

# Expertisecentrum Interstitiële Longziekten

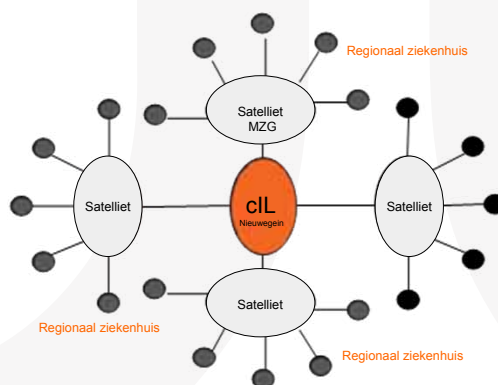
EEN UITGAVE VAN HET  
ST. ANTONIUS ZIEKENHUIS, UTRECHT/NIEUWEGEIN

## Op weg naar een ILD Netwerk

Interstitiële longziekten (ILD) zijn zeldzame aandoeningen met vaak een chronisch en progressief beloop. Het stellen van de juiste diagnose bepaalt niet alleen de inzet van vaak dure therapie, zoals biologicals en longtransplantatie, maar ook correcte voorlichting en optimale begeleiding van de patiënt. Vanwege de relatieve zeldzaamheid van ILD is de kennis en kunde schaars en versnipperd en worden kansen op behandeling gemist. Er is daarom grote behoefte bij patiënten en behandelaars om de ILD-zorg in Nederland beter te organiseren.

Het expertisecentrum voor Interstitiële Longziekten (cIL) o.l.v. prof.dr. Jan Grutters streeft daarom naar een ILD-netwerk van ILD-expertisecentra met daaraan gekoppelde ILD-satellieten (figuur), waardoor kennis en kunde op uniforme wijze en in alle delen van ons land beschikbaar komt. Dit is in overeenstemming met aanbevelingen van de Europese Raad en een recent rapport van de Stuurgroep Weesgeestesmiddelen over zorg voor zeldzame ziekten.

In deze Nieuwsbrief leest u over de vorming van de eerste cIL-satelliet in het Martini Ziekenhuis door longarts dr. Henk Kramer.



### Verder in deze nieuwsbrief:

- cIL-satelliet Martini Ziekenhuis
- Hard metal lung disease
- Genoom studies naar sarcoïdose

ZIEKENHUIS  
RESEARCH & DEVELOPMENT  
ACADEMIE

ST ANTONIUS



# LONGFIBROSESYMPOSIUM 24 JANUARI 2013

Geachte collega,

Graag nodigen wij u uit voor het 6e Longfibrosesymposium op donderdag 24 januari 2013. Het symposium wordt gehouden in de **Mariënhof in Amersfoort**, welke goed bereikbaar is per openbaar vervoer of auto.

Het symposium zal dit jaar in het teken staan van idiopathische pulmonale fibrose (IPF), een longaandoening die in Nederland het leven van zo'n 3000 patiënten bedreigt.

Sprekers uit binnen- en buitenland met grote expertise op het gebied van longfibrose zullen een update geven over de laatste ontwikkelingen betreffende pathogenese, diagnostiek, medicamenteuze en niet-medicamenteuze behandeling van IPF. Daarnaast zullen weer diverse casussen op interactieve wijze worden besproken door een panel van specialisten in interstitiële longziekten. U wordt van harte uitgenodigd zelf een casus in te brengen. Wij verzoeken u vriendelijk deze casus ruim van te voren digitaal aan te leveren aan mw. M. Kingma van Engeland. Haar e-mailadres is: [m.kingma@antoniuziekenhuis.nl](mailto:m.kingma@antoniuziekenhuis.nl).

Accreditatie is aangevraagd bij de NVALT.

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

Met vriendelijke groet,

Jan Grutters  
Frouke van Beek  
Diana van Kessel  
Coline van Moorsel  
Marcel Veltkamp



Foto: St. Antonius Ziekenhuis Utrecht/Nieuwegein

## Programma 6e Longfibrosesymposium

### Ochtendprogramma

[voorzitters: prof.dr. J.W.J. Lammers & dr. M. Wijsenbeek] [voertaal deels Engels]

Vanaf 09.00	Ontvangst
09.30-09.45	Opening symposium – prof.dr. J.C. Grutters
09.45-10.15	Genetics of lung fibrosis – dr. C.H.M. van Moorsel
10.15-11.00	New insights in surfactant biology – dr. W.E. Lawson
11.00-11.30	break
11.30-12.30	Diagnostic guidelines & role of imaging in IPF – prof.dr. A.U. Wells
12.30	lunch

