

Informatie voor de
huisarts over

Alpha-1-antitrypsinedeficiëntie (Alpha-1)



Inhoud

INLEIDING	Pagina 1
TOTSTANDKOMING	Pagina 1
ALPHA-1-ANTITRYPSINEDEFICIËNTIE (ALPHA-1)	Pagina 2
Enkele feiten	Pagina 2
- Vóórkomen	Pagina 2
- Etiologie	Pagina 3
- Erfelijkheid	Pagina 3
- Diagnose	Pagina 4
- Beloop en prognose	Pagina 4
Symptomen	Pagina 5
- Longklachten	Pagina 5
- Overige lichamelijke problemen	Pagina 5
- Psychosociale problemen	Pagina 5
Beleid	Pagina 6
- Algemeen	Pagina 6
- Beleid Longklachten	Pagina 6
- Beleid overige lichamelijke problemen	Pagina 8
- Psychosociale aspecten	Pagina 9
Erfelijkheidsvoorlichting, kinderwens en zwangerschap	Pagina 9
Aandachtspunten voor de huisarts	Pagina 10
- Algemene aandachtspunten	Pagina 10
- Specifieke aandachtspunten	Pagina 11
Consultatie en verwijzing	Pagina 13
LITERATUURLIJST	Pagina 14
VERANTWOORDING	Pagina 16

Inleiding

Het hebben van een zeldzame, vaak chronische aandoening betekent dat mensen in veel gevallen frequent contact hebben met (verschillende) zorgverleners gedurende een langere periode. Medisch specialisten en huisartsen hebben daarbij hun eigen rol en mensen met een zeldzame aandoening hebben verschillende behoeften bij iedere zorgverlener.⁵ Een van de behoeften, van zowel patiënt als huisarts, is dat de huisarts bekend is met de betreffende aandoening. Deze huisartsenbrochure voorziet in die behoefte.

Primair is deze brochure geschreven voor huisartsen die in hun praktijk te maken hebben met iemand met Alpha-1 antitrypsinedeficiëntie. De informatie kan echter ook gebruikt worden door andere zorgverleners. In de brochure is de relevante informatie gebundeld en worden expliciete aandachtspunten voor de huisarts aangegeven. De inhoud richt zich met name op de fase nadat de diagnose is gesteld.

De brochure is met zorg samengesteld op basis van de actuele informatie vanuit medisch-wetenschappelijke literatuur en expert opinion in samenspraak met medisch adviseurs (zie *Verantwoording*). Bij de expertisecentra is de meest recente stand van zaken bekend (zie *Consultatie en verwijzing*). Bij twijfel en/of patiënt-gerelateerde vragen: neem contact op met de behandelaar of met de regievoerend arts.¹¹

Totstandkoming

Deze brochure is tot stand gekomen door een samenwerkingsverband tussen het [Longfonds](#), de Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties ([VSOP](#)) en het Nederlands Huisartsen Genootschap ([NHG](#)). De brochure maakt deel uit van een reeks huisartsenbrochures, die te raadplegen is via www.nhg.org/thema/-zeldzame-ziekten en www.zichtopzeldzaam.nl/documenten.

Longfonds

Het Longfonds behartigt de belangen van de patiënten met longziekten, waaronder Alpha-1 antitrypsinedeficiëntie op een zo breed mogelijke wijze. Voor meer informatie zie *Verantwoording* en www.longfonds.nl.

De Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP)

De VSOP ondersteunt ruim 70 patiëntenorganisaties - voor aandoeningen met een zeldzaam, erfelijk of aangeboren karakter - en werkt met hen samen aan betere zorg voor en preventie van deze aandoeningen. Voor meer informatie zie *Verantwoording* en www.vsop.nl.

Het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)

Het Nederlands Huisartsen Genootschap is de wetenschappelijke vereniging van huisartsen. Voor meer informatie zie *Verantwoording* en www.nhg.org.

Deze brochure is mede tot stand gekomen dankzij de financiële bijdrage van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport/Fonds PGO.

Soest, maart 2018

Alpha-1-antitrypsinedeficiëntie (Alpha-1)

Alpha-1-antitrypsinedeficiëntie (Alpha-1, AATD) is een zeldzame genetische aandoening. Alpha-1 is erfelijk (autosomaal recessief) en is het gevolg van mutaties in het alpha-1-antitrypsine-gen (SERPINA1). Door de mutaties ontstaat een tekort aan de enzymremmer alpha-1-antitrypsine. Dit is een antiprotease, die ook ontstekingen remt. Vooral de lever maakt normaliter deze enzymremmer aan. De meeste patiënten hebben longklachten.^{1,7}

Alpha-1 is een progressief ziektebeeld. Het longweefsel is door het enzymremmertekort onvoldoende beschermd tegen beschadiging door protease. Relatief jonge patiënten melden zich meestal met toenemende klachten van dyspnoe en hoesten bij hun huisarts.^{1,7}

Door de deficiëntie kunnen in nog zeldzamere gevallen chronische leverproblemen optreden (levercirrose), vooral bij kinderen en na het 50^e levensjaar.¹ Zeer zelden hebben patiënten huidproblemen (panniculitis, vasculitis).¹ Dat een patiënt zowel longklachten als leverproblemen heeft komt weinig voor.⁴

De behandeling van de longklachten bestaat onder meer uit inhalatiemedicatie (bronchusverwijders, ontstekingsremmers) en leefstijladviezen, zoals niet roken, houdingsdrainage en sporten. Bij (acute) exacerbaties start de longarts of de huisarts laagdrempelig een behandeling met *prednison* en/of antibiotica.

Bij huidproblemen zijn onder andere *dapsone* en *doxycycline* middelen van eerste keus.

Bij ernstige leverproblemen is op den duur een levertransplantatie nodig.

Een oorzakelijke behandeling is suppletie met *alpha-1-antitrypsine*. Met deze behandeling is geen genezing mogelijk, maar het blijkt bij een deel van de patiënten onder andere het proces van de longbeschadiging te vertragen. Een tijdige diagnose is daarom van belang.^{1,6,7}

Patiënten worden op relatief jonge leeftijd geconfronteerd met de (ernstige) fysieke beperkingen, die ook invloed hebben op hun sociale en maatschappelijke leven. Omdat de ziekte niet zichtbaar is, lopen veel patiënten tegen onbegrip aan. Het erfelijke aspect heeft gevolgen voor hun familieleden en hun kindwens.

