



Expertisecentrum Interstitiële Longziekten

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



Even voorstellen: dr. Marcel Veltkamp

Sinds april 2013 ben ik longarts in het St. Antonius Ziekenhuis. Samen met collega's Frouke van Beek, Melanie Dubbers en Jan Grutters zal ik me focussen op de interstitiële longziekten. Ik heb aan de Universiteit Utrecht Geneeskunde en Medische Biologie gestudeerd met als afstudeerrichting immunologie. Gedurende mijn opleiding in het St. Antonius Ziekenhuis heb ik onderzoek verricht naar de invloed van genetische variaties in het aangeboren afweersysteem op het ziektebeloop bij sarcoïdose, hetgeen in 2011 resulteerde in een proefschrift. De afgelopen 6 maanden heb ik als fellow interstitiële longziekten gewerkt in het Universitair Ziekenhuis van Leuven.

Omdat er in de ILD nog weinig geprotocolleerd is en internationale richtlijnen niet in alle antwoorden voorzien, geeft dit interessante discussies over diagnostiek en behandeling. Een groot verschil tussen beide centra is de afwezigheid van anti-TNF therapie voor Belgische sarcoïdose patiënten. Ook maakt de snellere beschikking over longtransplantatie in België het begeleiden van IPF patiënten daar anders.

Terug in Nederland zal ik met veel enthousiasme proberen mijn steentje bij te dragen aan de ILD zorg in het St. Antonius Ziekenhuis.

Verder in deze nieuwsbrief:

- **Het longtransplantatietraject**
- **¹⁸F-FDG PET/CT bij sarcoïdose**
- **Behandelopties voor patiënten met IPF**

ZIEKENHUIS
RESEARCH & DEVELOPMENT
ACADEMIE

ST ANTONIUS

PAP SYMPOSIUM 19 JULI 2013



Geachte collega,

Graag nodigen wij u uit voor het symposium over zeldzame alveolaire aandoeningen op vrijdag 19 juli a.s. Het symposium wordt gehouden in het St. Antonius Ziekenhuis in Nieuwegein.

Het symposium staat in het teken van de zeldzame ziekten, zoals pulmonale alveolaire proteïnose, alpha-1 antitrypsine deficiëntie en surfactant aandoeningen. Hoewel zeldzaam, zijn er in Nederland circa 5000 patiënten met een levensbedreigende alveolaire ziekte. Sprekers uit binnen- en buitenland met grote expertise op het gebied van zeldzame alveolaire aandoeningen geven u een overzicht van de laatste ontwikkelingen in de diagnostiek, therapie, logistiek en pathogenese rondom de ziekten.

Prof. Costabel van de Ruhrland Kliniek Essen behandelt momenteel 50 patiënten met pulmonale alveolaire proteïnose en zal zijn ervaringen met therapeutische hele long lavage met u delen. Onze gast van de universiteit van Pavia, prof. Luisetti, is een gerespecteerd onderzoeker van alfa-1 antitrypsine deficiëntie en zal u meenemen in de wijze waarop therapieën voor zeldzame aandoeningen de patiënt bereiken. Onze laatste buitenlandse gast is prof. Griese, kinderarts aan de Universiteit van München. Hij zal uitleg geven over diagnostiek en behandelmogelijkheden van jonge patiënten met interstitiële longziekten. Accreditatie is aangevraagd bij de NVALT.

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

Met vriendelijke groet,

Jan Grutters
Coline van Moorsel

Ontmoetingsmoment Patiënten Pulmonale Alveolaire Proteïnose (PAP)

Op vrijdag 19 juli komen de Europese experts op het gebied van PAP samen in Nieuwegein. Daarom nodigen wij patiënten met PAP uit. Tijdens een patiëntenforum kunnen zij vragen stellen aan de artsen, daarna is er gelegenheid om onder de lunch mede-patiënten te ontmoeten. Opgave patiënten: Annemieke van Dort: a.van.dort@antoniuziekenhuis.nl