### Middagprogramma

[voorzitters: dr. M. Veltkamp & dr. H. Kramer] [voertaal Nederlands]

13.30-14.00	Biomarkers voor longfibrose – drs. N.P. Barlo & dr.ir. H.J.T. Ruven
14.00-14.30	Huidige behandeling van IPF – prof.dr. W. Wuyts
14.30-15.15	Interactieve casuïstiek – dr. M.F.M. van Oosterhout & dr. H.W. van Es
15.15-15.45	pauze
15.45-16.05	IPF & longtransplantatie – drs. L. ten Klooster
16.05-16.25	Longtransplantatie: nieuwe ontwikkelingen – drs. D.A. van Kessel
16.25-16.55	Perspectief op IPF-zorg in Nederland – prof.dr. J.C. Grutters
16.55-17.00	Take-home messages – dr. M. Veltkamp
17:00-18:00	Afsluiting met hapje en drankje

## Aanmelden

Aanmelden symposium:  
[m.claassen@chiesi.com](mailto:m.claassen@chiesi.com)

Aanmelden casus:  
[m.kingma@antoniuziekenhuis.nl](mailto:m.kingma@antoniuziekenhuis.nl)

# Martini Ziekenhuis wordt eerste cIL-satelliet

Prof.dr. J.C. Grutters, hoofd van het expertisecentrum voor Interstitiële Longziekten (cIL) van het St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein hield in april van dit jaar een voordracht tijdens de Longartsenweek. Hierin pleitte hij voor een ILN-Netwerk in Nederland. Als model koos hij een structuur van ILN-expertisecentra met daaraan gekoppelde ILN-satellieten. Een ILN-Netwerk is goed voor patiënt, zorgprofessionals en wetenschappelijk onderzoek. Bovendien is vanuit de Europese Raad en de stuurgroep Weesgeneesmiddelen aangegeven dat de zorg rondom zeldzame aandoeningen dient te worden gecentreerd met inachtneming van de behoefte van de patiënt aan zorg dichtbij huis.

Recent zijn het cIL en het Martini Ziekenhuis in Groningen een samenwerking aangegaan. Longarts dr. H. Kramer heeft de steun van zijn collega's en het bestuur van het Martini Ziekenhuis om de eerste ILN-satelliet te vormen. Net als in het cIL behandelt hij patiënten met interstitiële longziekten op een gespecialiseerde poli. Collega's uit omliggende ziekenhuizen kunnen patiënten nu naar zijn ILN-poli verwijzen.

Dr. Kramer werkt volgens dezelfde protocollen als het cIL en bespreekt de patiënten via videoconferentie met prof.dr. J.C. Grutters en zijn team in Nieuwegein. Tijdens de ILN-videoconferenties wordt de diagnose besproken en wordt het behandelplan opgesteld. Indien mogelijk wordt de behandeling uitgevoerd binnen de ILN-satelliet.

Voor de patiënt komt op deze wijze zeer specifieke deskundigheid over zijn aandoening binnen zijn regio beschikbaar. Tevens kan hierdoor de behandeling vaker dicht bij huis worden gegeven dan voorheen het geval was. Alleen in complexe gevallen of bij behandelingen die enkel kunnen worden uitgevoerd in een expertisecentrum zal worden doorverwezen. Hierover zijn afspraken gemaakt.



**Videoconferentie tussen cIL Nieuwegein en Martini Ziekenhuis Groningen**

Foto: Kingma

Naast verbetering van kwaliteit en bereikbaarheid van zorg is een constructie met ILN-satellieten ook bevorderlijk voor wetenschappelijk onderzoek. Patiënten met interstitiële longziekten kunnen makkelijker