De huisarts kan een rol spelen bij de psychosociale ondersteuning van patiënten en naasten. Bovendien is het belangrijk dat de huisarts ook alert is op longklachten bij eerstegraadsfamilieleden van patiënten met Alpha-1, zodat de huisarts hen voor counseling kan verwijzen naar een klinisch geneticus.

ENKELE FEITEN

Vóórkomen

- **Prevalentie** Naar schatting hebben 5.000 - 10.000 personen deze deficiëntie (dit is 1-2% van de COPD-patiënten). De prevalentie is vergelijkbaar met de prevalentie van Cystic Fibrosis, een andere zeldzame autosomaal recessief overervende longaandoening.¹ Door verbeterde onderzoeksmogelijkheden stellen artsen bij steeds meer mensen de *genetische* diagnose. In Nederland zijn er ongeveer 700 personen met de diagnose alpha-1-antitrypsinedeficiëntie geregistreerd in de database van het expertisecentrum (AIR= Alpha-a1 International Register) (zie [Consultatie en verwijzing](#)). Zeer waarschijnlijk ontwikkelen niet alle mensen met deze deficiëntie (ofwel mutatie) daadwerkelijk klachten.
- **Aanvangsleeftijd longklachten** Alpha-1 is aangeboren, maar komt meestal pas na het 30^e levensjaar tot uiting.¹ De

longklachten die patiënten ervaren zijn niet leeftijdsconform, maar lijken op COPD-klachten van mensen op een oudere leeftijd.

- **Invloed roken** Roken vervroegt de aanvangsleeftijd van de longklachten. Rokers met een ZZ-mutatie in het alpha-1-gen krijgen op jongere leeftijd (tussen 35 à 40 jaar) emfyseem dan mensen met een ZZ-mutatie die niet roken (tussen 50 à 60 jaar).⁷
- **Alpha-1 bij kinderen** Kinderen hebben vooral leverproblemen, zelden emfyseem.¹ Een klein deel van de kinderen krijgt al icterus en verhoging van leverenzymen in de eerste levensdagen/-maanden. Slechts bij een zeer klein deel van deze groep kinderen ontwikkelt zich daadwerkelijk ernstige levercirrose.¹
- **Aanvangsleeftijd leverklachten** Met de leeftijd neemt de incidentie van leverproblemen toe. Volwassenen kunnen op

latere leeftijd leverproblemen krijgen (na het 50^e levensjaar), ook zonder een voorgeschiedenis van leverproblemen.¹

- **Etniciteit** De aandoening komt vooral voor in Europa en Noord-Amerika.
- **Geslachtsverdeling** Alpha-1 komt even vaak voor bij vrouwen als bij mannen. Leverproblemen komen echter wel vaker voor bij mannen dan bij vrouwen.¹

Etiologie

- **Etiologie** Door mutaties in het alpha-1-antitrypsinegen is er een tekort aan alpha-1-antitrypsine. Alpha-1-antitrypsine is een anti-protease, een eiwit dat beschermt tegen protease. Bij een tekort ontstaat weefselbeschadiging door proteasen die afkomstig zijn van leukocyten.
- **Longklachten** Alpha-1-antitrypsine is belangrijk bij de bescherming van longweefsel tegen weefseldestructie door protease. Bij een tekort is bij sommige mutaties ernstig longemfyseem het gevolg. Roken is van invloed op de aanvangsleeftijd van de longklachten (zie *Enkele feiten, Voorkomen, Invloed roken*).
- **Leverproblemen** Vooral de lever maakt het eiwit alpha-1-antitrypsine. Als gevolg van een homozygote Z-gen-mutatie klonteren deze eiwitten in de levercellen; hierdoor komt er onvoldoende alpha-1-antitrypsine in de bloedbaan. De klontering van het eiwit in de lever leidt tot de leverproblemen.
- **Huidklachten** De ontstekingsreacties in vet- en/of vaatweefsel ontstaan waarschijnlijk door te veel enzymactiviteit door onvoldoende remming.

Erfelijkheid

- **Autosomaal recessieve overerving** Alpha-1 is een autosomaal recessief overervende aandoening. Er zijn ongeveer 100 mutaties in het alpha-1-antitrypsine-gen (SERPINA1) bekend en een aantal daarvan kunnen een alpha-1-antitrypsinedeficiëntie veroorzaken.¹ De meeste voorkomende zijn de Z- en S-mutatie.⁴
- **Meestal ZZ- of SZ-mutatie** Ernstig verlaagde serum alpha-1-antitrypsineconcentraties kunnen optreden bij mensen die homozygoot zijn voor het Z-genotype of de SZ-mutatie.⁴ Lang niet iedereen met dit zogenaamde ZZ-genotype krijgt longemfyseem. Het percentage is onbekend. De kans op emfyseem hangt ook af van hoelang en hoeveel iemand rookt (aantal packyears).^{1,7}
- **Soms Null/Z- of Null/Null-mutatie** Ook andere genotypen zoals de Null/Z-mutatie en de Null/Null-mutatie zijn beschreven, maar deze komen veel minder vaak voor (zie hieronder *Tabel 1 Genotypes proteaseremmer (Protease Inhibitor (PI)) en klinische gevolgen*).⁴ Patiënten met een Null/Null-mutatie maken helemaal geen alpha-1-antitrypsine aan; ze krijgen vrijwel altijd longemfyseem, maar geen leverproblemen.¹
- **Dragers** Mensen met één afwijkend allel (Z) en een normaal allel (M) (M/Z-mutatie), zogenaamde 'dragers', hebben toch een licht verhoogde kans om op jonge leeftijd longemfyseem te krijgen als ze gaan roken.⁸ Deze dragers hebben ook meer kans op leverschade door alcoholgebruik.

