

ST ANTONIUS

ILD EXPERTISECENTRUM

Nieuwsbrief
Mei 2018

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



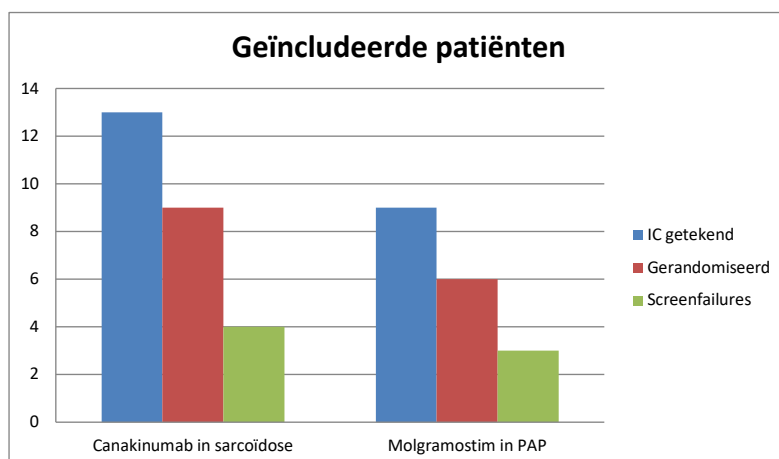
ILD Trials

De laatste jaren zien we het aantal medicijnen trials binnen de ILD duidelijk toenemen. Dit is een wereldwijde trend die samengaat met de toegenomen aandacht voor zeldzame ziekten.

“ILD patiënten zijn vrijwel altijd zeer gemotiveerd om aan studies mee te doen”, aldus Marleen Peterse-van Schip (links op de foto) reeds 10 jaar research-verpleegkundige voor de ILD. “Binnen de afdeling R&D Longziekten werken we met 4 collega’s aan gesponsorde en niet-gesponsorde studies. Mijn aandachtsgebied is daarbij de ILD. Wij zijn de spin in het web bij zowel de opstart, de uitvoering, als de afronding van de studies.

Ons aantal geïncludeerde patiënten is tot nu toe altijd boven verwachting, we behoren wereldwijd tot de koplopers, met regelmatig de hoogste inclusie per instituut. Na toestemming voor deelname via Informed Consent (IC) volgt een screening waarbij nog een aantal extra testen plaatsvindt om te bepalen of de patiënt in de studie kan. Soms vallen patiënten dan alsnog af, maar de meesten gaan door.”

Door centralisatie van de zorg voor de ultra-zeldzame ILD kan nu zelfs de veiligheid en effectiviteit bij deze ziekten worden onderzocht. Hierdoor komen nieuwe geregistreerde medicijnen voor ultra-zeldzame ILD beschikbaar.



Verder in deze nieuwsbrief:

- * **Inflectra® bij refractaire sarcoïdose**
- * **Danazol bij IPF**
- * **LAM Patiëntenmiddag**

ZIEKENHUIS
RESEARCH & DEVELOPMENT
ACADEMIE

ST ANTONIUS

Longfibrose “awareness” groeit



Sinds 2012 organiseert het St. Antonius ILD Expertisecentrum jaarlijks een patiëntendag voor longfibrosepatiënten, waarbij we merken dat het aantal deelnemers fors toeneemt.

De onderwerpen die aan bod komen zijn heel divers en patiënten hebben daar zelf ook inbreng in. Er is met name interesse in zelfmanagement en patiënten willen graag op de hoogte blijven van de nieuwste ontwikkelingen op het gebied van behandeling. Tijdens het forum kun-

nen patiënten leren van elkaars vragen, dat zijn vaak hele praktische zaken zoals vragen over bijwerkingen van medicatie. Soms komen zware onderwerpen, zoals longtransplantatie, palliatieve zorg of zuurstof therapie aan de orde. Door de medische insteek blijft zo'n middag dan toch heel toegankelijk voor iedereen.