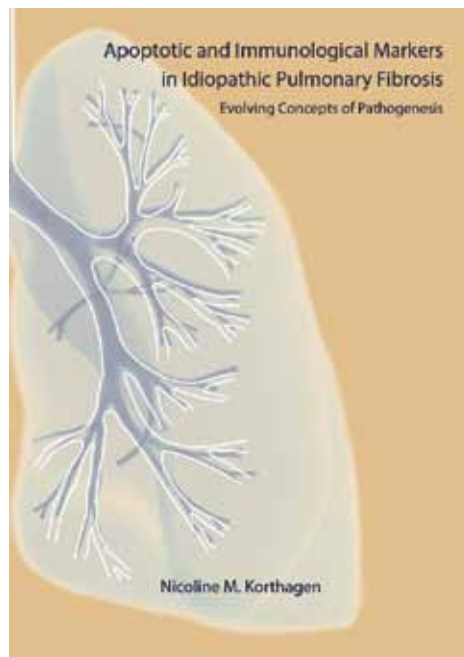
worden geïnformeerd over lopende (geneesmiddelen)studies. Ook kunnen zij op de locatie van de satelliet toestemming geven voor afname en opslag van lichaamsmateriaal in de centrale ILN-biobank in Nieuwegein.

Expertise voor zeldzame aandoeningen in Nederland; bevindingen en conclusies naar aanleiding van consultatie door de Stuurgroep Weesgeneesmiddelen [document kan worden gedownload via <http://www.npzz.nl/samenvatting-resultaten-expertisecentra>]



# Apoptotic and immunological markers in idiopathic pulmonary fibrosis

Op 8 mei jl. verdedigde Nicoline Korthagen haar proefschrift 'Apoptotic and immunological markers in idiopathic pulmonary fibrosis' aan de Universiteit Utrecht. Doel van het onderzoek was het vinden van diagnostische en prognostische markers voor Idiopathische Pulmonale Fibrose (IPF). Hiervoor zijn onder andere genetische variaties vergeleken tussen patiënten en gezonde controles. Zo is er gekeken naar genen die betrokken zijn bij celdeling en celsterfte (apoptose), en genen die betrokken zijn bij de reactie van het immuunsysteem. Korthagen ontdekte dat deze genetische variaties invloed hebben op risico op het ontwikkelen van IPF en de overlevings-tijd van de patiënt. In haar proefschrift stelt ze dat er bij IPF patiënten mogelijk sprake is van een afwijkende reactie van het immuun-systeem op het afsterven van cellen in de longen.



ISBN nr.: 978-94-6108-289-3



Overhandiging bul aan mw. dr. N.M. Korthagen door prof.dr. J.C. Grutters

Foto: Dales

## Registratie Lymphangiomiomatose

Lymfangioleiomyomatose (LAM) is een zeldzame progressieve ziekte die voornamelijk vrouwen treft tijdens hun vruchtbare leeftijd. Het beloop van de ziekte is onvoorspelbaar. In Nederland zijn er naar schatting 50 LAM patiënten.

Het belangrijkste kenmerk van de ziekte is de groei van gladde spiercellen in o.a. longweefsel. De oorzaak hiervan is onbekend en er bestaat nog geen genezende behandeling. Momenteel wordt binnen het cIL het medicijn Sirolimus gegeven bij progressieve LAM patiënten.

Voor het verrichten van onderzoek is het noodzakelijk om meer te weten over het voorkomen en beloop van LAM in Nederland.



Daarom willen wij in samenwerking met de Stichting Lam Nederland een landelijke database opzetten.

Patiënten die willen meedoen aan de registratie kunnen contact opnemen met: Renske Elferink, coördinator biobank cIL (r.elferink@antoniuziekenhuis.nl / 030-6093333, aan-

wezig op dinsdag-, donderdag-, en vrijdagochtend). Als behandelend arts, kunnen patiënten die meedoen aan de registratie, u vragen om bevestiging diagnose en/of longfunctie uitslagen.

Wij hopen op uw medewerking voor deze landelijke registratie.

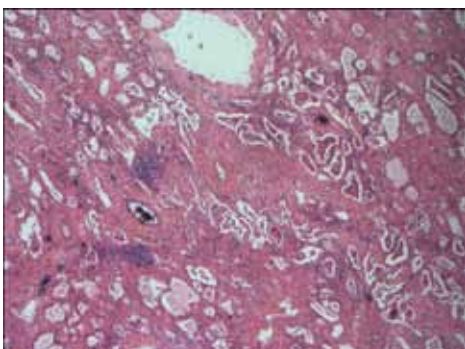


## Een bijzonder longbiopt: Hard metal lung disease

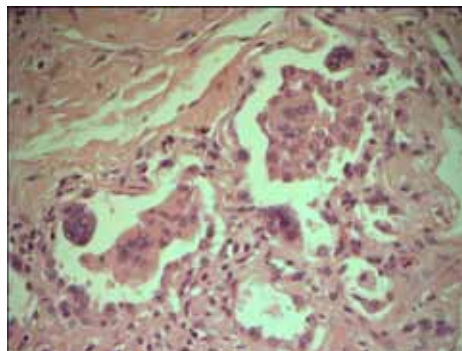
Dr. Kees Seldenrijk,  
patholoog  
(zie ook foto voorpagina)