Tabel 1 Genotypes proteaseremmer (Protease Inhibitor (PI)) en klinische gevolgen¹³

Genotypes proteaseremmer (PI)	Klinische gevolgen
PI ZZ	<ul style="list-style-type: none"> • Verhoogd risico op COPD/emfyseem bij niet-rokers. • Nog hoger risico op COPD bij rokers. • LAB: ernstig verlaagde bloedplasmaconcentratie van AAT. • Verhoogd risico op leverproblemen.
PI SZ	<ul style="list-style-type: none"> • Normaliter GEEN verhoogd risico op emfyseem of leverproblemen. • Hoger risico op ontwikkeling van COPD bij rokers.
PI Z/Null	<ul style="list-style-type: none"> • Sterk verhoogde kans op COPD (emfyseem). • Laag risico op leverproblemen. • Sterk verlaagde AAT-productie. • 2017 vergoeding suppletietherapie.
PI Null-Null	<ul style="list-style-type: none"> • Sterk verhoogde kans op COPD (emfyseem). • GEEN verhoogd risico op leverproblemen. • LAB: geen AAT-productie aantoonbaar in bloedplasma. • 2017 vergoeding suppletietherapie.
PI MZ (dragers)	<ul style="list-style-type: none"> • Licht verhoogd risico op verminderde longfunctie bij rokers. • Geen verhoogd risico bij niet-rokers.
PI MM	<ul style="list-style-type: none"> • Geen klachten. • LAB: normale AAT-concentratie in bloedplasma.

Diagnose

- **Diagnostische vertraging** De gemiddelde diagnostische vertraging bij longklachten is 8,3 jaar.⁶
- **Belang tijdige diagnose** Het is belangrijk de diagnose tijdig te stellen omdat:
 - de suppletie van alpha-1-antitrypsine bij een deel van de patiënten de weefselaafbraak kan remmen en zo het ziekteproces kan vertragen;¹
 - familieleden erfelijkheidsrisico's lopen.
- **Risico van combinatie longklachten en leverproblemen** Dat een patiënt zowel longklachten als leverproblemen heeft, komt weinig voor.⁴ De meeste patiënten hebben longklachten.
- **Verwijzing bij longklachten** Het is belangrijk aan de zeldzame mogelijkheid van Alpha-1 te denken bij:
 - Alle patiënten met emfyseem in de basale delen van de onderste longkwabben. Zij hebben een grote kans op de deficiëntie.
 - Patiënten met COPD-klachten jonger dan 40 jaar, zoals ook beschreven in de NHG-Standaard COPD.¹³ De gemiddelde leeftijd van vaststellen van de diagnose Alpha-1 is 45,5 jaar (40-50 jaar).
 - Patiënten met ernstig emfyseem en/of een FEV₁-waarde van 35-60% van de voorspelde waarde, zeker als de FEV₁-waarde ondanks stoppen met roken verder afneemt.⁶
- **Verwijzing bij leverproblemen en huidklachten** De volgende bevindingen kunnen ook bij Alpha-1 passen en zijn reden voor nader onderzoek naar Alpha-1:
 - leverziekten op alle leeftijden (ook obstructieve icterus op de kindereleeftijd);
 - vasculitis (C-ANCA positief, granulomen met polyangiitis (voorheen M. Wegener));
 - panniculitis (necrotiserend).¹
- **Risicogroepen** Aan de diagnose Alpha-1 moet specifiek gedacht worden bij:
 - alle neonaten met een bloedingsstoornis of aanhoudende neonatale icterus;
 - alle patiënten met onverwachte levercirrose;
 - broers/zussen van de (index-)patiënt (zie [Erfelijkheidsvoorlichting, kindervwens en zwangerschap](#)).¹
- **Diagnostisch onderzoek** Na verwijzing vanwege longklachten doet de longarts aanvullend onderzoek. Dit geeft bij Alpha-1 de volgende bevindingen:
 - De *X-thorax* en de *hoge resolutie CT-scan (HRCT)* laten (vaak gevorderde) emfysemateuze afwijkingen in de

- onderkwabben van beide longen zien, niet passend bij de leeftijd. Bij sommige patiënten zijn ook tekenen van bronchiëctasieën zichtbaar.¹ Zie voor meer informatie over bronchiëctasieën: [Informatie voor de huisarts over Bronchiëctasieën](#).
- Bij *longfunctieonderzoek* blijkt een obstructieve longaandoening.
- *Bloedonderzoek* levert lage serum alpha-1-antitrypsineconcentraties op: $\leq 0,5$ g/L. De bepaling vindt plaats via immunologische technieken. Bij leverschade zijn bij bloedonderzoek bilirubine en de leverenzymen (ASAT, ALAT) verhoogd. Bij een verlaagde serumconcentratie van alpha-1-antitrypsine is nadere typering van de alfa-1-antitrypsine-variant nodig om vast te stellen dat het inderdaad om een (functionele) deficiëntie gaat.¹
- *Genetisch onderzoek* naar afwijkingen op het alpha-1-antitrypsine-gen is vrijwel altijd nodig (zie [Enkele feiten, Erfelijkheid](#)). Genetisch onderzoek toont aanleg voor de ziekte aan. Het kan de bevindingen uit het (bloed-)onderzoek bevestigen of verhelderen als de onderzoeken niet eensluidend zijn. Ook zonder AAT-bepaling kan de aanleg/diagnose toch aangetoond worden.
- Bij eerstegraads familieleden kan, voordat klachten optreden, presymptomatisch genetisch onderzoek naar de aanleg voor de ziekte gewenst zijn.¹ Zie ook [Erfelijkheidsvoorlichting, kindervwens en zwangerschap](#).
- In onderzoeksverband krijgen patiënten soms een CT-onderzoek naar de dichtheid van het longweefsel (CT-longdensitometrie).

Beloop en prognose

- **Beloop** Alpha-1 kent per individuele patiënt een in tempo variërend progressief beloop. Het aangetaste deel van de longen wordt steeds een beetje groter en dit geeft na verloop van tijd meer klachten. Het tempo kan ook tussen patiënten erg verschillen. Dit maakt het lastig het beloop te voorspellen.
- **Prognose** Niet-rokers, die door presymptomatisch onderzoek de diagnose Alpha-1 krijgen, hebben een normale levensverwachting.¹

