

ST ANTONIUS

ILD EXPERTISECENTRUM

Nieuwsbrief
November 2022

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



Auto-immuun gerelateerde ILD

Auto-immuun gerelateerde ILD komt naar schatting bij 15-25% van de patiënten voor met een onderliggende auto-immuunziekte zoals vasculitis, reumatoïde artritis, systemische sclerose, morbus sjögren, SLE en inflammatoire myositis.

Echter kan ILD een eerste uiting zijn van een auto-immuunziekte waarbij artritis, huidafwijkingen en andere orgaanbetrokkenheid later in het ziekteproces ontstaan. Zorgvuldig onderzoek en een goede samenwerking tussen longarts en reumatoloog is dan gewenst. Reumatologen hebben veel expertise in het herkennen van klinische uitingen en behandeling van auto-immuunziekten.

Anna Jamnitski, reumatoloog (links op de foto) is betrokken bij het ILD Expertisecentrum in het St. Antonius ziekenhuis en participeert in het MDO

ILD-reuma.

Eén van de onderwerpen die tijdens een MDO met enige regelmaat aan bod komt, is het gebruik van methotrexaat bij patiënten met een reumatoïde artritis gerelateerde longfibrose. Er is altijd enige terughoudendheid geweest met het gebruik van methotrexaat vanwege het risico op pulmonale toxiciteit.

Vrij recent is er een studie uitgevoerd die de discussie weer nieuw leven heeft ingeblazen. Desalniettemin blijft het belangrijk om dergelijke beslissingen zo nodig binnen een MDO te bespreken.

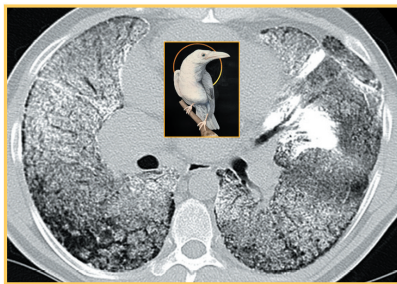
Verder in deze nieuwsbrief:

- Prof. dr. Jules van den Bosch Symposium XI
- Cardiale sarcoïdose
- ILD-Biobank real-world data

Prof. dr. Jules van den Bosch Symposium XI

Prof. Dr. Jules van den Bosch
Symposium XI

Novel insights in ultra rare ILD



Thursday January 12th, 2023
Nieuwegein

Aanmelden o.v.v. BIG-nummer via
m.kingma@antoniusziekenhuis.nl

ST ANTONIUS
ILD EXPERTISECENTRUM

PROGRAM

Morning (in English)

- 09.30-09.35 Opening
- 09.35-10.15 Cystic lung disease
Cormac McCarthy, pulmonologist, associate professor University College Dublin
- 10.15-10.55 Pulmonary alveolar proteinosis
Dr. Francesca Bonella, assistant professor Ruhrlandklinik Essen
- 10.55-11.15 Coffee/tea break
- 11.15-11.55 Autoinflammatory disease
to be announced
- 11.55-12.30 Case 1
*Drs. Frouke van Beek, pulmonologist St. Antonius ILD Expertisecentrum
Dr. Wouter van Es, radiologist St. Antonius ILD Expertisecentrum
Dr. Carmen Ambarus, pathologist St. Antonius ILD Expertisecentrum*
- 12.30-13.30 Lunch

Afternoon (Engels/Nederlands)

- 13.30-14.10 Combined pulmonary fibrosis and emphysema
to be announced
- 14.10-14.40 Update Familial pulmonary fibrosis
*Dr. Coline van Moorsel, head R&D and ILD Research St. Antonius ILD Expertisecentrum
Drs. Martijn Maus, pulmonologist/researcher St. Antonius ILD Expertisecentrum*
- 14.40-15.00 Coffee/tea break
- 15.00-15.30 ILD at the ICU
Drs. B. Karakaya, pulmonologist St. Antonius ILD Expertisecentrum
- 15.30-16.00 Case 2
*Drs. Frouke van Beek, pulmonologist St. Antonius ILD Expertisecentrum
Dr. Wouter van Es, radiologist St. Antonius ILD Expertisecentrum
Dr. Carmen Ambarus, pathologist St. Antonius ILD Expertisecentrum*