Voorlopig Programma

Voertaal engels

Pulmonary alveolar proteinosis and other rare alveolar disorders
St Antonius Hospital Nieuwegein

Friday 19 July

10.00	Whole lung lavage in PAP <i>Prof.dr. U. Costabel</i>
10.40	GM-CSF treatment in PAP <i>Prof.dr. J. Grutters</i>
11.20	Coffee/tea break
11.30	Forum: patients meet the experts
Lunch	
13.00	Rare alveolar disorders to be announced
13.40	Access to therapy in rare lung disease; lessons from alpha1-antitrypsin deficiency <i>Prof.dr. M. Luisetti</i>
14.20	Coffee/tea break
15.00	Pediatric ILD: diagnosis and treatment using the web <i>Prof.dr. M. Griese</i>
15.40	Congenital alveolar disorders in children <i>Drs. S. Terheggen</i>
16.20	Closing remarks and drinks



Aanmelden

Aanmelden symposium:
m.kingma@antoniuziekenhuis.nl



Het longtransplantatietraject: uw aanmelding en dan....?

Diana van Kessel, longarts

Longtransplantatie is een behandeloptie voor patiënten met een ernstig longlijden waarbij de levensverwachting nog ongeveer twee jaar is. Binnen het longtransplantatieprogramma is er samenwerking tussen het UMC Utrecht en het St Antonius Ziekenhuis Nieuwegein. De prognose na een longtransplantatie is beperkt. Gemiddeld zijn in Nederland na 5 jaar nog 65-70% van de getransplanteerde patiënten in leven. Dat betekent dat de transplantatie goed "getimed" moet worden: niet te vroeg en niet te laat.

Het longtransplantatietraject kent de volgende fasen:

1. Aanmelding	Bij aanmelding wordt de patiënt besproken in een team van longartsen en thoraxchirurgen en wordt besloten of de patiënt in aanmerking komt voor een longtransplantatie. Daarna wordt hij of zij door de longarts op de polikliniek gezien en wordt het gehele traject besproken en wordt eventueel besloten tot screening.
2. Screening	In de screeningsfase doorloopt de patiënt een aantal onderzoeken zoals longfunctie en cardiologisch onderzoek om te beoordelen of hij of zij in aanmerking komt voor een transplantatie. Dit wordt weer in het transplantatieteam besproken en daarna weer met de patiënt waarna het besluit valt of hij of zij op de wachtlijst geplaatst wordt.
3. Wachtlijst	De wachtlijst in Nederland is lang door de schaarste aan donoren. Begin 2013 stonden 195 patiënten op de wachtlijst voor een transplantatie.
4. Transplantatie	Longtransplantatie is een grote ingreep. Longtransplantaties kunnen op drie manieren worden uitgevoerd: enkelzijdig, dubbelzijdig of in combinatie met een harttransplantatie. De keuze voor enkel- of dubbelzijdig wordt met name bepaald door de aard van de ziekte, aanwezigheid van pulmonale hypertensie en het aantal infecties per jaar.
5. Posttransplantatie	Ter voorkoming van rejectie is levenslange behandeling met immuunsuppressiva geïndiceerd met als belangrijkste nevenwerking de verhoogde vatbaarheid voor infecties, nierfunctiestoornis en de verhoogde kans op een maligniteit. Het is daarom dat regelmatig bezoek aan de polikliniek noodzakelijk blijft.

Na de transplantatie neemt het inspanningsvermogen toe en daarmee ook de kwaliteit van leven. Ondanks de beperkingen is het een waardevolle behandeling en helaas tot op heden de enige behandeling van IPF die levensverlengend is.

Afbeelding rechts:
HRCT-thorax na enkelzijdige longtransplantatie.