SYMPTOMEN

Longklachten

- **Progressieve dyspnoe** De functionele longcapaciteit daalt door de structurele longafwijkingen. Benauwdheid bij inspanning staat op de voorgrond. Pijn op de borst of pijn tussen de schouderbladen kunnen tekenen van bullaevorming zijn.
- **Hoesten en veel sputum** De beschadiging van luchtwegen en longweefsel kan een hoestprikkel geven. Chronische hoest is meestal geen belangrijk symptoom. Sommige patiënten produceren veel sputum. Soms hoest de patiënt bloed op wanneer een bulla in de long knapt. Dit varieert van een spoor bloed tot een grotere hoeveelheid.
- **Herhaalde luchtweginfecties** Wanneer een patiënt in één jaar tijd twee à drie keer een acute bronchitis heeft gehad, blijft deze meestal drager van de betreffende bacterie (kolonisatie).
- **Hypoxemie** Bij gevorderde Alpha-1 kan hypoxemie optreden. Het longoppervlak neemt af door de structurele afwijkingen en daarmee daalt de capaciteit voor zuurstofuitwisseling.
- **Trommelstokvingers** Het zuurstofgebrek leidt tot verdikkingen aan de vingertoppen en bolle nagels: trommelstokvingers.
- **Vermoeidheid/verminderde inspanningstolerantie** Veel mensen met een longziekte zijn moe en hebben minder energie. Onder andere de verhoogde inspanning bij ademen en bij hoestbuien en het zuurstofgebrek dragen bij aan de vermoeidheid. Het hebben van koorts is ook vermoeiend. Zowel de benauwdheid als de vermoeidheid leiden tot een verminderde inspanningstolerantie.

Overige lichamelijke problemen

- **Leverproblemen** Door stapeling van geklonterd eiwit in de lever treedt vergroting van de lever en vernietiging van levercellen op. Dit leidt tot langzaam progressieve hepatitis en levercirrose. Ook bloedingsproblemen kunnen optreden.¹
Meestal hebben patiënten met leverschade relatief lang geen ernstige leverproblemen. Uiteindelijk kan bij een zeer kleine groep levensbedreigend leverfalen toch het gevolg zijn.^{1,6}
Alle patiënten met Alpha-1 hebben een verhoogd risico op een hepatocellulair carcinoom (HCC).¹
- **Huidproblemen** Ontstekingen van het vetweefsel (panniculitis) kunnen een (vaak) pijnlijk symptoom zijn, maar zijn uiterst zeldzaam (1:1.000 Alpha-1-patiënten).¹

Panniculitis komt vooral voor op de bilstreek, romp en bovenarmen. Vasculitis (C-ANCA positief, granulomen met polyangiitis) is een andere uiting. Vasculitis en panniculitis gaan soms samen. Ook urticaria en angio-oedeem kunnen voorkomen.¹⁶

- **Gewicht en spierkracht** De ademhaling vraagt extra inspanning; de benodigde energie haalt het lichaam uit de afbraak van vet en spieren. Dit verlies van spiervezels kan leiden tot spierkrachtverlies. Verlies van vetweefsel geeft gewichtsverlies. Soms komt juist overgewicht voor, bijvoorbeeld door minder activiteit en/of behandeling met corticosteroiden.¹³

Psychosociale problemen

- **Impact** Patiënten kunnen het als een schok ervaren om te horen dat ze een ongeneeslijke aandoening hebben, waarbij de situatie onomkeerbaar verder achteruitgaat. De aandoening heeft bovendien gevolgen voor naaste familieleden (zie [Erfelijkheidsvoorlichting, kindervens en zwangerschap](#)).
- **Rouwproces** Patiënten doorlopen een rouwproces en zoeken een passende manier voor zichzelf om met de ziekte om te gaan (zie [Aandachtspunten voor de huisarts, Specifieke aandachtspunten](#)). Dit kan gepaard gaan met acceptatieproblemen.
- **Angst** Patiënten kunnen angstgevoelens of andere negatieve gevoelens hebben door onder andere lichamelijke klachten, sociale isolatie, veranderd toekomstperspectief en angst voor stikken.
- **Depressieve klachten** De aandoening kan tot stemmingsklachten leiden (somberheid, depressie).
- **Onbegrip** De aandoening is aanvankelijk bij veel patiënten niet zichtbaar voor anderen, waardoor patiënten vaak tegen onbegrip in hun sociale omgeving aanlopen.
- **Laatste levensfase** Bij Alpha-1 geeft de medische behandeling (net als bij andere vormen van COPD), bij een relatief groot deel van de patiënten op den duur geen verbetering meer. Naast lichamelijke problemen spelen voor patiënten in deze fase juist ook psychosociale en spirituele aspecten. Het eindstadium van de ziekte kan bij deze patiënten een langdurig beloop hebben. Het verloop is erg onvoorspelbaar en het is vaak moeilijk in te schatten wanneer de terminale fase aanbreekt (zie [Beleid](#)).¹³

Algemeen

Betrokken medische zorgverleners

- **Longarts** Controle en behandeling van longklachten door Alpha-1 gebeurt meestal bij de eigen longarts. Vooral de patiënten met complexere longproblematiek gaan naar het expertisecentrum (zie hieronder bij *Expertisecentrum*). Ook patiënten met minder complexe Alpha-1-problematiek komen vanuit het hele land naar dit centrum. Familieleden van Alpha-1- patiënten consulteren het expertisecentrum voor familieonderzoek (zie *Erfelijkheidsvoorlichting, kinderwens en zwangerschap*).
- **Internist(-hepatoloog)** Leverproblemen zijn zeldzamer dan longklachten, ook de combinatie komt weinig voor. Patiënten met leverschade door Alpha-1 gaan naar het expertisecentrum (zie *Expertisecentrum*).
- **Dermatoloog** Huidklachten bij Alpha-1 zijn ultra-zeldzaam. Patiënten met huidklachten gaan daarom naar het expertisecentrum (zie *Expertisecentrum*).
- **Klinisch geneticus** De klinische geneticus is altijd betrokken in de diagnostische fase, vanwege het noodzakelijke genetische onderzoek en erfelijkheidsvoorlichting/counseling.
- **Medisch microbioloog** De microbioloog is betrokken bij de antibiotische behandeling van patiënten met Alpha-1.