Opening ILD-Zone

Opgenomen ILD-patiënten in het St. Antonius Ziekenhuis liggen voortaan bij elkaar op een eigen sub-afdeling op verpleegafdeling C2. Deze ILD-Zone werd vrijdag 16 september 2022 feestelijk in gebruik genomen. De zone omvat zes

bedden in drie kamers. De concentratie van patiënten met dezelfde soort aandoeningen zorgt niet alleen voor meer lotgenotencontact, maar is ook praktischer voor artsen, verpleegkundigen en paramedici.



ILD medicatie studies

Onderstaande studies staan open voor inclusie van patiënten:

ZEPHYRUS STUDIE

A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of Pamrevlumab in IPF

PREDMETH TRIAL:

A multicenter, randomized study to

access effectiveness of methotrexate versus prednisolone as first-line therapy for **pulmonary sarcoidosis**

IMPALA 2

A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of once-daily inhaled Molgramostim nebulizer

solution in autoimmune **pulmonary alveolar proteinosis**

Contact R&D Longen:
Longziekten-r&d@antoniusziekenhuis.nl





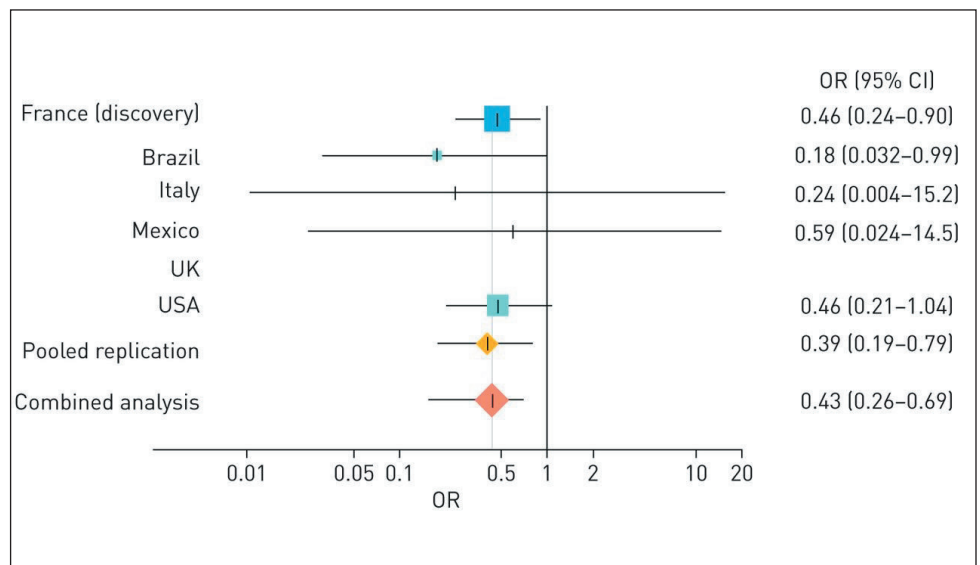
Methotrexaat en reumatoïde artritis geassocieerde interstitiële longziekte

Dr. Anna Jamnitski,
reumatoloog

Interstitiële longziekte (ILD) is een ernstige extra-articulaire manifestatie van reumatoïde artritis (RA). Ongeveer 30% van patiënten met RA wordt hierdoor getroffen.

Methotrexaat (MTX) is de eerste keuze cDMARDs in de behandeling van RA, maar het gebruik van MTX wordt ook in verband gebracht met het ontstaan van een drug-induced pneumonitis wat een trigger kan zijn voor verergering dan wel het ontstaan van fibrotische longbeelden in het kader van RA (RA-ILD). Dit heeft tot gevolg dat veel reumatologen en longartsen MTX stoppen bij patiënten met RA-ILD.