Nationale registratie longfibrosepatiënten; biobank



Er is nog weinig bekend over het voorkomen en mogelijke oorzaken van longfibrose. Goede registratie is daarvoor van essentieel belang. In Nederland ontbreken gegevens over het voorkomen van longfibrose, huidige

schattingen (± 2000 patiënten) zijn gebaseerd op onderzoeken uit het buitenland. Daarom is er vorig jaar begonnen met een landelijke werving van longfibrosepatiënten. Via deze werving hebben momenteel 63 patiënten vanuit het hele land zich aangemeld voor de registratie. Voor een goede registratie is het van belang dat nog veel meer longfibrosepatiënten zich aanmelden! Als patiënten interesse hebben in deelname kunnen ze zich aanmelden bij Annemarie Schrijver (a.schrijver@antoniusziekenhuis.nl, 030-609 4425)



Geografische verdeling deelnemende patiënten van buiten het St. Antonius Ziekenhuis tot april 2013.



Diagnostisch traject ILD start bij de huisarts

Drs Marianne Heins is werkzaam als onderzoeker bij Nivel

Het is voor een huisarts vaak lastig om een interstitiële longziekte (ILD) te herkennen. Het zijn zeldzame ziektes met vaak specifieke symptomen. We hebben aan de hand van de huisartsendossiers van 32 patiënten uitgezocht hoe het proces van het eerste bezoek aan de huisarts tot de uiteindelijke diagnose is verlopen.

De meeste patiënten bezochten de huisarts vanwege luchtwegklachten (75%) of algemene symptomen als vermoeidheid en koorts (44%). Vaak dacht de huisarts in eerste instantie aan een luchtweginfectie of COPD, maar er werd ook gedacht aan hartfalen of longembolie. Gemiddeld duurde het

3 maanden voordat patiënten doorverwezen werden. Bij patiënten met Löfgren's syndroom (sarcoïdose) was dit aanzienlijk korter, namelijk 3 weken. Meestal werd verwezen naar de longarts of reumatoloog, maar verwijzing naar een cardioloog of oogarts kwam ook voor.

Gezien de symptomen waarmee patiënten bij de huisarts komen is het logisch dat deze denkt aan veel voorkomende ziektes als luchtweginfecties en astma/COPD en in eerste instantie afwacht of de symptomen vanzelf overgaan. Verder onderzoek zou kunnen helpen om specifieke symptomen te vinden waaraan ILD's te herkennen zijn.

Heins MJ, Schermer TR, de Saegher ME, van Boven K, van Weel C, Grutters JC.
Diagnostic pathways for interstitial lung diseases in primary care.
Prim Care Respir J. 2012 Sep;21(3):253-4.



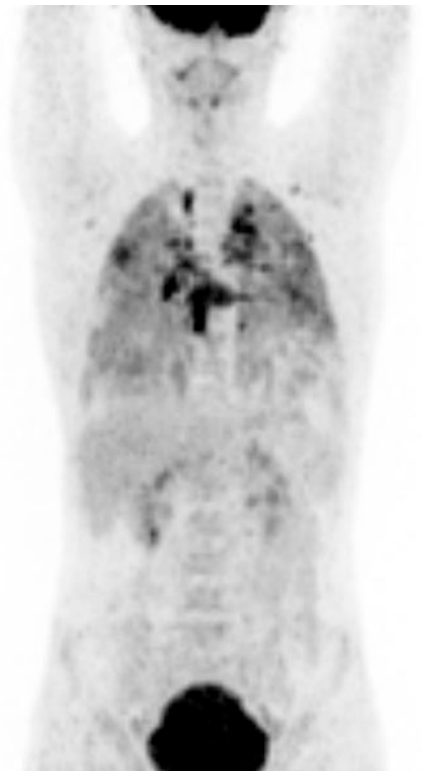
Sarcoïdose activiteit vast te stellen middels ^{18}F -FDG PET/CT