Een vrij nieuwe categorie zijn de patiënten met familiäre longfibrose; het betreft hier ook jonge patiënten die met heel andere (ethische) kwesties te maken krijgen

zoals een zwangerschapswens, het wel of niet testen van de genetische mutaties, welke consequenties heeft dat voor mijn kans op een hypotheek? Counseling door een klinisch geneticus kan ondersteunend zijn. Voor deze categorie werd al twee maal een aparte dag georganiseerd.

In de loop van de jaren zien we longfibrosepatiënten zich tot een steeds actievere groep ontwikkelen die, door zich te verenigen, zich sterk maakt voor de kwaliteit van zorg.

ILD medicatie studies

Onderstaande studies staan open voor inclusie van patiënten:

BI 1015550 BIJ IPF

Boehringer Ingelheim Fase I studie: (1305.0012)

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

CANAKINUMAB BIJ SARCOÏDOSE:

A multiple-dose, subject- and investigator-blinded, placebo-controlled, parallel design study to assess the efficacy, safety, and tolerability of ACZ885 (canakinumab) in patients with pulmonary sarcoidosis.

De Cakaninumab studie zal op korte

termijn sluiten.

MOLGRAMOSTIM BIJ AUTOIMMUNE PAP

IMPALA: A randomised, double-blind, placebocontrolled multicentre clinical trial of Inhaled Molgramostim in autoimmune Pulmonary ALveolar proteinosis patients.

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

Biosimilar Inflectra® bij refractaire sarcoïdose



Drs. Milou Schimmelpennink,
arts-onderzoeker

Sarcoïdose is een inflammatoire multisysteem aandoening, die zich in de meeste patiënten presenteert in de long en intrathoracale lymfeklieren (>90%). Bij veel patiënten verloopt de aandoening mild, maar circa de helft van de patiënten heeft langdurige behandeling nodig.

Wanneer de orgaanfunctie is bedreigd, is er een indicatie voor het opstarten van systeem-therapie. De eerstelijns therapie van sarcoïdose is corticosteroïden. Wanneer dit niet effectief blijkt, kan worden overgegaan tot de tweede-

lijns behandeling met methotrexaat of azathioprine.

Onlangs is gebleken dat TNF- α remmer infliximab een effectieve en veilige behandeling is bij patiënten met refractaire sarcoïdose (dit zijn therapieresistente patiënten). De kosten van deze zogenaamde biologicals zijn erg hoog. In februari 2015 is het patent van Remicade® verstreken en is de goedkopere biosimilar Inflectra® op de markt gekomen. Naar aanleiding van de position paper in 2015 van de NVALT werden vanaf dat moment alle sarcoïdose patiënten met een indicatie voor derdelijns therapie met een TNF- α remmer opgestart met de biosimilar Inflectra® in plaats van Remicade®. Wij hebben deze patiënten nauwkeurig gemonitord en in kaart gebracht.

Na een half jaar behandeling met Inflectra® bleek de longfunctie significant verbeterd en de inflammatoire activiteit, gemeten met behulp van activiteit op 18F-FDG PET/CT-scan en biomarker sIL-2R, duidelijk afgenomen. Ook de kwaliteit van leven was duidelijk verbeterd.