**Wekelijks wordt materiaal afkomstig van longbiopsie bij patiënten met onbegrepen interstitiële longafwijkingen naar de afdeling pathologie gestuurd voor nadere analyse. Soms betreft het zeer zeldzame aandoeningen. Een voorbeeld**

Het biopt vertoonde gebieden met een ver breed interstitium door uitgebreide fibrose (fig. 1), een chronisch ontstekingsinfiltraat en focaal soms fibroblasten foci. Er was sprake van opvallende hyperplasie van pneumocyten type 2 met op meerdere plaatsen een toename van alveolaircelmacrofagen met verspreid een prominente reuscelreactie. De reuscellen zijn deels gelokaliseerd in de alveolaire ruimten, maar deels ook de alveoli bekledend (fig. 2); het beeld heeft gelijkenis met een desquamatieve interstitiële pneumonie. In de alveolaircel macrofagen en reuscellen waren geringe ijzerdeposities en dubbelbrekend materiaal bij gepolariseerd licht aantoonbaar. Het biopt uit de onderkwab vertoonde



figuur 1



figuur 2

honeycombing waarbij de cysten gevuld zijn met debris, mucus en neutrofiële granulocyten. Het voorkomen van fibroblasten foci en de aanwezigheid van honeycombing zijn kenmerken zoals gezien kunnen worden bij usual interstitial pneumonia (UIP) patroon. Tevens foci met fibrine, en naast het chronisch ontstekingsinfiltraat een influx van neutrofiële granulocyten en organiserende pneumonie. Met behulp van de elders uitgevoerde energy dispersive X-ray analyse (EDX) werden voornamelijk aluminiumsilicaat en titanium gevonden; geen aanwijzingen voor kobalt. De analyse was niet geschikt voor het aantonen van beryllium.

De histologische bevindingen passen bij een niet specifieke interstitiële pneumonie met uitgebreide fibrose, desquamatieve interstitiële pneumonie achtig beeld met opvallende reuscelreactie. Mede gezien het feit dat patiënt exposure heeft gehad met kobalt (en andere zware metalen) past het beeld bij een zogenaamde harde metalen of "giant cell" interstitiële pneumonie (GIP). Het feit dat bij de EDX analyse geen kobalt werd gedetecteerd sluit niet uit dat een en ander veroor-

zaakt is door kobalt expositie. Aangezien kobalt oplosbaar is in water kan het tijdens het bewerken van het weefsel oplossen (bij onderzoek van de urine werd wel kobalt aangetoond).

Differentiaal diagnostisch moet een NSIP ten gevolge van harde metalen zoals titanium / kobalt worden onderscheiden van UIP patroon, desquamatieve interstitiële pneumonie (DIP) patroon en een overgevoeligheids pneumonie. De aanwezigheid van intra-alveolaire en septaal voorkomende reuscellen pleit voor pneumonie op basis van harde metalen (hard metal disease); DIP wordt gekenmerkt door een meer monotoon patroon met minimale fibrose; bovendien is de aanwezigheid van septale reuscellen niet passend bij een DIP patroon. Het voorkomen van met name basaal gelegen honeycombing, en ook de alveolair en septaal gelokaliseerde prominente reuscellen, past niet bij een NSIP op basis van een overgevoeligheids pneumonie. Slecht gevormde granulomen, kenmerkend voor overgevoeligheids pneumonie, werden niet gevonden.

De hieruit voortvloeiende diagnose "Hard metal lung disease" is een zeldzame beroepsaandoening. Klinisch presenteren dergelijke patiënten zich met het beeld van een hypersensitiviteits pneumonie met mogelijke ontwikkeling van een longfibrose. Hoewel expositie aan harde metalen de ziekte veroorzaakt, is de ontwikkeling met name afhankelijk van de vatbaarheid van het individu. Daardoor is het mogelijk dat zelfs jonge mensen met relatief korte expositie de ziekte krijgen, zoals in dit geval.

