



# cIL

Nieuwsbrief  
December 2011

## Expertisecentrum Interstitiële Longziekten


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

### Raad van Bestuur St. Antonius steunt cIL

De Raad van Bestuur van het St. Antonius Ziekenhuis heeft te kennen gegeven het centrum Interstitiële Longziekten (cIL) ten volle te steunen. De laatste jaren is het aantal patiënten dat een beroep doet op dit expertisecentrum van het St. Antonius Ziekenhuis exponentieel gestegen. Het betreft niet alleen patiënten die komen voor diagnose en behandeling, maar ook steeds vaker tweede (en soms zelfs derde) meningen.

“Met zoveel expertise in huis spreekt het natuurlijk voor zich dat we het cIL en ook het daaruit voortvloeiende hoogleraarschap van longarts Jan Grutters van harte onderschrijven,” aldus bestuursvoorzitter prof. dr. Douwe Biesma. “Door topzorg en onderzoek te

combineren denken wij patiënten nu en in de toekomst het best van dienst te zijn.”

Het cIL kenmerkt zich door een multidisciplinair team dat optimale diagnostiek en behandeling van interstitiële longziekten nastreeft. Een breed scala aan disciplines is in het cIL vertegenwoordigd: longgeneeskunde, radiologie, pathologie, neurologie, cardiologie, interne geneeskunde, reumatologie, nucleaire geneeskunde en longverpleegkunde. Bovendien wordt er nauw samengewerkt met de afdelingen longfunctie, fysiotherapie, klinisch chemie en met de ziekenhuisapotheek. Naast excellente patiëntenzorg heeft het cIL opleiding en wetenschappelijk onderzoek hoog in het vaandel staan. 

**Verder in deze nieuwsbrief o.a.:**

- Longtransplantatie
- Infliximabtherapie bij sarcoïdose
- Registratie bij longfibrose

ZIEKENHUIS  
RESEARCH & DEVELOPMENT  
ACADEMIE

ST ANTONIUS

# ORATIE PROF. DR. J.C. GRUTTERS

## 17 OKTOBER 2011 TEAMWORK 3

Longarts Grutters van het St. Antonius aanvaardt leerstoel Interstitiële Longziekten



Prof. dr. Biesma in gesprek met prof. dr. Grutters voor zijn oratie. foto: Verhoef

Longarts prof. dr. Jan Grutters van het St. Antonius Ziekenhuis heeft op 17 oktober 2011 de leerstoel Interstitiële Longziekten aan de Faculteit Geneeskunde van de Universiteit Utrecht aanvaard. In zijn inaugurele rede benadrukte hij het belang van samenwerking en wetenschappelijk onderzoek.

Door intensieve landelijke samenwerking en het afstemmen van werkwijzen, kan een landelijk netwerk ontstaan dat onderzoek op het gebied van schade, herstel en verlittekening van longweefsel toonaangevend kan maken. Niet alleen in Nederland, maar ook ver daarbuiten. Patiënten met een interstitiële longziekte zullen hier in de ( nabije) toekomst veel baat bij hebben.

### Diagnose en behandeling

De diagnostiek van interstitiële longziekten is complex en vraagt om een multidisciplinaire aanpak. In het expertisecentrum Interstitiële Longziekten van het St. Antonius lopen enkele studies naar medicijnen waarvan de eerste resultaten veelbelovend zijn. Jan Grutters: "Diagnostiek kan het beste plaatsvinden in expertisecentra waar wetenschappelijk onderzoek een essentiële taak is. Dit stimuleert samenwerking tussen onderzoekers op dit terrein." Op de vraag welke onderzoeken centraal staan de komende jaren, antwoordt Grutters: "verbetering van tests voor het bepalen van de ziekteactiviteit van sarcoïdose, behandeling van sarcoïdose met Infliximab en onderzoek naar IPF." Door samenwerking tus-

sen het cil van het St. Antonius en het UMC Utrecht zal het onderzoek op het gebied van schade, herstel en verlittekening van longweefsel de komende jaren toonaangevend kunnen zijn. "Niet alleen in Nederland, maar ook ver daarbuiten", meent Grutters.