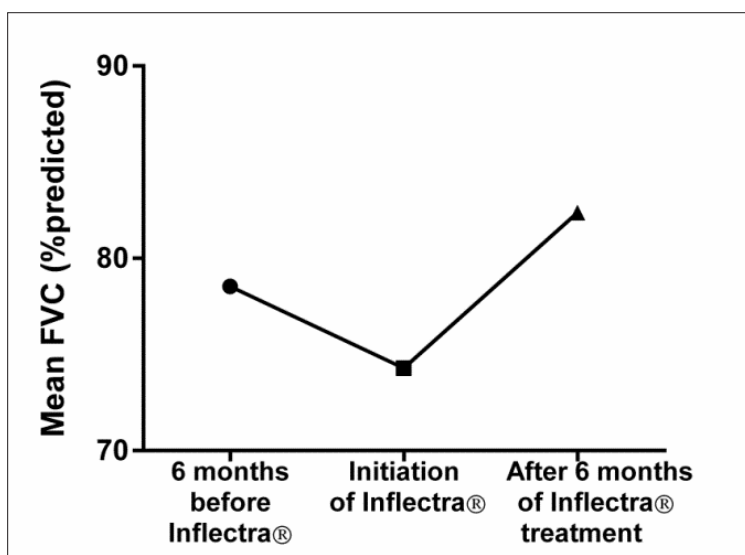
Een voorbeeld hiervan is een 36-jarige patiënt met krachtverlies in armen en benen op basis van een acute myelitis bij sarcoïdose, die na 26 weken Inflectra® weer in staat was om te tennissen.

Het bijwerkingenprofiel van Inflectra® was vergelijkbaar met het bijwerkingenprofiel van Remicade®.

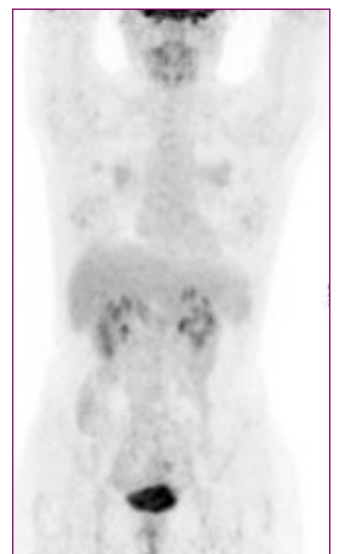
Samenvattend: op basis van onze studie kunnen wij concluderen dat de biosimilar Inflectra® even effectief en veilig is voor het behandelen van sarcoïdose als Remicade®.

Meer info:

Efficacy and safety of infliximab biosimilar Inflectra® in severe sarcoidosis. Schimmelpennink MC et al. *Respir Med.* 2018



Longfunctie (geforceerde vitale capaciteit 6 maanden voor Inflectra®, bij start en na 6 maanden Inflectra®)



18F-FDG PET/CT-scan voor (links) en na (rechts) Inflectra®

Targeted anti-TNF therapy in severe sarcoidosis: towards precision medicine

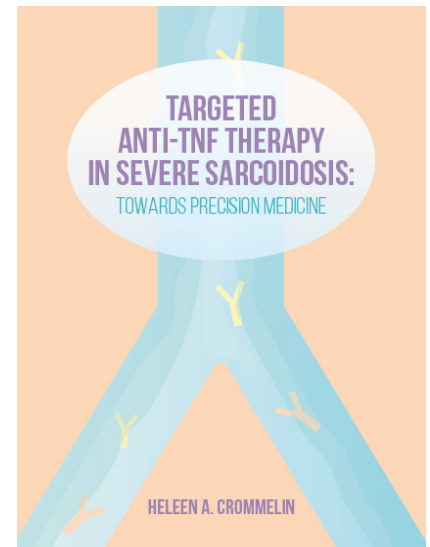
Heleen Crommelin hoopt 29 mei 2018 te promoveren op haar thesis waarin het effect van de anti-TNF middelen infliximab en adalimumab bij ernstige sarcoïdose wordt beschreven en mogelijke factoren die het effect beïnvloeden worden onderzocht.