Dr. Ruth Keijsers,
Nucleair Geneeskundige

Het bepalen van sarcoïdose activiteit kan een grote uitdaging zijn. Persisterende, aspecifieke klachten en normale biomarkers worden in combinatie met een onveranderd afwijkende longfunctie en röntgenopname niet zelden beschouwd als tekenen van inactieve ziekte. Echter, in een significant aantal patiënten met bovengenoemde bevindingen toont ^{18}F -FDG PET wel degelijk actieve ziekte aan. Ook wanneer het patiënten met stadium IV ziekte betreft. Behandeling van deze patiëntengroep op basis van positieve ^{18}F -FDG PET/CT leidt tot afname van de klachten en verbetering van de longfunctie. ^{18}F -FDG PET/CT is derhalve in staat om de mate van potentiële (longfunctionele) verbetering weer te geven. Maar ^{18}F -FDG PET/CT kent nog meer toepassingen bij sarcoïdose. Zo kan deze techniek gebruikt worden om biopsie lokalisaties aan te tonen en wordt het in combinatie met MRI ingezet ter detectie van cardiale sarcoïdose. MRI is in staat om cardiale betrokkenheid aan te tonen, terwijl ^{18}F -FDG PET/CT differentieert tussen actieve en inactieve ziekte. Dit laatste is van belang voor het al dan niet

starten van immunosuppressieve medicatie. Zoals bovenstaande reeds weergeeft, dient het gebruik van ^{18}F -FDG PET/CT vooralsnog beperkt te worden tot een selecte groep patiënten waarbij kosten en stralenbelasting zorgvuldig dienen te worden gewogen. Echter, ter vaststelling van sarcoïdose activiteit is ^{18}F -FDG PET/CT een waardevolle aanvulling gebleken in de klinische praktijk.

Voor een uitgebreid overzicht van het gebruik van ^{18}F -FDG PET/CT bij sarcoïdose willen wij u wijzen op de publicatie: Imaging the inflammatory activity of sarcoidosis. Keijsers RG, van den Heuvel DA, Grutters JC. Eur Respir J. 2013 Mar;41(3):743-51.



^{18}F -FDG PET van een 47-jarige vrouw, sinds 3 jaar bekend met sarcoïdose. Patiënte is verwezen in verband met persisterende klachten van dyspnoe d'effort en hoesten. De CT thorax toont fibrotische veranderingen in de bovenvelden en er is sprake van een longfunctionele achteruitgang. ^{18}F -FDG PET toont vrijwel diffuse opname van activiteit in het longparenchym beiderzijds met actieve lymfeklieren mediastinaal, hilair, beiderzijds axillair, para-iliacaal links en beiderzijds inguinaal.

Indicaties voor ^{18}F -FDG PET/CT in sarcoïdose:

- Verkrijgen van histologie
- Bepaling activiteit bij normale biomarkers
- Vaststellen actieve cardiale sarcoïdose in combinatie met MRI
- Evaluatie activiteit in symptomatische chronische patiënten of stadium IV.

Methotrexaat of azathioprine als 2e lijns therapie bij sarcoïdose?

Een internationale samenwerking tussen St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein en Universitair Ziekenhuis Leuven, België.
Renske Vorselaars MD

De eerste keus behandeling bij sarcoïdose is prednison, dit medicijn geeft echter veel bijwerkingen wanneer het chronisch gebruikt wordt. In deze studie werd bestudeerd welk tweedelijns middel het best is in de behandeling van sarcoïdose, aangezien dit nog niet

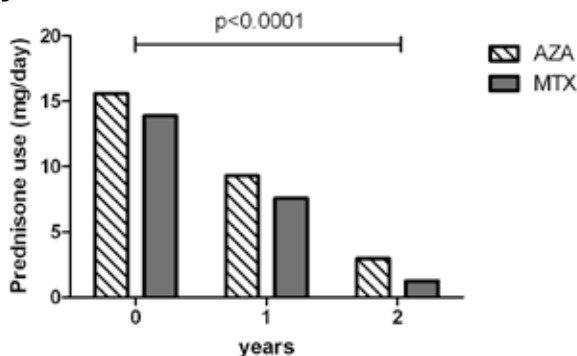
bekend is. Sarcoïdosepatiënten die behandeld werden met methotrexaat of azathioprine uit Leuven en Nieuwegein werden geïnccludeerd in een retrospectieve cohort studie.