### Biobank

Grutters pleit verder voor de oprichting van officiële biobanken. In een biobank wordt al het lichaamsmateriaal gecodeerd opgeslagen volgens standaardprocedures. In 2009 is Grutters een biobank voor interstitiële longziekten in het St. Antonius gestart. Voor onderzoek naar biomarkers en erfelijke factoren is lichaamsmateriaal nodig. Grutters: "Een biobank voor zeldzame longziekten is een essentiële voorwaarde voor het ophelderen van de genetische basis van deze ziekten en daarmee essentieel voor verdere wetenschappelijke vooruitgang."

### Teamwork 3

Teamwork is het sleutelwoord in de oratie van Grutters. Zijn titel heeft een historische achtergrond. De eerste hoogleraar longziekten van het St. Antonius, prof. Swierenga, sprak in 1962 al over multidisciplinaire samenwerking. Ook de tweede hoogleraar longziekten, de onlangs overleden prof. dr. van den Bosch zag het belang van samenwerking. Hij verichtte in 1989 de eerste longtransplantatie in Nederland. En ook de derde op rij, prof. dr. Grutters, hecht grote waarde aan samenwerking, zowel regionaal als landelijk. Grutters: "Teamwork is van essentieel belang om de beste zorg voor patiënten te realiseren. Daar gaat het uiteindelijk om!"



# “Long time, no see !”

Nicole van Doorn  
Longtransplantatieverpleegkundige

In Nederland zijn 3 centra die longtransplantaties uitvoeren; het Universitair Medisch Centrum Groningen, het Erasmus Medisch Centrum Rotterdam en het Universitair Medisch Centrum Utrecht in samenwerking met het St. Antonius Ziekenhuis Utrecht/Nieuwegein. Screening longtransplantatie is een traject waarbij patiënten aangemeld worden door hun behandelend longarts.

Aanmeldingscriteria kunt u opvragen bij longtransplantatie@antoniuszienhuis.nl. De herkomst van onze patiëntenpopulatie is dan ook zeer divers: van Zuid-Limburg tot Overijssel.

In het St Antonius Ziekenhuis Utrecht/Nieuwegein stromen ook patiënten door vanuit het centrum Interstitiële Longziekten. Het is uniek dat het cIL en de afdeling longtransplantatie zo nauw samenwerken. De lijnen zijn kort en dit kunt u zelfs letterlijk opvatten want de werkkamers liggen naast elkaar.

In 2010 waren in ons centrum 113 aanmeldingen voor longtransplantatie waarvan 22 patiënten met een interstitiële longziekte. Dit aantal is aan het stijgen.