In een prospectieve studie werd na zes maanden behandeling met infliximab een gunstig effect gevonden. Bij patiënten bij wie de behandeling werd voortgezet gedurende maximaal twee jaar bleef dit effect aanwezig. Bij patiënten die intolerant waren geworden voor infliximab, meestal vanwege de vorming van antilichamen tegen infliximab, bleek adalimumab een goed alternatief: bij 72% van de patiënten die switchten van infliximab naar adalimumab werd verbetering of stabiele ziekte gezien. Tevens werd een populatie-farmacokinetisch model ontworpen voor infliximab bij sarcoïdose. Hierin beïnvloedden lichaamsoppervlakte, lichaamsgewicht, serum albumine en de aanwezigheid van antilichamen tegen infliximab de farmacokinetiek van infliximab. Er werd geen correlatie gevonden tussen de infliximab dalconcentratie



Heleen Crommelin MSc, apotheker

in het bloed (dalspiegels) of de mate van blootstelling aan het geneesmiddel en het effect. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat er sprake is van supratherapeutische infliximab dalspiegels.



Proefschrift Crommelin

in het bloed (dalspiegels) of de mate van blootstelling aan het geneesmiddel en het effect. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat er sprake is van supratherapeutische infliximab dalspiegels.

PUBLICATIES

Selectie van recente publicaties St. Antonius ILD Expertisecentrum

Long-term Follow-up of Humoral Immune Status in Adult Lung Transplant Recipients.

van Kessel DA, Hoffman TW, Kwakkel-van Erp JM, Oudijk EJD, Zanen P, Rijkers GT, Grutters JC.
Transplantation. 2017 Oct;101(10):2477-2483.

Short telomere length in IPF lung associates with fibrotic lesions and predicts survival.

Snetselaar R, van Batenburg AA, van Oosterhout MFM, Kazemier KM, Root-haan SM, Peeters T, van der Vis JJ, Gold-

schmeding R, Grutters JC, van Moorsel CHM.

PLoS One. 2017 Dec 27;12(12):e0189467.

Everyday cognitive failure and depressive symptoms predict fatigue in sarcoidosis: A prospective follow-up study.

Hendriks C, Drent M, De Kleijn W, Elferich M, Wijnen P, De Vries J.
Respir Med. 2017 Nov 20. [Epub ahead of print]

Unfavourable outcome of glucocorticoid treatment in suspected idiopathic pulmonary fibrosis.

Wiertz IA, Wuyts WA, van Moorsel CHM, Vorselaars ADM, van Es HW, van Oosterhout MFM, Grutters JC.
Respirology. 2018 Mar;23(3):311-317.

Transbronchial Cryobiopsy for Interstitial Lung Disease: Is it too Late to Put the Toothpaste Back in the Tube?

Culver DA, Grutters JC.
J Bronchology Interv Pulmonol. 2018 Apr;25(2):85-87.



Danazol voor de behandeling van refractaire pulmonale fibrose



Thijs Hoffman, student geneeskunde/onderzoeker

De precieze oorzaak van pulmonale fibrose is vaak niet bekend, maar bij een deel van de patiënten wordt de ziekte veroorzaakt door te korte telomeren. Telomeren zijn de uiteinden van chromosomen, en door genetische mutaties kunnen deze te kort worden. Wij hebben eerder bewezen dat bij veel patiënten met pulmonale fibrose de telomeren ernstig verkort zijn. Tevens hebben we laten zien dat verkorting van de telomeren met name optreedt in de gefibroseerde delen van de long.

Recent onderzoek heeft aangetoond dat verkorting van telomeren kan worden geremd door patiënten met telomeersyndromen het medicijn danazol te geven. Danazol is een hormonaal middel dat al lang gebruikt wordt bij de behandeling van verschillende andere ziekten. In het onderzoek bleek dat de achteruitgang in longfunctie tot stilstand kwam ten tijde van de danazol therapie.

Bent u geïnteresseerd in deze studie? Mail naar: longziekten-r&d@antoniuziekenhuis.nl

De behandelopties bij progressieve pulmonale fibrose zijn op dit moment beperkt. Er is een grote groep patiënten bij wie, ondanks behandeling, voortdurende fibrosevorming in de longen zorgt voor toenemende kortademigheid, en uiteindelijk overlijden. Het is daarom belangrijk om nieuwe behandel mogelijkheden voor refractaire pulmonale fibrose te onderzoeken. Gelukkig worden er steeds meer nieuwe middelen onderzocht, maar helaas voldoet slechts een beperkt aantal patiënten aan de inclusiecriteria van deze internationale trials.

