden meer dan 500 2e meningen vanuit heel Nederland gezien en besproken door het MDT.

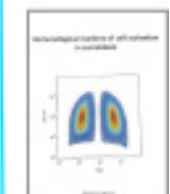
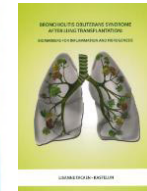
Naast topreferente zorg levert het centrum veel onderwijs en opleiding, bijvoorbeeld door het organiseren van symposia (zowel voor professionals als patiënten) en het aanbieden van verdiepingsstages en fellowshipILD. Ook werken er continue ruim 10 onderzoekers aan basale en klinisch vraagstukken op het gebied van longfibrose, sarcoïdose en andereILD zoals lymfangioleiomyomatose en pulmonale alveolaire proteïnose. Meerdere van deze studies vinden

plaats in een (inter)nationaal samenwerkingsverband.

Om het wetenschappelijk onderzoek maximaal te faciliteren werd bij de oprichting van het centrum tevens een Biobank-ILD gestart. Deze bevat inmiddels één van de grootste verzamelingen DNA, serum en longcellen vanILD-patiënten ter wereld. Een belangrijke doorbraak die hierdoor tot stand is gekomen betreft het inzicht in de rol van telomeren bij idiopathische longfibrose. Dit inzicht helpt bij de ontwikkeling van een nieuwe behandeling van deze fatale longziekte.

De bijzondere supra-regionale functie en ook de hoge wetenschappelijke output van het cIL hebben ertoe geleid dat de minister van VWS in 2014 extra budget ter beschikking heeft gesteld (z.g. experiment Topzorg; www.zonmw.nl). Dit is een fraaie erkenning van de bijzondere positie op het gebied vanILD-zorg en onderzoek van het cIL. En bovendien een hele mooie stimulans voor de toekomst.

2015



2005



COLOFON

cIL Expertisecentrum Interstitiële Longziekten

Prof. dr. J.C. Grutters, longarts
Onderdeel van St. Antonius Ziekenhuis
Utrecht/Nieuwegein

Nieuwsbrief cIL

Frequentie 2 x per jaar
Verzending aan longartsen, longartsen
i.o., verwijzend specialisten en patiën-
tenverenigingen.

Informatie

Voor meer informatie verwijzen wij u
naar de website: www.longcentrum.nl
T 088 - 320 14 01 of via
E cil@antoniuziekenhuis.nl

Second opinions

Schriftelijk incl. beeldvorming
Centrum Interstitiële Longziekten cIL
St. Antonius Ziekenhuis
Postbus 2500
3430 EM Nieuwegein

R&D trials

Mirjam Nauta
m.nauta@antoniuziekenhuis.nl

Wetenschappelijk onderzoek

Dr. Coline van Moorsel
c.van.moorsel@antoniuziekenhuis.nl
Biobank coördinator:
Drs. Marjolijn Struik
biobank@antoniuziekenhuis.nl

ZIEKENHUIS
RESEARCH & DEVELOPMENT
ACADEMIE

ST ANTONIUS

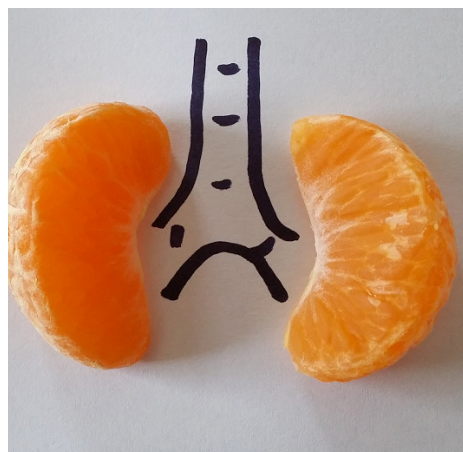
TEAMWORK

In het cIL staat teamwork centraal bij diagnose, therapie en onderzoek. Op deze plaats stellen wij wederom een team aan u voor: cIL Biobank.



Van links naar rechts de Biobank-medewerkers: Joke van der Sluis, Marjolijn Struik, Mirjam Visser en Ellen Matthijssen. Voor meer informatie graag een email naar drs. Marjolijn Struik (coördinator Biobank): biobank@antoniuziekenhuis.nl.

BEROEPSDEFORMATIE?



Gezonde longen!
Foto: Visser

Heeft u nog een leuke foto?

Mail ons:

cil@antoniuziekenhuis.nl

AGENDA cIL 2015



26 juni
Symposium Rare diseases:
familiaire longfibrose



1 september
10 jaar cIL



2 oktober Patiëntendag IPF
5-10 oktober IPF Awareness
Week



6 november
Patiëntendag sarcoïdose