Het doel van een recente studie van PA Juge et.al. was om te evalueren of blootstelling aan MTX is geassocieerd met een verhoogd risico op RA-ILD. In deze case-controlled studie werd de associatie van blootstelling aan MTX onderzocht bij 410 patiënten met RA-ILD en 673 patiënten met RA zonder ILD. Om ILD vast te stellen ondergingen alle geïncludeerde patiënten een HRCT-scan van de longen. De studie toonde aan dat er omgekeerde relatie is tussen blootstelling aan MTX en RA-ILD. Patiënten met RA die ooit MTX hadden gebruikt, ontwikkelden significant minder vaak RA-ILD dan patiënten die nooit MTX gebruikten (OR van 0,43 [95% BI 0,26-0,69; p=0.0006]). Voorts was de tijd tot ontstaan van RA-ILD significant langer bij MTX ooit-gebruikers in vergelijking met nooit-gebruikers (respectievelijk 11,4±10,4 jaar en 4,0±7,4 jaar, p<0,0001). Mogelijke verklaring voor deze bevindingen is dat naast onderdrukking van systemische inflammatie bij RA MTX ook een directe anti-inflammatoire werking heeft specifiek gericht op het longweefsel.



Illustratie van meta-analyse van de odds ratio van ooit gebruik methotrexaat (MTX) en risico op reumatoïde artritis (RA) geassocieerde interstitiële longziekte. De horizontale lijnen geven een betrouwbaarheidsinterval van 95% aan van elke individuele studie, de vierkantjes tonen de odds ratio. De diamanten geven de gecombineerde resultaten weer. De verticale lijn geeft een gemiddelde odds ratio van 1 aan. Odds ratio's zijn gecorrigeerd voor leeftijd ontstaan RA, geslacht, ooit-roker, ooit gebruik biologicals, duur MTX gebruik en duur MTX gebruik op het moment van ontstaan reuma.

Meer lezen:

PA Juge et.al. Methotrexate and rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. Eur Respir J. 2021 February; 57(2)



Breed draagvlak voor genetisch testen bij ILD

Michelle Terwiel,
MSc Clinical Epidemiology

De ERS-taskforce 'Genetica bij longfibrose', onder leiding van Raphael Borie en Coline van Moorsel, heeft zich als taak gesteld meer duidelijkheid te verschaffen over de plaats van genetica binnen de ILD-zorg. Een vragenlijst over de huidige praktijk en behoeftes werd door 458 ILD-patiënten, 181 familieleden en 352 longartsen ingevuld.

De meeste respondenten vinden een genetische test nuttig, met name bij het verklaren van de oorzaak van ziekte, het voorspellen van het beloop, het bepalen van het risico op het ontwikkelen van ziekte en de noodzaak om familieleden te testen. Volgens een meerderheid van de longartsen kan de genetische uitslag diagnostische of therapeutische consequenties hebben.

Er is een breed draagvlak voor de implementatie van genetische testen bij ILD en een grote behoefte aan informatie, richtlijnen en toegang tot testen. De ERS-taskforce werkt daarom samen met de Europese longfibrose patiëntenfederatie (EU-IPFF) aan een statement waarin de belangrijkste vragen rondom testen bij m.n. familiale longfibrose zullen worden beantwoord. Dit onderzoek is mede tot stand gekomen door steun van de longfibrosepatiëntenvereniging.

Survey based recommendations

Develop educational material and define roles

Improve access to testing



Define population for testing

Include genetics in guidelines and standardize gene panel

Assess gains and setbacks

Meer lezen:

Genetic testing in interstitial lung disease: An international survey.

Terwiel M, et al. *Respirology*. 2022 Sep;27(9):747-757.

Towards truly 'idiopathic' pulmonary fibrosis.