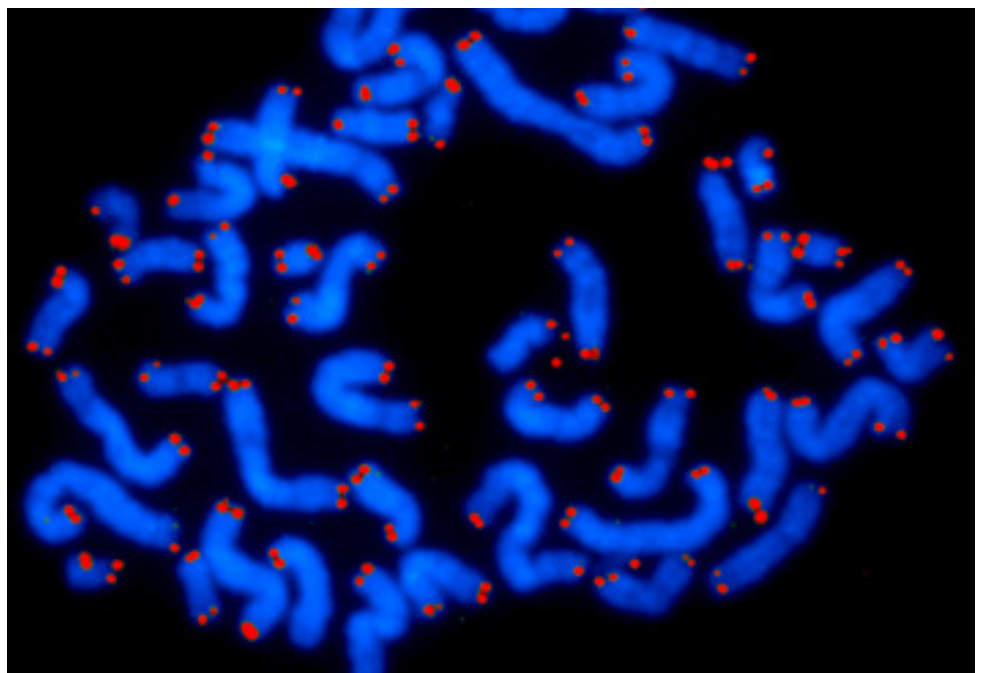
Aan patiënten met pulmonale fibrose die progressie van ziekte hebben ondanks behandeling, wordt nu in het St. Antonius Ziekenhuis behandeling met danazol aangeboden. Patiënten kunnen daarnaast meedoen aan een onderzoek waarbij extra bloed tijdens reguliere controles wordt afgenomen en vragenlijsten worden ingevuld. Hiermee willen we onderzoeken of danazol een goede behandeling is, en bij welke patiënten dit het beste werkt. Hopelijk kunnen we hierdoor bijdragen aan een langere overleving en een betere kwaliteit van leven voor patiënten.

Meer lezen:

Snetselaar et al. Chest. Oct 2015
Telomere length in interstitial lung diseases.

Townsley et al. N. Engl. J Med. May 2016
Danazol Treatment for Telomere Diseases.

Snetselaar et al. PLoS One. Dec 2017
Short telomere length in IPF lung associates with fibrotic lesions and predicts survival.



Telomeren (in rood) zijn de uiteinden van chromosomen (in blauw)

Value-based healthcare (VBHC) in een internationale setting



Drs. Nynke Kampstra, en drs. Frouke van Beek, longarts St. Antonius ILD EC tijdens de ERS september 2017

Het doel van VBHC is om klinische resultaten en (behandel)processen te analyseren om verbeteringen te kunnen realiseren. Hierbij is het belangrijk om gebruik te maken van een beperkte set klinisch-relevante indicatoren zoals overleving, kwaliteit van leven en complicaties en daarnaast proces-indicatoren en kosten.