Organisatie van zorg

- **Expertisecentrum** Het door het ministerie van VWS erkende expertisecentrum voor alpha-1-antitrypsine-deficiëntie bevindt zich in het LUMC in Leiden (zie *Consultatie en verwijzing*). Het expertisecentrum (EC) doet de noodzakelijke controles en heeft uitgebreidere behandelingsmogelijkheden bij vooral de complexere en zeldzamere problematiek. De substitutietherapie vindt (vooralsnog) uitsluitend plaats in het expertisecentrum.
- **Verwijsindicaties naar het expertisecentrum** Indicaties voor doorverwijzing door de huisarts of de eigen longarts naar het EC zijn bijvoorbeeld de complexe problematiek of een snelle progressie van het longemfyseem. Ook patiënten met leverschade en/of huidklachten worden verwezen naar het expertisecentrum (zie *Consultatie en verwijzing*).
- **Multidisciplinaire teams** Het expertisecentrum en ook andere gespecialiseerde centra beschikken over een multidisciplinair team (MDT) voor chronische longziekten zoals Alpha-1 en andere vormen van COPD. De longarts van dit MDT werkt intensief samen met de verpleegkundig specialist, de medisch microbioloog en de klinisch geneticus. Afhankelijk van de betrokken organen horen ook de internist-hepatoloog en/of de dermatoloog bij het MDT. De fysiotherapeut van het ziekenhuis kan tevens deel uitmaken van het MDT, en zorgt dan voor het opzetten en

begeleiden van een individueel longrevalidatieprogramma. De fysiotherapeut in de woonomgeving van de patiënt kan de behandeling zo mogelijk weer overnemen (zie hieronder bij *Beleid, Beleid longklachten, Behandeling, Sputumafvoer* en *Beleid, Beleid longklachten, Paramedische behandeling, Longrevalidatie*).

Beleid longklachten

Controle

- **Controle longklachten** De patiënt komt een aantal keer per jaar op controle bij de longarts om het effect van de behandeling te volgen en complicaties van de ziekte en/of infecties vroeg op te sporen door onder andere bepaling van infectieparameters en longfunctieonderzoek.
- **Screening op leverproblemen** Bij patiënten met een ZZ-mutatie zonder leverproblemen controleert de internist(-hepatoloog) periodiek de mate van betrokkenheid van de lever.¹

Behandeling

- **Behandelingsmogelijkheden** Er zijn zowel symptomatische behandelingen (bronchusverwijders, ontstekingsremmers, houdingsdrainage, lichaamsbeweging) als oorzakelijke behandeling (suppletie therapie) mogelijk. Deze behandelingen zijn vaak chronisch. Bij exacerbaties (acute verslechtering van de longfunctie) door acute luchtweginfecties is laagdrempelig een behandeling met antibiotica nodig (zie *Beleid, Beleid longklachten, Behandeling, Acute verslechtering*).
- **Bronchusverwijders en ontstekingsremmers (corticosteroïden)** De symptomatische behandeling van de COPD-klachten bestaat uit een standaardbehandeling met bronchusverwijders en zo nodig met ontstekingsremmers (corticosteroïden).^{1,13}
 - *Bronchusverwijders* Door de bronchusverwijders (onder andere *salbutamol*) kan de patiënt het sputum makkelijker ophoesten.¹³
 - *Ontstekingsremmers* Patiënten hebben vaak baat bij het remmen van de ontstekingsreactie in het longweefsel met corticosteroïden.¹³
 - *Stootkuur* Bij exacerbaties krijgen patiënten meestal een stootkuur met *prednison* (oraal), eventueel gevolgd door langdurig gebruik van prednison in de laagst mogelijke dosering (zie ook *Beleid, Beleid longklachten, Zelfmanagement*). *Langdurig prednisongebruik* Onderhoudsbehandelingen met *prednison* vinden onder begeleiding van de longarts plaats.
- **Sputumafvoer** Alpha-1-patiënten met sputumproblemen hebben vrijwel altijd chronische bronchitis soms in combinatie met bronchiëctasieën, net als CF-patiënten met sputumproblemen. De aanbevelingen voor deze groep CF-patiënten gelden daarom ook voor Alpha-1-patiënten met sputumproblemen.