Mackintosh JA, Chambers DC. *Respirology*. 2022 Sep;27(9):682-683.

ERS achievement award Marjolein Drent

De European Respiratory Society (ERS) heeft longarts prof. dr. Marjolein Drent onderscheiden met de 'Lifetime Achievement Award' voor haar inzet ten bate van longpatiënten wereldwijd.

„Ik ben trots en dankbaar voor alle kansen die ik heb gekregen en het vertrouwen van iedereen die mij door de jaren heen heeft gevormd en gesteund, mijn mentoren, collega's, en medeauteurs

van publicaties. Veel dank ook aan alle patiënten die mij hun vertrouwen hebben gegeven,” aldus de longarts in een reactie op haar onderscheiding.



Marjolein Drent



Cardiale sarcoïdose

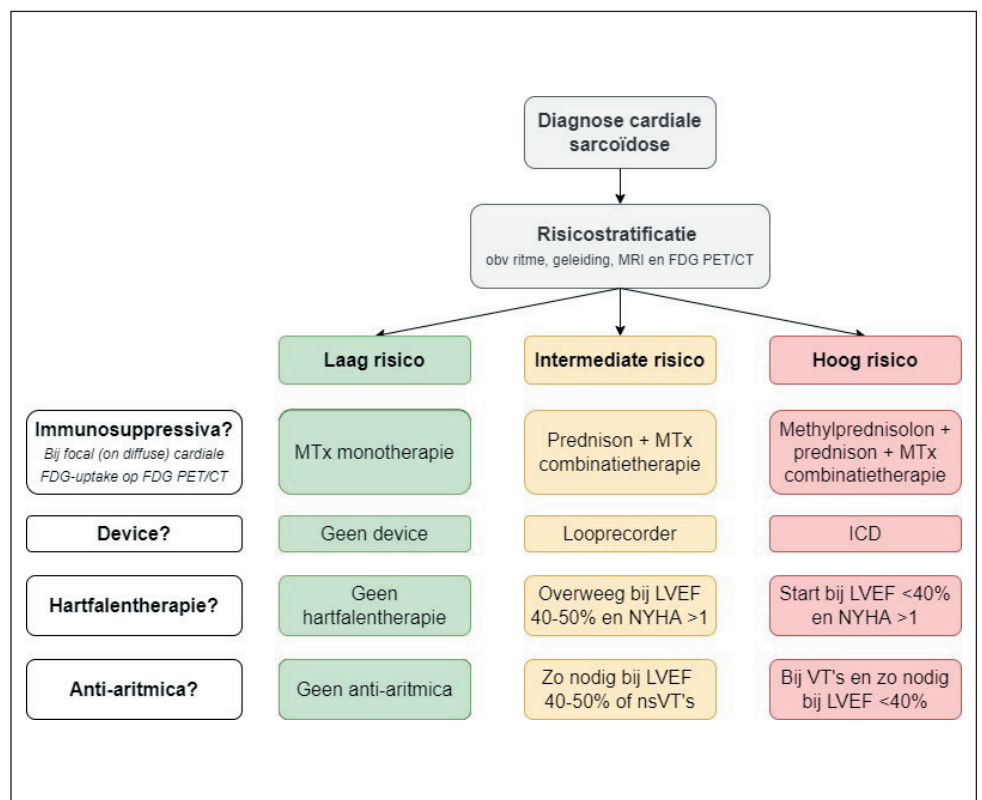
Harold Mathijssen MSc,
AIOS Cardiologie

Cardiale sarcoïdose (CS) is geassocieerd met een hoger risico op sterfte en uit zich op verschillende manieren: van asymptomatisch tot geleidingstoornissen of acute hartdood. Daarom is het belangrijk CS in een zo vroeg mogelijk stadium op te sporen en adequaat te behandelen.