Om VBHC vorm te geven in de zeldzame chronische aandoening pulmonale sarcoïdose, is een internationale vergelijking noodzakelijk. In samenwerking met 6 expertisecentra (2xNL, BE, 2xUSA, UK) is een uitkomstindicatoren set ontwikkeld voor pulmonale sarcoïdose patiënten.

We streven er naar inzicht te krijgen in uitkomsten zoals longfunctie en gewichtsverlies en praktijkverschillen. Drie criteria waren van belang voor de vorming van de uitkomstenset: kwaliteit van leven, kwaliteit van zorg en frequentie van de uitkomst. Uiteindelijk is de uitkomstenset een combinatie geworden van klinische en patiënt-gerapporteerde uitkomsten. Deze is gebruikt voor een retrospectieve analyse van 509 patiënten en daaruit kwamen de gewichtstoename en de verschillen rondom het prednison beleid tussen de expertisecentra naar voren. In het vervolgtraject van VBHC zullen hierop interventies plaatsvinden.

De genetische balans tussen COPD en IPF

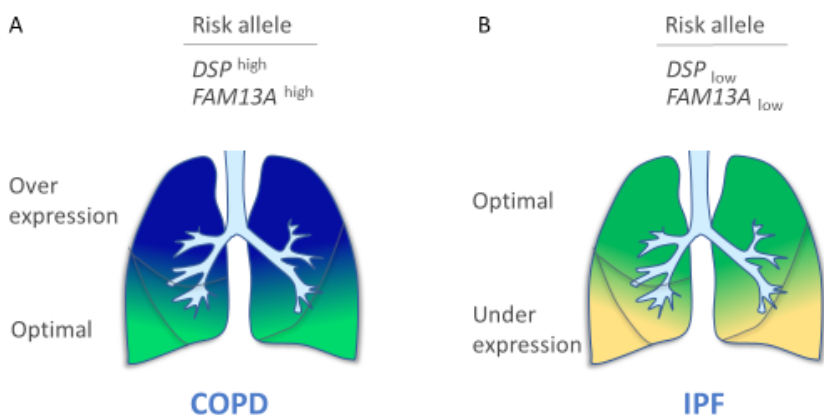
IPF, COPD en longkanker zijn ziekten die vooral voorkomen bij oudere personen. Bij het ouder worden kunnen kleine verschillen in de samenstelling van het DNA een rol spelen bij de ontwikkeling van ziekten.

Genetische variaties in het DNA bestaan

altijd uit twee of meer vormen. Uit recent onderzoek blijkt dat de genetische vorm die mensen beschermt tegen longkanker of COPD er voor zorgt dat deze personen juist vatbaarder worden voor longfibrose. De kleine genetische verschillen hebben namelijk invloed op de mate van expressie van het gen

en daarmee op de hoeveelheid eiwit. Hierdoor wordt juist net te veel (COPD) of net te weinig (IPF) eiwit gemaakt in de oudere long. Vanwege deze subtiele balans, wordt het een hele uitdaging om in de toekomst therapieën te ontwikkelen die de ziektes voorkomen.

Trade-off gene expression gradients in the aging lung



Meer info:

Trade-offs in aging lung diseases: a review on shared but opposite genetic risk variants in idiopathic pulmonary fibrosis, lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease. van Moorsel CHM. Curr Opin Pulm Med. May 2018

Lymfangioleiomyomatose patiëntenmiddag

Lymfangioleiomyomatose is een zeer zeldzame aandoening die vrijwel alleen bij vrouwen voorkomt. De patiëntenvereniging Stichting LAM Nederland en het St. Antonius ILD Expertisecentrum hebben vrijdag 23 maart jl. voor de tweede keer een LAM-dag georganiseerd. Hierbij waren zo'n 100 personen, bestaande uit LAM-patiënten, partners, vrienden, familieleden en zorgverleners aanwezig.