In totaal werden 200 patiënten geïnccludeerd, waarvan 145 methotrexaat kregen en 55 azathioprine. De dagelijkse prednison dosering daalde met 6.32 mg/jaar ($p < 0.0001$; figuur 1) in beide groepen. De longfunctieparameters VC, FEV1 en DLCO [% predicted]

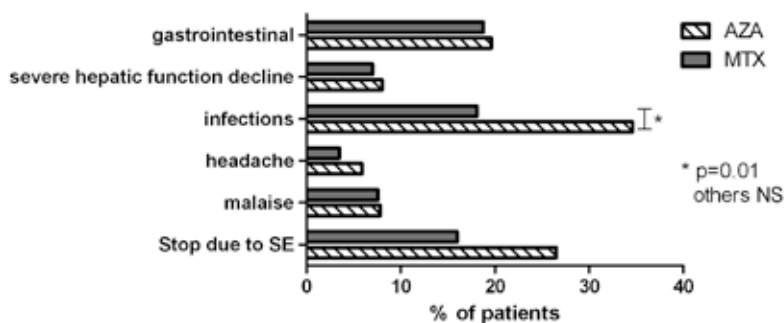
lieten en kleine maar significante stijging zien. Er traden bij beide middelen veel bijwerkingen op, maar er waren meer infecties in de azathioprine groep (34.6 vs 18.1% $p = 0.01$; figuur 2).

Deze retrospectieve studie naar tweedelijns therapie bij sarcoïdose laat zien dat zowel methotrexaat als azathioprine een prednison sparend effect hebben en ook een verbetering geven van longfunctie. In de azathioprine groep traden wel meer infecties op.

Figuur 1



Figuur 2



PUBLICATIES

selectie van recente publicaties cLL

Methotrexate versus azathioprine in second line therapy of sarcoidosis.

Vorselaars AD, Wuyts WA, Vorselaars VM, Zanen P, Deneer VH, Veltkamp M, Thomeer M, van Moorsel CH, Grutters JC. *Chest*. 2013 Mar 28. doi: 10.1378/chest.12-1728. [Epub ahead of print]

Endpoints for clinical trials of sarcoidosis.

Baughman RP, Drent M, Culver DA, Grutters JC, Handa T, Humbert M, Judson MA, Lower EE, Mana J, Pereira CA, Prasse A, Sulica R, Vallyere D, Vucinic V, Wells AU. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2012 Oct;29(2):90-8.

Earlobe sarcoidosis.

Vorselaars AD, Keijsers RG, Grutters JC. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2012 Mar;29(1):55-7.

Hot of the breath: mortality as a primary end-point in IPF treatment trials: the best is the enemy of the good.

Wells AU, Behr J, Costabel U, Cottin V, Poletti V, Richeldi L; European IPF Consensus Group. *Thorax*. 2012 Nov;67(11):938-40.

Differential expression of TNFR1 (CD120a) and TNFR2 (CD120b) on subpopulations of human monocytes.

Hijdra D, Vorselaars AD, Grutters JC, Claessen AM, Rijkers GT. *J Inflamm (Lond)*. 2012 Oct 5;9(1):38.





Behandelopties voor patiënten met IPF: wat zijn de huidige (on)mogelijkheden?