CS patiënten moeten vaak jarenlang behandeld worden met onder andere immunosuppressiva, maar de behandeling is tot op heden voornamelijk empirisch en gebaseerd op data van lage kwaliteit. De beste behandelstrategie voor CS is tot op heden niet duidelijk en er is behoefte aan meer duidelijkheid en houvast.

In het St. Antonius Ziekenhuis is jarenlange ervaring opgedaan in het behandelen en begeleiden van CS patiënten. Op basis van (onderzoeks) ervaringen en de huidige literatuur is in augustus 2022 voor het eerst een CS behandelprotocol opgesteld. Centraal in dit behandelprotocol staat het concept van risicostratificatie. Het doel van deze risicostratificatie is het inschatten van het risico op adverse events ten tijde van de diagnose. Hierbij wordt een onderscheid gemaakt tussen een laag (<1%/jaar), intermediate (1-5%/jaar) of hoog risico (>5%/jaar) op adverse events.

Op basis van de risicostratificatie kan de behandeling middels immunosuppressiva, devices, hartfalen therapie en anti-aritmica gerichter ingezet worden. De verdere



Risicostratificatie cardiale sarcoïdose

criteria voor de risicostratificatie en de consequenties voor de behandeling kunnen in het behandelprotocol opgezocht worden, een samenvattend overzicht staat in bovenstaande figuur. Het CS behandelprotocol kan

behandelaars helpen in de behandeling, maar het is belangrijk om te benadrukken dat dit behandelprotocol uit adviezen bestaat en dat de hoofdbehandelaar of het MDO te allen tijde van deze adviezen kan afwijken.

Telomere shortening and fibrotic remodeling in progressive fibrosing interstitial lung disease

De pathogenese van progressieve pulmonale fibrose (PPF) is grotendeels onbekend, echter eerder onderzoek heeft uitgewezen dat mutaties in telomeer-gerelateerde genen een grote rol spelen.

In het proefschrift van Aernoud van Batenburg is de rol van telomeerverkorting (vroegtijdige veroudering) in m.n. alveolaire type 2 (AT2) cellen in de longblaasjes progressieve longfibrose bestudeerd.

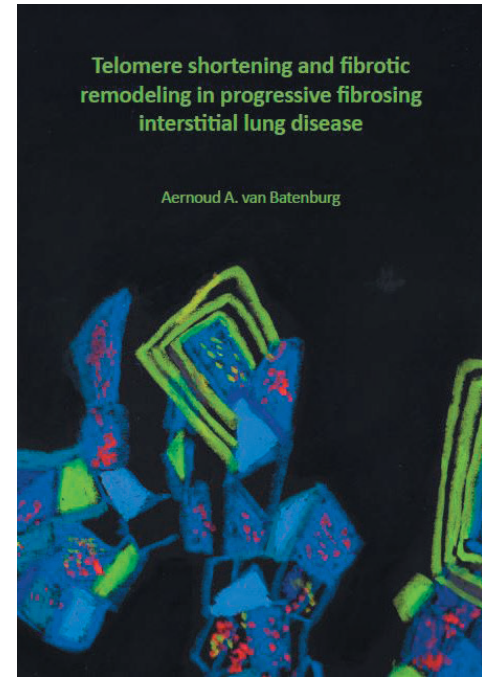
Aernoud promoveerde 30 juni 2022 op dit onderwerp bij Prof. dr. Jan Grutters, Prof. dr. Roel Goldschmeding, dr. Coline van Moorsel en dr. Matthijs van Oosterhout.

In het onderzoek wordt aangetoond dat telomeren in AT2 cellen van patiënten met longfibrose significant verkort zijn. Deze telomeerverkorting wordt met name waargenomen in de fibrotische gebieden in de long en associëren met een kortere overleving van de patiënt.