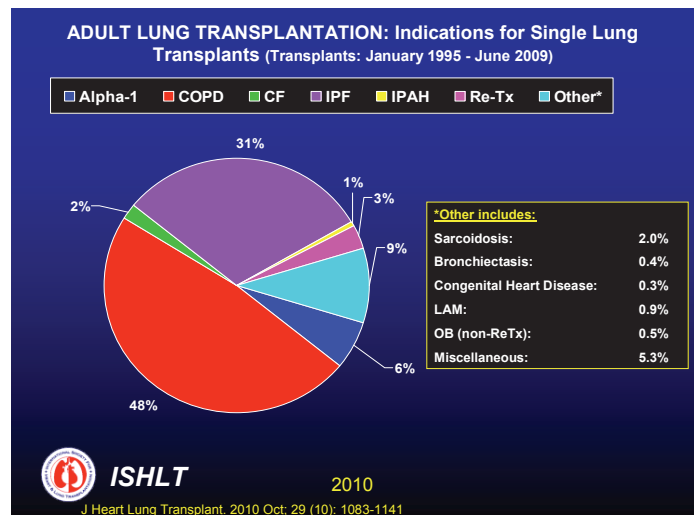
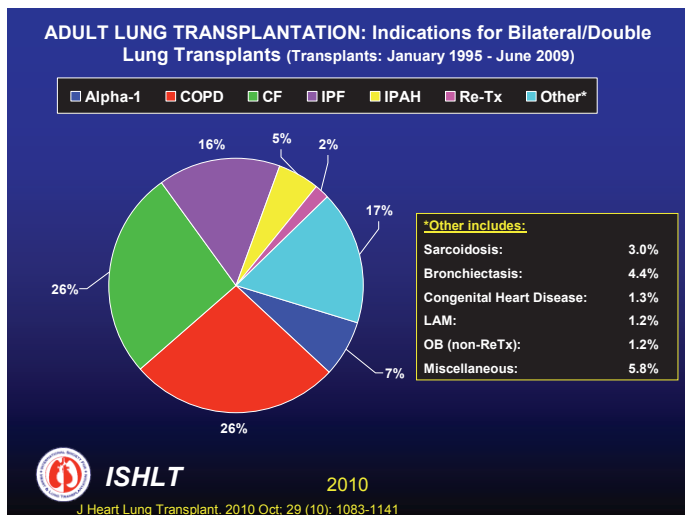
De titel van dit item heeft dan ook geen betrekking op u als specialist, maar des te meer op de patiënten met een interstitiële longziekte die een longtransplantatie hebben ondergaan en in goede doen hun familie en vrienden weer kunnen begroeten met;

“Long time, no see !” ☐


## Meer informatie

Voor meer informatie over longtransplantatie in ons centrum (dit is een samenwerking tussen St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein en UMCU) verwijst ik naar de website: [www.umcutrecht.nl/subsite/longtransplantatie](http://www.umcutrecht.nl/subsite/longtransplantatie).

Voor het opvragen van in- en exclusiecriteria: [longtransplantatie@antoniuszienhuis.nl](mailto:longtransplantatie@antoniuszienhuis.nl)

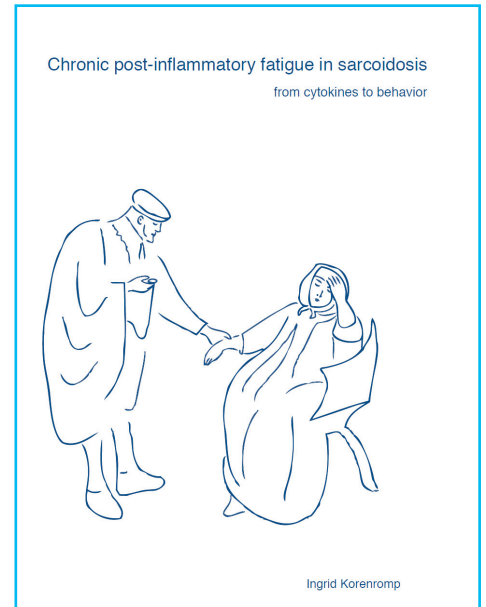


# Chronische vermoeidheid na sarcoïdose

Op 28 juni j.l. verdedigde Ingrid Korenromp haar proefschrift 'Chronic post-inflammatory fatigue in sarcoidosis' aan de Universiteit van Utrecht. Chronische vermoeidheid die aanhoudt terwijl de behandelend arts geen ziekte-activiteit meer kan vaststellen, is een erkend, klinisch probleem bij sarcoïdose patiënten. Korenromp beschrijft het fenomeen gedetailleerd en onderzoekt factoren die samenhangen met deze ziekte-geïnduceerde vermoeidheid. Dysregulatie van het immuunsysteem, psychologische factoren als angst en depressie, en verminderde spierkracht bleken belangrijke factoren. In de medische literatuur werd chronische vermoeidheid na sarcoïdose nooit eerder zo systematisch beschreven en wetenschappelijk onderbouwd. Promotoren: prof.dr. C.J. Heijnen, prof.dr. D.H. Biesma, prof.dr. J.M.M. van den Bosch + Co-promotoren: dr. O.J.M. Vogels, dr. A. Kavelaars 