- *Slijm verdunnen* Bij patiënten die veel sputum produceren is het van belang dat zij dit goed kunnen afvoeren uit de luchtwegen, zodat het geen voedingsbodemplooi wordt voor bacteriën. Het advies is om voldoende (water) te drinken omdat bij dehydratie het slijm taaiër kan worden. Bij COPD en CF is er onvoldoende bewijs voor de effectiviteit van het gebruik van mucolytica (acetylcysteïne) in vergelijking met een placebo.³³ Het wordt ook bij Alpha-1 bijna nooit voorgeschreven.
 - *Hoesttechnieken* Er zijn verschillende hoesttechnieken om het ophoesten van slijm te vergemakkelijken, maar het is niet duidelijk welke techniek het meest effectief is, omdat goed vergelijkende studieresultaten ontbreken. Vooral 'huffen' en hoesten worden aanbevolen.³³ Een andere optie is *percussie van de borstkas met of zonder houdingsdrainage*.
 - *Lichaamsbeweging* Bij sommige patiënten kan lichaamsbeweging ook bijdragen aan het beter afvoeren van sputum. Een in longrevalidatie gespecialiseerde oefen- of fysiotherapeut kan hierbij hulp bieden.³³
 - *Hulpmiddelen* Er zijn ook verschillende hulpmiddelen voor sputumafvoer, zoals 'positive expiratory pressure' (PEP), intrapulmonaire percussieventilatie (IPV) en pneumatische vesten. De effectiviteit van PEP en andere hulpmiddelen bij COPD staat niet vast.³⁸
 - **Bronchoscopische longvolume reductie** Behandeling van zogenaamde 'airtrapping' met ventieltjes. Het plaatsen van het ventieltje gebeurt met een bronchoscoop. Het plaatsen van deze ventieltjes heeft als nadeel dat een klaplong kan optreden.
 - **Suppletie met alpha-1-antitrypsine** De meer oorzakelijke behandeling bestaat uit suppletie met *alpha-1-antitrypsine*. Het eiwit is afkomstig van gezonde donoren. Uit een groot onderzoek (RAPID-studie) blijkt dat er een gunstig effect is. De snelheid van afbraak van longweefsel was in deze studie gemiddeld genomen gehalveerd. Patiënten krijgen het eiwit levenslang wekelijks of maandelijks via een infuus toegediend tijdens een dagopname.¹
 - *Vergoeding suppletietherapie* In Nederland wordt deze behandeling met een alpha-1-proteïnase-remmer (Respreeza®, Prolastin®) alleen vergoed bij een geselecteerde groep van patiënten.^{7,9} Het gaat om de groep patiënten met een Null/Null-mutatie of een Null/Z-mutatie van het alfa-1-antitrypsine gen (zie ook [Enkele feiten, Erfelijkheid](#)).
 - *Evaluatie effect suppletietherapie* Bij iedere patiënt dient op verzoek van de verzekeraars na drie jaar behandeling onderzocht te worden of de suppletietherapie voldoende effectief is zodat deze behandeling (en eventuele vergoeding) kan blijven doorgaan.^{7,9}
- Het is lastig om het effect van de therapie te evalueren omdat het beloop van de ziekte sowieso niet goed te voorspellen is.
- In de nabije toekomst zullen Nederlandse effectiviteitsonderzoeken starten, die invloed hebben op de indicatie en vergoeding van suppletietherapie bij Alpha-1.⁹
- **Zuurstofsuppletie** Op den duur is voor veel patiënten zuurstoftoediening nodig om de mobiliteit zo optimaal mogelijk te houden.
 - **Longtransplantatie** Soms is bij een eindstadium van de longschade en/of therapieresistente klachten uiteindelijk een longtransplantatie nodig.¹
 - **Nieuwe ontwikkeling: stamceltherapie** Stamceltherapie met autologe mesenchymale stamcellen heeft als doel beschadigd longweefsel te herstellen. Er loopt onderzoek naar deze behandelmogelijkheid bij emfyseempatiënten.¹⁰
 - **Acute verslechtering** Bij acute verdere verslechtering van de longfunctie, toename van de klachten en/of bij het vermoeden van een longinfectie, is het belangrijk dat patiënten laagdrempelig de longarts kunnen consulteren. Er kunnen ook afspraken zijn dat de patiënt bij infecties naar de huisarts gaat (zie verder bij *Medicamenteuze behandeling van infecties*). Bij exacerbaties, infecties en/of complicaties kan een (spoed-)ziekenhuisopname noodzakelijk zijn.
 - **Medicamenteuze behandeling van luchtweginfecties** Elke luchtweginfectie vraagt een snelle en krachtige behandeling om schade op lange termijn zo veel mogelijk te voorkomen. De huisarts behandelt in principe de patiënten met een ongecompliceerde infectie. Het is belangrijk om hierbij altijd te overleggen met de behandelend longarts (zie ook hieronder bij *Noodafspraken*). Ook wanneer de antibiotica onvoldoende aanslaan, of indien er complicaties optreden, overlegt de huisarts met de longarts.
 - *CRP-sneltest* Bij vermoeden van een luchtweginfectie kan de huisarts eventueel een C-reactief proteïne-sneltest (CRP) doen om dit vermoeden te bevestigen en het inzetten van een antibioticakuur te onderbouwen.³³
 - *Kweekuitslagen* Bij exacerbaties kunnen in veel gevallen oude kweekuitslagen en antibiogrammen helpen om het meest geschikte antibioticum te kiezen. Indien nodig en mogelijk, wordt nieuw microbiologisch onderzoek (kweek) verricht. Dit mag echter nooit tot vertraging van de behandeling leiden. Bij de behandeling van een Pseudomonas-infectie is ciprofloxacin het middel van keuze.
 - *Onvoldoende effect van antibiotica* Wanneer antibiotische behandeling onvoldoende effect heeft, kan dit de volgende oorzaken hebben:
 - onjuist gebruik of onjuiste dosering van antibiotica;
 - antibiotica-resistentie;

- ongebruikelijk micro-organisme;
- complicaties zoals empyeem of abcesvorming;
- infectie in een andere regio (bijvoorbeeld het KNO-gebied).
- **Noodafspraken** De longarts/huisarts kan met de patiënt afspreken om bij voorbaat *prednison* en een antibioticakuur in huis te hebben. Wanneer de patiënt de eerste symptomen herkent kan hij in overleg met de longarts/huisarts met prednison en de antibiotische behandeling starten (zie ook *Aandachtspunten voor de huisarts, Specifieke aandachtspunten*).
- **Antibiotische profylaxe** Langdurige preventieve onderhoudsbehandeling met antibiotica gebeurt door de longarts en bestaat meestal uit orale of, zo nodig, intraveneuze medicatie.
 - *Middel van keuze* Het middel hangt af van de ziekteverwekker. Naast *doxycycline* en *cotrimoxazol* kunnen vooral ook macroliden (*azitromycine* of *erythromycine*) middelen van keuze zijn.
 - *Voor- en nadelen* Het aantal pneumonieën neemt door antibiotische profylaxe af en de longfunctie blijft ook langer goed. Mogelijk verbetert een onderhoudsbehandeling ook de prognose, juist omdat bij elke infectie de longschade toeneemt. Nadelen zijn de toenemende resistentie en mogelijke bijwerkingen zoals maagdarmklachten, leverfunctiestoornissen, en soms gehoorstoornissen.

Zelfmanagement

- **Secundaire preventie longschade** Het is belangrijk om infecties en verdere longschade te voorkomen. Enerzijds door de genoemde behandeling met bronchusverwijders, hoesttechnieken en eventueel antibioticaprofylaxe, anderzijds door preventieve maatregelen als leefregels en lichamelijke activiteit door de patiënt zelf (zie ook *Aandachtspunten voor de huisarts, Specifieke aandachtspunten*).
- **Leefregels** De volgende leefregels dragen bij aan het voorkómen van longklachten:
 - *Niet roken en passief roken vermijden* Ook aanraking met andere stoffen in de lucht vermijden, zoals fijnstof, stuifmeel, landbouwbestrijdingsmiddelen, gassen en parfum.¹
 - *Persoonlijke hygiëne* zoals regelmatig handen wassen en mouw voor de mond bij hoesten. Bij voorkeur geen handen schudden (zie *Aandachtspunten voor de huisarts, Specifieke aandachtspunten*).
 - *Blootstelling aan ziekteverwekkers* beperken. Indien mogelijk is het verstandig:
 - om plaatsen te vermijden waar veel mensen samenkomen en waar weinig ventilatie is. Hier bevat de omgevingslucht een hoog aantal micro-organismen

en transmissie treedt in die omstandigheden gemakkelijker op.