Dr. Aernoud van Batenburg

We zagen geen verschil in telomeerlengte tussen verschillende ziektestadia, wat suggereert dat de telomeerverkorting al vóór de klinische diagnose plaatsvindt. Hoewel



Proefschrift dr. Aernoud van Batenburg

de pathogenese van progressieve longfibrose complex blijft, benadrukken de bevindingen dat telomeerverkorting, ofwel vroegtijdige veroudering, een belangrijke oorzaak is van longfibrose.

PUBLICATIES

Drug-induced comorbidities in patients with sarcoidosis.

Drent M, Jessurun NT, Wijnen PA, Bekers O, Bast A. *Curr Opin Pulm Med.* 2022 Sep 1;28(5):468-477.

Potential interstitial lung abnormalities on chest X-rays prior to symptoms of idiopathic pulmonary fibrosis.

Hoffman TW, van Es HW, Biesma DH, Grutters JC. *BMC Pulm Med.* 2022 Aug 30;22(1):329.

Characterization of the PF-ILD phenotype in patients with advanced pulmo-

Selectie van recente publicaties St. Antonius ILD Expertisecentrum

nary sarcoidosis.

Schimmelpennink MC, Meek DB, Vorderselaars ADM, Langezaal LCM, van Moorsel CHM, van der Vis JJ, Veltkamp M, Grutters JC. *Respir Res.* 2022 Jun 25;23(1):169.

Predictors of appropriate implantable cardiac defibrillator therapy in cardiac sarcoidosis.

Mathijssen H, Bakker ALM, Balt JC, Akdim F, van Es HW, Veltkamp M, Grutters JC, Post MC. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2022 Jun;33(6):1272-1280.



Telomere dysfunction implicates POT1 in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.

Kelich J, Aramburu T, van der Vis JJ, Showe L, Kossenkov A, van der Smagt J, Massink M, Schoemaker A, Hennekam E, Veltkamp M, van Moorsel CHM, Skordalakes E. *J Exp Med.* 2022 May 2;219(5):e20211681.

ILD-biobank real-world data: oude data zorgt voor nieuwe ontdekkingen



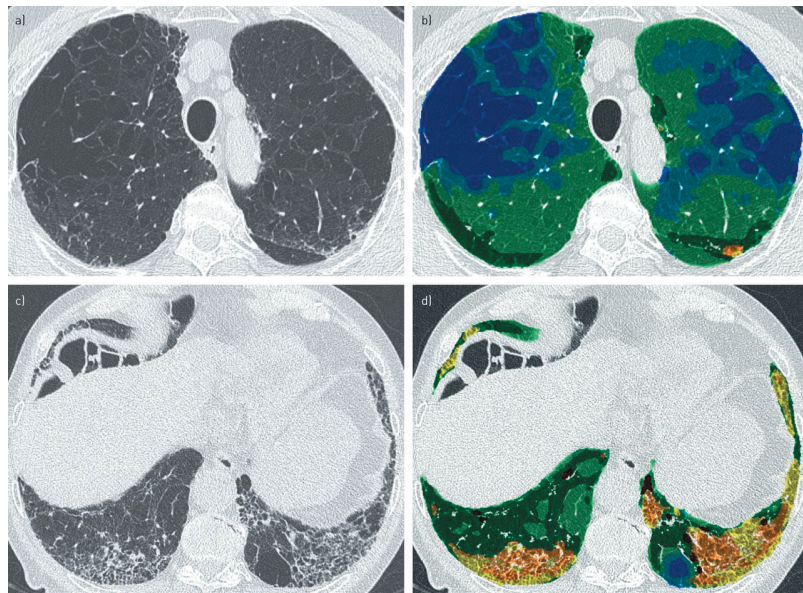
Annelies Wind MSc,
Biobank coördinator

Real-world data zijn gegevens behorende bij een patiënten-gezondheidsstatus die kunnen worden verzameld uit bijvoorbeeld het elektronisch patiëntendossier, verzekeringsdatabases, ziekteregistraties of door patiënten gegenereerde data. Vroeger werden deze data simpelweg beschouwd als retrospectieve data waaraan weinig waarde werd gehecht, maar daar is de laatste jaren verandering in gekomen.