**Dr. Ingrid Korenromp tijdens de verdediging van haar proefschrift**



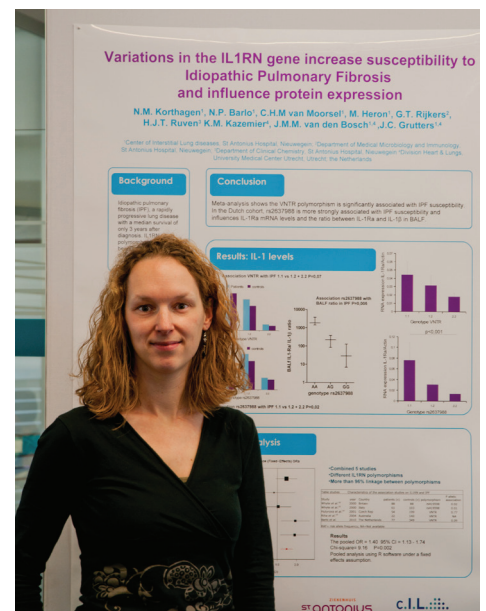
**Voorzijde proefschrift  
ISBN nr.: 978-94-6108-171-1**

## ERS RESEARCH FELLOW 2011

Van maart tot juni 2011 heeft Nicoline Korthagen in het kader van haar promotie onderzoek naar idiopathische longfibrose (IPF), onderzoek gedaan aan het Universitair Medisch Centrum in Freiburg, Duitsland. Net als het St. Antonius Ziekenhuis is ook de Karl-Ludwig Universiteit in Freiburg een groot regionaal referentiecentrum voor idiopathische longfibrose. Tevens wordt hier onderzoek gedaan naar de rol van geactiveerde alveolaire macrofagen in longfibrose.

Zo hebben zij aangetoond dat een subset van deze geactiveerde macrofagen geassocieerd is met een slechtere prognose in IPF patiënten. Het doel van het onderzoek naar IPF in het St. Antonius Ziekenhuis is het vinden van diagnostische en prognostische markers voor IPF.

Zo heeft Nicoline Korthagen onlangs aangetoond dat het eiwit YKL-40 verhoogd is in het bloed en de bronchoalveolaire lavage (BAL) van IPF patiënten en dat YKL-40 een voorspellende waarde heeft voor de prognose in deze patiënten. Omdat YKL-40 voornamelijk geproduceerd wordt door macrofagen was haar hypothese dat het gemaakt wordt door de subset van macrofagen die geassocieerd zijn met IPF. Zij heeft in Freiburg de technieken geleerd die nodig zijn om macrofagen uit de BAL te kweken en te fenotyperen. Dit onderzoek zal nu in Nederland worden voortgezet. 



**Dr. Nicoline Korthagen**

# Infliximab therapie voor moeilijk behandelbare sarcoïdose



foto: Korthagen

Sarcoïdose is een granulomateuze multi-systeem ziekte die vooral in de longen voorkomt, maar zich in elk orgaansysteem kan manifesteren. Behandeling is slechts nodig in een deel van de patiënten, omdat de ziekte ook vaak self-limiting is. Wanneer therapie geïndiceerd is wordt in de meeste gevallen gestart met prednison en eventueel een tweedelijns middel zoals methotrexaat of azathioprine. Indien dit niet werkt is sinds kort de behandeling met infliximab mogelijk. Over de precieze werking van infliximab bij sarcoïdose is nog weinig bekend. Daarom doet het cIL onderzoek. Het doel van dit onderzoek is bepalen of er een relatie is tussen biomarkers, infliximab-spiegels, vorming van antistoffen tegen infliximab en het effect van de behandeling.