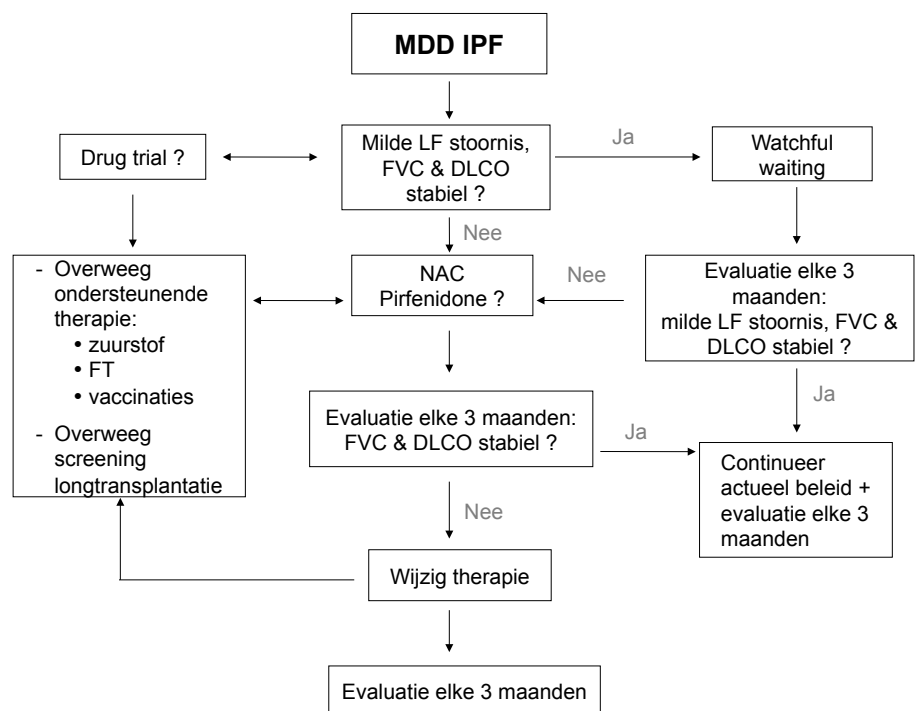
Melanie Dubbers,
longarts

Tijdens de Longartsendagen in Papendal heb ik samen met collega Grutters een workshop over IPF gegeven. Hierbij is de internationale richtlijn over IPF uit 2011, inclusief de hierin opgenomen Raghu criteria voor de beoordeling van HRCT-scan en longbiopsie besproken. Daarnaast werden (on)mogelijkheden qua behandeling besproken. Hieronder ziet u de huidige behandelopties van IPF schematisch uiteengezet. Mogelijk is per augustus 2013 het middel pirfenidone verkrijgbaar. Nederland volgt daarmee de lijn van enkele andere Europese landen, in tegenstelling tot de VS.

Onlangs is in Thorax een interessant pro-con debat over pirfenidone verschenen.

De belangrijkste conclusies over de effectiviteit van de monotherapie pirfenidone betreffen:

- 1) de positieve bevindingen berusten op onderzoek verricht in een sterk geselecteerde subgroep van patiënten met milde tot matige functiebeperking in IPF en derhalve kunnen de resultaten niet naar alle patiënten met IPF worden geëxtrapoleerd.
- 2) er is geen verbetering in respiratoire symptomen en/of kwaliteit-van-leven metingen gevonden.
- 3) er is geen hard bewijs van afname van mortaliteit.
- 4) gebruik van pirfenidone is geassocieerd met significante bijwerkingen, m.n. huidreacties en gastro-intestinale klachten.
- 5) hoge kosten en kosteneffectiviteit is niet geëvalueerd in trialverband.



Op dit moment wordt op verzoek van de NVALT een Position Paper over IPF opgesteld, waarin onder andere aanbevelingen komen over de behandeling van deze ziekte anno 2013.

Pro-con debate:

Jenkins. Pirfenidone should be prescribed for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Thorax 2013-/thoraxjnl-2011-201268.

Raghu and Thickett. Pirfenidone for IPF: pro-con debate; the 'con' viewpoint. Thorax. 2013-/thoraxjnl-2011-201269



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
Op werkdagen:
T 030 - 609 34 27 of via
E cil@antoniuziekenhuis.nl

Second opinions

Verwijzing 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

TEAMWORK

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



Van links naar rechts: Mirjam Visser, Carla Verheul, Silvia Elbertse, Inge Citroen

De spil van het cIL. Voor al uw vragen over verwijzingen, second opinions of andere informatie: vraag het onze ILD-secretaresses (bel 030-6093427 of mail naar cil@antoniuziekenhuis.nl).

BEROEPSDEFORMATIE?



*Binnenzijde schildersmossel
Foto: van Moorsel*

**Heeft u nog een leuke foto? Mail ons:
cil@antoniuziekenhuis.nl**