- om zich ervan bewust te zijn dat vooral jonge kinderen die regelmatig op een kinderdagverblijf komen, een bron van virussen zijn. Nauw contact kan leiden tot meer ziektelast bij de Alpha-1-patiënt. Nauw contact met jonge kinderen, bijvoorbeeld bij verzorging, is soms moeilijk te vermijden. Bij klachten is het advies er zo mogelijk rekening mee te houden.
- **Lichamelijke activiteit** Het is van belang lichamen actief te zijn. Beweging zorgt voor een beter uithoudingsvermogen en sterke ademhalingspiëren. Een beter uithoudingsvermogen kan bijdragen aan verbetering van de kwaliteit van leven. Aerobe trainingen, zoals zwemmen en fitness, zijn geschikt. Ook alternatieven als yoga kunnen volgens ervaringsverhalen bijdragen aan betere ontspannings- en ademhalingstechnieken. De longarts of de huisarts verwijst zo nodig naar een bij voorkeur gespecialiseerde fysiotherapeut voor advies en begeleiding (zie hieronder bij *Beleid, Beleid bij longklachten, Paramedische behandeling, Longrevalidatie*).

Paramedische behandeling

- **Longrevalidatie** Een in longrevalidatie gespecialiseerde oefen- of fysiotherapeut kan hulp bieden bij het verbeteren van het uithoudingsvermogen, de spierkracht en het adempatroon. Longrevalidatie is er op gericht de longklachten zoveel mogelijk terug te dringen en de patiënt te leren hoe hij zijn leven zó kan inrichten dat hij zo min mogelijk beperkingen ervaart. Met de juiste aanpassingen kan een patiënt een optimale kwaliteit van leven ervaren en zo onafhankelijk mogelijk blijven.
- **Voeding** Goed gebalanceerde voeding is nodig om ondervoeding en overgewicht te voorkomen of te bestrijden. Een diëtist kan hierbij adviseren.¹³

Beleid overige lichamelijke problemen

- **Leverproblemen** Patiënten met vastgestelde hepatitis of levercirrose gaan 1-2 keer per jaar voor controle naar de internist-hepatoloog. Deze doet echo-onderzoek van de lever om leverfibrose en het mogelijk ontstaan van een hepatocellulair carcinoom (HCC) te monitoren. Bij een vergevorderd stadium van leverschade is levertransplantatie een behandelingsmogelijkheid.¹
- **Huidproblemen** De huidklachten van een panniculitis of vasculitis kunnen spontaan overgaan. Bij ernstige en/of aanhoudende klachten zijn *dapsone* en *doxycycline* effectieve behandelingsmogelijkheden.^{1,16} Wanneer de huidklachten ondanks therapie niet overgaan, kan suppletie met een hoge dosering *alpha-1-antitrypsine* verbetering geven.¹

Psychosociale aspecten

- **Psychosociale ondersteuning** Het is belangrijk dat professionals de behoefte aan ondersteuning peilen bij de patiënt en zijn naasten en zo nodig hulp inschakelen (zie *Aandachtspunten voor de huisarts, Specifieke aandachtspunten*).
- **Palliatieve zorg** Het verloop van het eindstadium is onvoorspelbaar. De NHG-Standaard COPD en de Richtlijn Palliatieve zorg voor mensen met COPD geven handvatten voor de begeleiding in deze fase. Centraal staat het verlichten van de klachten/het lijden en het bieden van optimale ondersteuning aan patiënten en hun naasten. Het spreekt voor zich dat het om zorg op maat gaat. Het is daarom belangrijk dat de (huis-)arts steeds goed afstemt met de patiënt en de naasten. Zo kan de zorg aansluiten bij de wensen en mogelijkheden in deze laatste fase. De huisarts kan patiënten wijzen op de informatie en praktische adviezen over deze fase in de Longfonds-brochure Richtlijn Palliatieve zorg, goede zorg voor mensen met ernstig COPD (zie *Consultatie en verwijzing, Relevante websites*).

ERFELIJKHEIDSVOORLICHTING, KINDERWENS EN ZWANGERSCHAP

Diagnostiek bij familieleden

- **Autosomaal recessief** Alpha-1 is een aandoening met een autosomaal-recessief overervingspatroon.
- **ZZ-mutatie** De ZZ-mutatie komt het meeste voor. Naast de ZZ-mutatie zijn ook andere genotypen beschreven (zie *Enkele feiten, Erfelijkheid*).
- **Erfelijkheidsrisico voor familieleden** De ouders van een patiënt met een ZZ-mutatie zijn meestal allebei heterozygoot. Ze hebben dan allebei één afwijkend Z-allel (MZ) en hebben vrijwel nooit longklachten. Broers en zussen van de patiënt hebben in dat geval allemaal 25% kans om de ziekte ook te hebben (ZZ-mutatie) en 50% kans om heterozygoot (drager, MZ) te zijn.
- **Erfelijkheidsrisico voor nakomelingen** Kinderen van een patiënt zijn vrijwel altijd drager, dat wil zeggen dat zij één afwijkend allel hebben. In 95% van de gevallen heeft de andere ouder namelijk geen mutatie (MM). Om het risico voor het kind te bepalen, is het minder belastend om eerst de andere ouder in plaats van het kind zelf te testen. Wanneer de ouder zonder klachten toch drager (MZ) blijkt te zijn, dan is de kans voor een kind van de patiënt om ook de ziekte te hebben 50%.¹
- **Familieonderzoek/presymptomatische diagnostiek** De behandelend longarts of andere betrokken medisch specialist, en vervolgens de klinisch geneticus, bespreken

de erfelijkheidsaspecten van de ziekte met de patiënt en diens partner, en bij kinderen met de ouders. Het is daarbij aan te bevelen dat patiënten (of ouders van jonge patiënten) hun eerstegraads familieleden op de hoogte brengen van het feit dat ook zij een verhoogd risico hebben op Alpha-1. De huisarts kan de familieleden naar een klinisch geneticus verwijzen voor presymptomatisch DNA-onderzoek (zie *Consultatie en verwijzing*).