Corticosteroiden en methotrexaat zijn op dit moment de belangrijkste middelen in de behandeling van sarcoïdose. Deze middelen zijn echter niet-specifiek, toxisch op lange termijn en niet altijd effectief. Daarom is er

een behoefte aan effectievere en veiligere middelen.

Infliximab is een monokonaal antilichaam tegen TNF- $\alpha$ , dat TNF- $\alpha$  bindt en de biologische activiteit neutraliseert. Het cytokine TNF- $\alpha$  speelt een belangrijke rol in het ontstaan van granulomateuze ontsteking. Infliximab wordt al langere tijd gebruikt in de behandeling van onder andere de ziekte van Crohn en Rheumatoïde Artritis. In de behandeling van sarcoïdose is het de laatste jaren een opkomend middel.

Infliximab geeft bij de meeste sarcoïdose patiënten tenminste gedeeltelijke klinische respons, echter ongeveer 30% reageert niet. In het centrum voor Interstitiële Longziekten hebben we door juiste patiënten selectie de laatste jaren goede resultaten behaald in de behandeling van ernstige sarcoïdose met infliximab.


Op dit moment zijn er in de literatuur geen voorspellers van mate van respons op infliximab bij sarcoïdose patiënten bekend. De hypothese van de huidige studie is dat serum infliximab concentraties en anti-infliximab



**Drs. Renske Vorselaars, Arts assistent/ onderzoeker cIL**

antilichamen ervoor zorgen dat patiënten verschillend reageren op infliximab. Ook willen we onderzoeken of er een genetische grondslag is voor respons op infliximab. Verder hopen we verschillende biomarkers of patiënten karakteristieken aan te kunnen tonen die de respons kunnen voorspellen.

Patiënten die mogelijk in aanmerking komen voor deze therapie volgens de door ons gehouden in- en exclusie criteria (zie box) worden altijd eerst bij ons geëvalueerd op het cIL. Eventuele deelname aan het onderzoek houdt voor de patiënt in dat er bij elke gift infliximab enkele extra buisjes bloed worden afgenomen.

Voor overleg, vragen of verwijzing van patiënten voor het onderzoek kan contact opgenomen worden met Renske Vorselaars, Arts Assistent/onderzoeker cIL [a.vorselaars@antoniusziekenhuis.nl] 030 - 609 26 84. 

## Infliximab criteria:

### Inclusie:

- Sarcoïdose met aantasting van één of meerdere orgaansystemen met vermindering van functie of ernstige vermindering kwaliteit van leven.
- Onvoldoende respons, ernstige bijwerkingen of contra-indicaties eerste en tweedelijns therapie (prednison en MTX of azathioprine).
- Aantoonbare activiteit van de ziekte, dit wordt in cIL [her]beoordeeld.

### Exclusie:

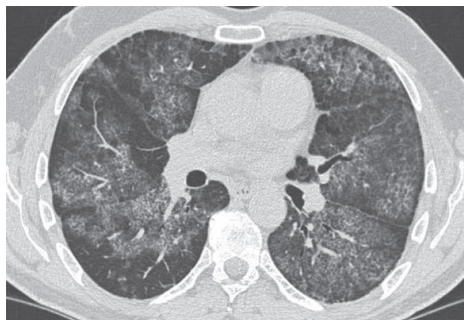
- Eerdere allergische reactie op Infliximab
- Actieve TBC of hepatitis
- Ernstig hartfalen

# Onderzoek naar Pulmonale Alveolaire Proteïnose gehonoreerd door EU

Pulmonale Alveolaire Proteïnose is een bijzonder zeldzame aandoening. In Nederland wordt het aantal patiënten geschat op 15 à 20, maar exacte aantallen zijn niet bekend. Alleen door internationale samenwerking kunnen we onderzoek naar de ziekte doen. Wetenschappers uit Italië, Duitsland en Nederland hebben daarom de handen ineen geslagen en gaan met behulp van biochemische en moleculaire methoden de oorzaak en het beloop van de ziekte bestuderen. Hiervoor heeft het cIL een subsidie ontvangen van de Europese Unie binnen het programma voor zeldzame aandoeningen.