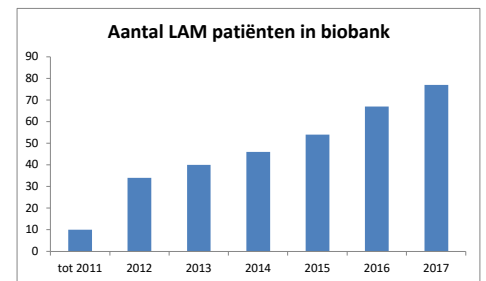
Aan het woord waren longarts Marian Quanjel van het St. Antonius ILD EC en internist Menno Vergeer van het UMCU over de ziekte en behandelopties bij respectievelijk LAM en TSC-LAM.

Patiënte Ine van Meijeren vertelde iets over haar diagnose en betrokkenheid bij de patiëntenvereniging en de Worldwide LAM Patient Coalition. Voorzitter van de Stichting LAM Nederland, Francis Klijn maakte duidelijk wat de stichting voor patiënten kan betekenen. Longartsen Marcel Veltkamp en

Jan Grutters van het St. Antonius ILD EC vertelden over de klinische uitdagingen bij ultrazeldzame ziekten en de internationale samenwerking bij LAM.

Drs. Marjolijn Struik, Biobankcoördinator zette het belang van de biobank uiteen.

In Nederland zijn er naar schatting 50-75 patiënten met LAM. Deze schatting wordt gemaakt op basis van internationale wetenschappelijke onderzoeken. Aangezien LAM een zeer zeldzame



ziekte is en geen eigen code kent in de meeste zorgsystemen, wordt er nergens exact bijgehouden hoeveel patiënten er echt zijn. In samenwerking met de stichting LAM Nederland en met steun van de tante Mela foundation was het mogelijk om gegevens en materiaal van LAM-patiënten uit heel Nederland te verzamelen. Het aantal LAM-patiënten in de biobank is momenteel 77. Dit aantal is al heel hoog vergeleken met de bestaande literatuur, maar we weten zeker dat we nog mensen missen. Als iedereen met LAM in Nederland zich zou registreren dan kunnen we beter aangeven hoe vaak LAM voorkomt, gericht onderzoek doen naar de oorzaken en omstandigheden waarbij deze ziekte ontstaat en kijken wat de effecten zijn van (mogelijke) behandelingen. En misschien komt LAM nog wel vaker voor dan we nu denken...

Na de pauze werd onder leiding van Marcel Veltkamp actief gebruik gemaakt van het forum om alle vragen over diagnose, symptomen, behandeling, centralisatie van zorg enz. te kunnen stellen.



Dr. Marcel Veltkamp, longarts St. Antonius ILD EC in het shirt van de Stichting LAM Nederland, overhandigd tijdens deze LAM patiëntenmiddag, tijdens de marathon van Rotterdam 2018.



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. Marjolijn Struik
biobank@antoniuziekenhuis.nl

TEAMWORK

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



Staand v.l.n.r.: drs. Babette Brantenaar, drs. Marian Quanjel, drs. Bekir Karakaya, prof. dr. Marjolein Drent.

Zittend v.l.n.r.: dr. Willemien Nienhuis, dr. Marcel Veltkamp, prof. dr. Jan Grutters, drs. Frouke van Beek.

BEROEPSDEFORMATIE?



Foto: M. Hoppers

Heeft u nog een leuke foto?

Mail ons:

ILD@antoniuziekenhuis.nl

AGENDA

ILD Expertisecentrum

- 4 juli 2018**
Landelijke scholing ILD-verpleegkundigen
- 21 september 2018**
Longfibrose patiëntenmiddag
- 12 oktober 2018**
Masterclass MDO ILD
- 10 januari 2019**
Prof. dr. Jules van den Bosch Symposium VII