# Rebuilding a diseased lung: repair and regeneration

## ERS Lung Science Conference 2012, Estoril, Portugal

Begin dit jaar vond de Lung Science Conference van de European Respiratory Society plaats. Op dit congres werd onderzoek gepresenteerd naar de ontwikkeling en regeneratie van de long en naar waar deze regeneratie tekort schiet bij verschillende ziektebeelden. In het bijzonder werd er aandacht besteed aan het in kaart brengen van verschillende long-stamcellen en signaaltransductie routes die betrokken zijn bij de regeneratie van de long.

In mijn eigen onderzoek werk ik met de hypothese dat Idiopathische Pulmonale Fibrose (IPF) veroorzaakt wordt door een te vroege veroudering van de longblaasjes. Door deze veroudering van de long is deze niet meer in staat om opgelopen schade te repareren, oftewel de longblaasjes te regenereren. Deze conferentie was voor mij dan ook bijzonder leerzaam en interessant. Te meer omdat ik in korte tijd veel kon bijleren over het onderwerp en daarnaast experts op het gebied van de ontwikkeling en regeneratie van de long heb ontmoet. Tenslotte waren er ook boeiende presentaties over behandelingen van



**Groepsfoto van de deelnemers en sprekers op de Lung Science Conference 2012**

*Foto: ERS*

longziekten in de toekomst, zoals behandeling met long-stamcellen en het 'kweken' van longen als alternatief voor donorlongen. Al met al is dit een leerzame ervaring geweest en heeft het mijn blik verruimd op regeneratieve processen in de long en de

internationale wetenschappelijke gemeenschap eromheen.

Reinier Snetselaar MSc  
Junior Onderzoeker cIL

## PUBLICATIES

selectie van recente publicaties cIL

**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;21(3):253-4.

**Korthagen NM, van Moorsel CH, Kazemier KM, Ruven HJ, Grutters JC**

IL1RN genetic variations and risk of IPF: a meta-analysis and mRNA expression study. *Immunogenetics.* 2012;64(5):371-7.

**Korthagen NM, van Moorsel CH, Barlo NP, Kazemier KM, Ruven HJ, Grutters JC**

Association between variations in cell cycle genes and idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One.* 2012;7(1):e30442.

**Ruven HJ, Grutters JC**

Genotype-dependent values of serum biomarkers in interstitial lung diseases. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk.* 2012;37(1):54-6.

**Vorselaars AD, Snijder RJ, Grutters JC**

Increased number of pulmonary embolisms in sarcoidosis patients. *Chest.* 2012;141(3):826-7.







# Genoom studies met sarcoïdose patiënten

Dr. Coline van Moorsel,  
Hoofd Onderzoek cIL

Sarcoïdose is een zeldzame aandoening waarvan de oorzaak nog niet bekend is. Zoals bij vrijwel elke ziekte zullen zowel de omgeving als de genetische basis van een individu een rol spelen. Het is opvallend dat sarcoïdose vaak bij twee of meer familieleden voorkomt. Een Deens-Finse tweelingstudie laat zelfs zien dat de oorzaak voor sarcoïdose meer in de genen gezocht moet worden (66%) dan in de omgeving.

Bij de zoektocht naar genen die de vatbaarheid voor ziekten bepalen, wordt vaak gebruik gemaakt van 'Genome-Wide Association studies' (GWA's). Hierbij worden tegenwoordig ca. 1 miljoen genetische varianten tegelijk bepaald op het genoom van patiënten en controles. Daarna wordt getest of er verschillen zijn tussen het voorkomen van deze varianten in de patiëntengroep en de controle groep.

In totaal zijn er nu 6 van dergelijke GWA's voor sarcoïdose gedaan: vijf Duitse studies met steeds dezelfde sarcoïdose patiëntengroep en een studie uit de VS waarbij een groep Afro-Amerikanen en een groep Europees-Amerikanen zijn geanalyseerd. Elke studie vindt naast de bekende varianten weer een nieuwe genetische variant die bijdraagt aan de vatbaarheid voor de ziekte.