Het onderzoek in Nederland vindt plaats in het St. Antonius Ziekenhuis o.l.v. prof. dr. Grutters en dr. Coline van Moorsel, hoofd cIL onderzoek. Bij Alveolaire Proteïnose wordt het ademen bemoeilijkt door stapeling van eiwitten in de long. De standaard therapie van complete spoeling van de long waarbij de eiwitten worden weggespoeld is hier vervangen door verneveling van GM-

CSF in de long. Deze nieuwe therapie zorgt ervoor dat de eiwitten uit de long verdwijnen en stapeling achterwege blijft. Bij de meeste patiënten wordt de ziekte namelijk veroorzaakt door auto-antilichamen tegen GM-CSF en voor hen kan dit een bijzonder geschikte therapie zijn. Binnen het onderzoeksprogramma gaan wij zoeken naar de genetische oorzaak van de ziekte in een internationaal cohort. [Q](#)



HRCT van Pulmonale Alveolaire Proteïnose vóór therapie: stapeling van eiwitten door de gehele long



HRCT na therapie met GM-CSF verneveling: eiwit stapeling is verdwenen

*Dr. Coline van Moorsel*  
Hoofd Onderzoek cIL

## PUBLICATIES

selectie van recente publicaties cIL

**Korenromp IHE, Heijnen CJ, Vogels OJ, van den Bosch JMM, Grutters JC.**

Characterization of chronic fatigue in patients with sarcoidosis in clinical remission. *Chest* 2011; 140(2):441-447.

**Korenromp IHE, Grutters JC, van den Bosch JMM, Zanen P, Kavelaars A, Heijnen CJ.**

Reduced Th2 cytokine production by sarcoidosis patients in clinical remission with chronic fatigue. *Brain, Behavior, and Immunity* 2011; 25(7):1498-1502.

**Korthagen NM, van Moorsel CH, Barlo NP, Ruven HJ, Kruit A, Heron M, van den Bosch JM, Grutters JC.**

Serum and BALF YKL-40 levels are predictors of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Medicine* 2011; 105(1):106-113.

**Heron M, van Moorsel CH, Grutters JC, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH, Nagtegaal MM, Ruven HJ, van den Bosch JM.**

Genetic variation in GREM1 is a risk factor for fibrosis in pulmonary sarcoidosis. *Tissue Antigens* 2011; 77(2):112-117.

**Keijsers RG, Grutters JC, Thomeer M, du Bois RM, van Buul MM, Lavalaye J, van den Bosch JM, Verzijlbergen FJ.**

Imaging the inflammatory activity of sarcoidosis: sensitivity and inter observer agreement of 67Ga imaging and 18F-FDG PET. *Quarterly Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging* 2011; 55(1):66-71.



# Nationale registratie van longfibrosepatiënten

**Drs. Annemarie Schrijver**  
Junior onderzoeker cIL

Het cIL doet al jaren uitgebreid onderzoek naar longfibrose o.a. op het gebied van genetica en immunologie. Longfibrose is een zeldzame en levensbedreigende aandoening die niet of nauwelijks te behandelen is. De oorzaak van longfibrose is vaak onbekend en de prognose is moeilijk in te schatten. Daarom is onderzoek hiernaar van wezenlijk belang. Hierbij is het noodzakelijk zoveel mogelijk gegevens en materialen (bloed en weefsels) van patiënten te verzamelen. Om dit landelijk te kunnen uitvoeren, is onlangs het onderzoeksprotocol goedgekeurd. Dit protocol is mede mogelijk gemaakt dankzij een bijdrage uit een fonds van de Longfibrosepatiëntenvereniging.