Door het gebruik van computers en andere gezondheid gerelateerde technologische innovaties is er een grote hoeveelheid semi-toegankelijke informatie beschikbaar. Tevens zijn de analyse en statistische onderbouwing van real-world bevindingen verbeterd. Sinds een aantal jaren wordt real-world data dan ook geaccepteerd als bron voor real-world evidence.

De belangrijkste voorwaarden voor het gebruik van de data zijn toestemming van de patiënt en het instituut dat de data beheert en anonimisering van de gegevens. Interstitiële longziekten zijn zeldzaam, terwijl er juist grote patiëntenaantallen nodig zijn voor goed wetenschappelijk onderzoek. Binnen de ILD-biobank volgen we de patiënt over het gehele diagnose-behandeltraject. Hierdoor kunnen diagnostische, predictieve en prognostische waarden van kenmerken worden onderzocht.

In de biobank wordt al 15 jaar beeldvorming opgeslagen en om deze optimaal te benutten wordt samengewerkt met Dr Jacob (Centrum voor Medical Image Computing, London). Met behulp van

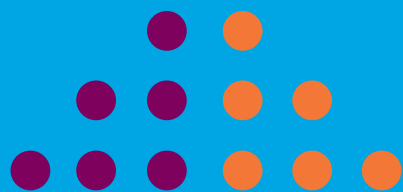


Computerized emphysema (blauw) en fibrose (geel/oranje)

computergestuurde analyses wordt nieuwe informatie uit deze oude beelden gehaald. Zo werd reeds ontdekt dat quantificering van de mate van pleuroparenchymale fibroelastosis patiënten identificeert met een slechte prognose.

Tevens werd gevonden dat de berekende totale hoeveelheid aangedaan fibrotisch en emfysemateus longweefsel de prognose van de patiënt bepaald. Deze oude data helpt de zorg van de toekomst vorm te geven.

Voor meer informatie, zie b.v.:
Gudmundson et al. *EClinicalMedicine*. 2021; 38: 101009.
Zhao et al. *ERJ Open Res*. 2021; 7(3): 00316-2021.



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.longcentrum.nl
T 088 - 320 14 01 of via
[ild-secretariaat@
antoniusziekenhuis.nl](mailto:ild-secretariaat@antoniusziekenhuis.nl)

Second opinions

ILD Expertisecentrum
St. Antonius Ziekenhuis
Postbus 2500
3430 EM Nieuwegein
Beeldvorming bij voorkeur via
TWIIN:
St. Antonius Ziekenhuis
Nieuwegein-ILD-centrum

R&D trials

Jantine Adam-van Driel
[longziekten-r&d@
antoniusziekenhuis.nl](mailto:longziekten-r&d@antoniusziekenhuis.nl)

Wetenschappelijk onderzoek

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

Biobank coördinator

Drs. Annelies Wind
biobank@antoniusziekenhuis.nl

TEAMWORK

In het ILD Expertisecentrum staat teamwork centraal bij diagnose, therapie en onderzoek. Op deze plaats stellen wij voor: longartsen en ILD-verpleegkundigen van het ILD-Net, een netwerk van regionale ziekenhuizen (JBZ, CZE, MZH, MC Leeuwarden, MST, Viecuri en Ziekenhuis Rijnstate) rondom het St. Antonius ILD Expertisecentrum met specifieke aandacht voor ILD. Goed om elkaar na twee jaar weer fysiek te ontmoeten op de inspirerende KNVB-campus.



BEROEPSDEFORMATIE?



Lucht en Longen

AGENDA

ILD Expertisecentrum



15 december 2022
Digitale sarcoïdose
patiëntenmiddag



12 januari 2023
Prof. dr. Jules van den Bosch
Symposium XI



Voorjaar 2023
ILD verpleegkundigen
middag



Voorjaar 2023
fibrose patiëntenmiddag