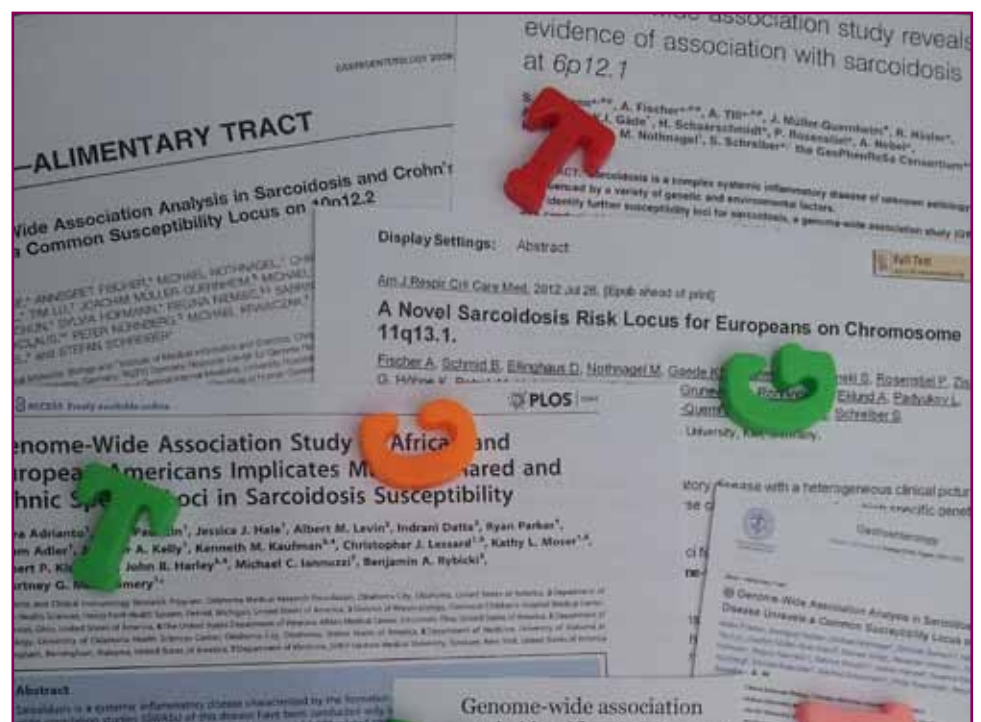
Een opvallend resultaat is dat indeling van patiënten in klinisch herkenbare groepen, zoals chronische sarcoïdose of patiënten met het syndroom van Löfgren, geen invloed heeft op de resultaten van GWA's: dezelfde genetische varianten lijken bij te dragen aan de verschillende vormen van sarcoïdose.

In lijn met deze bevinding is er nog iets bijzonders aan de 6 studies: de gevonden varianten zijn al langer bekend als genetische risicofactor voor allerlei andere immuno-regulatoire aandoeningen, zoals de ziekte van Crohn, diabetes mellitus, lepra, alopecia, psoriasis of reumatoïde artritis. En dat betekent dat sarcoïdose past in het rijtje van immuno-regulatoire ziekten, waaronder ook auto-immuun aandoeningen vallen.

Het risico op het ontwikkelen van sarcoïdose voor de mensen die drager zijn van een zogenaamd risico allel uit de GWA studies is echter heel laag. In de klinische praktijk lijkt genotypering van deze allelen dan ook geen diagnostische of prognostische waarde te

hebben. Wel begrijpen we door deze studies beter wat de genetische achtergrond is van immuno-regulatoire aandoeningen.

Een review over GWA studies in sarcoïdose is te lezen in: CHM van Moorsel and DC Christiani. Genetic Susceptibility to Sarcoidosis, a Chronic Inflammatory Disorder. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 186:816-818





## 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](http://www.longcentrum.nl)  
Op werkdagen:  
T 030 - 609 34 27 of via  
E [cil@antoniuziekenhuis.nl](mailto: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](mailto:m.nauta@antoniuziekenhuis.nl)

#### Wetenschappelijk onderzoek

Dr. Coline van Moorsel  
[c.van.moorsel@antoniuziekenhuis.nl](mailto: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: Onderzoeksgroep Interstitiële Longziekten



Wekelijks vrijdagmiddagoverleg met de wetenschappelijke onderzoeksgroep cIL  
Vlnr: ing. Karin Kazemier, Reinier Snetselaar MSc, prof.dr. Jan Grutters, ing. Annette van der Vis,  
dr. Coline van Moorsel, Annemarie Schrijver MSc, Hanneke Dolk (fysiotherapeut), Renske Vorse-  
laars MD, Anouk Verwoerd (student), dr. Ingrid Korenromp.

*Foto: van Dort*

## BEROEPSDEFORMATIE?



*Foto: Kingma*

Heeft u nog een leuke  
foto? Mail ons: [cil@an-  
toniuziekenhuis.nl](mailto:cil@antoniuziekenhuis.nl)