## Wat houdt deelname voor de patiënt in?

Indien een patiënt wil deelnemen zal deze gevraagd worden drie vragenlijsten in te vullen. In de eerste vragenlijst zal gevraagd worden naar algemene gegevens en factoren waaraan de patiënt is blootgesteld. De tweede vragenlijst is een kwaliteit van leven vragenlijst en de laatste vragenlijst gaat over het voorkomen van aandoeningen in de familie. Naast het invullen van de vragenlijsten zal de patiënt gevraagd worden 3 buisjes bloed af te staan. Als patiënten willen deelnemen is het belangrijk dat er een bevestiging van de diagnose door de huisarts/longarts wordt ondertekend. Hiervoor wordt een invulfor-

mulier meegestuurd. Daarnaast vragen wij de patiënten bij een follow-up om de uitslagen van de longfunctie testen door te geven. Ook wordt de patiënt dan weer gevraagd om (verkorte) vragenlijsten in te vullen. Zo kan er o.a. een goed beeld verkregen worden van de relatie tussen kwaliteit van leven en longfuncties. Voor de longfunctie-uitslagen wordt ook een invulformulier meegestuurd naar de deelnemende patiënten.

## Hoe worden de patiënten benaderd?

Om zoveel mogelijk patiënten te bereiken, zal er worden samengewerkt met de Longfibrosepatiëntenvereniging. Door middel van advertenties kunnen geïnteresseerde patiënten zich aanmelden. Deze patiënten zullen dan een informatiebrief ontvangen met achtergrond informatie, doelen van het onderzoek en de procedure bij deelname.



**Longfibrose**  
patiëntenvereniging

## Meer weten?

Voor meer informatie kunt u terecht bij Annemarie Schrijver, junior onderzoeker cIL ([a.schrijver@antoniusziekenhuis.nl](mailto:a.schrijver@antoniusziekenhuis.nl))

## Longfibrose-registratie

Patiënten die deelnemen kunnen bij hun behandelend arts komen met:

- Een invulformulier om de diagnose van de longaandoening te bevestigen
- Een invulformulier om longfunctie uitslagen te noteren

Deze gegevens zijn van belang voor een volledige en correcte registratie



## 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 is het cIL telefonisch  
bereikbaar via 030 - 609 34 27.

### Second opinions

Verwijzing schriftelijk  
(incl. beeldvorming)  
Centrum Interstitiële Longziekten cIL  
St. Antonius Ziekenhuis  
Postbus 2500  
3430 EM Nieuwegein

### R&D trials

Miriam Nauta  
[m.nauta@antoniusziekenhuis.nl](mailto:m.nauta@antoniusziekenhuis.nl)

### Wetenschappelijk onderzoek

Dr. Coline van Moorsel  
[c.van.moorsel@antoniusziekenhuis.nl](mailto:c.van.moorsel@antoniusziekenhuis.nl)

## TEAMWORK

In het cIL staat teamwork centraal bij diagnose, therapie en onderzoek. Op deze plaats stellen wij een team aan u voor. Als eerste de redactie van de Nieuwsbrief:



Van links naar rechts: Coline van Moorsel: Hoofd Onderzoek cIL, Annelies Verkleij: secretariaat cIL, Mirjam Visser: secretariaat cIL, Inge Citroen: secretariaat cIL, Nicole van Doorn: Longtransplantatieverpleegkundige, Niet op foto: Elma Zwanenburg: verpleegkundige Interstitiële Longziekten. *foto: Korthagen*

## ST. ANTONIUS ONDERZOEKSFONDS

Onlangs is het St. Antonius Onderzoeksfonds opgericht.

ILD zijn zeldzame aandoeningen waarover nog weinig bekend is en waarvoor lang niet altijd een behandeling bestaat.

Wij willen patiënten meer perspectief bieden. Hiervoor is baanbrekend onderzoek noodzakelijk en dat kost geld.

### Wilt U ons steunen?

Belt u dan met Veronica de Rooij, telefoon 06 - 53 57 74 46.

Of mail naar [onderzoeksfonds@antoniusziekenhuis.nl](mailto:onderzoeksfonds@antoniusziekenhuis.nl) o.v.v.ILD-onderzoek