- **Zelfbeschikkingsrecht** Elke patiënt (en bij kinderen de ouders) heeft zelfbeschikkingsrecht. Het is van belang de wenselijkheid en de consequenties van een presymptomatisch onderzoek uitgebreid te bespreken, en de patiënt (dan wel de ouders) de gelegenheid te geven zorgvuldig te overwegen of hij presymptomatisch onderzoek wil. De klinisch geneticus voert dit voorlichtende gesprek met de patiënt. Behalve het recht om te weten hebben patiënten en familieleden ook het recht om niet te weten. Redenen om het niet te willen weten kunnen onder andere zijn: de patiënt vermoedt een grote last te ervaren door deze wetenschap of de patiënt verwacht problemen met onder andere het afsluiten van verzekeringen. De wens van de betrokkene is bepalend of er wel of geen genetisch onderzoek plaatsvindt.
- **Informeren familieleden** In de Nederlandse privacywetgeving is het klinisch geneticus/consulenten niet toegestaan rechtstreeks familieleden te informeren over het bestaan van een erfelijke aandoening in hun familie. De patiënt kan alleen zelf, met hulp van door de klinisch geneticus opgestelde familiebrieven, zijn familieleden informeren. De patiënt moet worden gewezen op het belang voor de familieleden en de morele verantwoordelijkheid hen te informeren.

Kinderwens/prenatale diagnostiek

- **Kinderwens** Een ouder met Alpha-1 heeft een verhoogde kans om de aandoening aan ieder kind door te geven (zie hiernaast bij *Erfelijkheidsrisico voor nakomelingen*). De longarts of huisarts adviseert de patiënt met een kindwens om zich al vóór een zwangerschap te laten voorlichten door een klinisch geneticus over de erfelijke aspecten. De klinisch geneticus kan behalve over prenataal onderzoek ook informeren over de mogelijke opties om de aandoening in een volgende generatie te voorkomen (zie ook *Consultatie en verwijzing*).
- **Prenataal onderzoek** Als een pathogene mutatie (SERPINA1) in een familie bekend is, kan eventueel prenataal onderzoek worden verricht:
 - een vlokentest bij 10-12 weken zwangerschap;
 - een vruchtwaterpunctie bij 15-18 weken zwangerschap.Het ouderpaar zal zelf een bij hen passende keuze moeten maken over de gevolgen van de uitkomst van het onderzoek, bijvoorbeeld wel of geen

zwangerschapsonderbreking. Een klinisch geneticus kan hulp bieden bij dit beslissingsproces (zie [Consultatie en verwijzing](#)).

- **Handelingsmogelijkheden** Er zijn handelingsmogelijkheden om de aandoening in een volgende generatie te voorkomen. Bij een kinderwens zal het stel zelf een bij hen passende keuze moeten maken. Een klinisch geneticus kan hulp bieden bij dit beslissingsproces (zie [Consultatie en verwijzing](#)).

De mogelijkheden zijn:

- natuurlijke zwangerschap met de kans op een kind met Alpha-1 of kans op dragerschap van het kind (zie ook [Prenataal onderzoek](#));
 - preimplantatie genetische diagnostiek (PGD);
 - IVF met eiceldonatie;
 - kunstmatige inseminatie met donorsperma (KID);
 - adoptie;
 - kinderloos blijven.
- **Preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD)** Dit is een IVF/ICSI-procedure waarbij voor de terugplaatsing van het embryo een cel wordt afgenomen en onderzocht op de betreffende familiale mutatie. Alleen een niet-aangedaan embryo wordt geplaatst. PGD is alleen mogelijk als de oorzakelijke mutatie (in de familie) bekend is. Onbekend is of in Nederland PGD bij Alpha-1 wordt toegepast. In het buitenland is PGD bij Alpha-1 een relatief nieuwe optie. Een stel dat PGD overweegt, kan deze mogelijkheid bespreken met de klinisch geneticus en een gynaecoloog (zie [Consultatie en verwijzing](#)).

Zwangerschap en bevalling

- **Preconceptie advies** Het is belangrijk dat een stel al voor de conceptie hun kinderwens bespreekt met hun behandelaar in verband met de erfelijkheidsaspecten en het medicijngebruik.
- **Vruchtbaarheid** Alpha-1 zelf heeft geen gevolgen voor de vruchtbaarheid.
- **Zwangerschap** Op de leeftijd dat vrouwen met Alpha-1 zwanger worden, hebben ze meestal nog geen emfyseem. Wanneer vrouwen met Alpha-1 wel gezondheidsklachten hebben, zijn ze in veel gevallen al ouder, en hebben dan meestal geen kinderwens meer. Bijzondere maatregelen zijn tijdens de zwangerschap dan ook meestal niet nodig.
- **Zwangerschapsbegeleiding** Een gynaecoloog begeleidt de zwangerschap in samenwerking met de longarts. Over het algemeen is extra controle van de foetus niet nodig en volstaan de reguliere controles van moeder en kind. Wel moet de longarts (of de huisarts) controleren of de medicijnen die de patiënte gebruikt niet schadelijk zijn voor de foetus. De longarts past de medicatie zo nodig aan.
- **Bevalling** Tijdens de bevalling zijn er in principe geen speciale maatregelen nodig. Soms kan door de conditie

van de vrouw een keizersnede nodig zijn, bijvoorbeeld bij ernstige longfunctiestoornissen.

- **Borstvoeding** De longarts adviseert, in overleg met de gynaecoloog of kinderarts, welke medicijnen de patiënte veilig kan gebruiken tijdens het geven van borstvoeding.

AANDACHTSPUNTEN VOOR DE HUISARTS

Algemene aandachtspunten

- Benader de patiënt op korte termijn actief, zodra de diagnose bekend is.
- Vraag zo nodig na hoe de aanpak van de huisarts in de fase voorafgaand aan de diagnosestelling door de patiënt is ervaren. Ga vervolgens na hoe die aanpak of de opstelling van de huisarts de arts-patiëntrelatie heeft beïnvloed.
- Vraag na in hoeverre de patiënt en naasten de diagnose verwerkt en geaccepteerd hebben. Herhaal deze vraag gedurende de ziekte om na te gaan of, en hoe, het lukt om te kunnen omgaan met veranderingen, vooral wanneer er sprake is van achteruitgang.
- Vraag na welke afspraken met de patiënt gemaakt zijn over een taakverdeling tussen de behandelaars en over de zorgcoördinatie.
- Bespreek de verwachtingen van de patiënt ten aanzien van de huisarts. Hoe loopt de communicatie en wat kan de huisarts de patiënt bieden? Stel zo nodig verwachtingen bij.
- Vraag actief na bij de patiënt wie de hoofdbehandelaar is in het ziekenhuis.²¹
- Pas indien het hoofdbehandelaarschap is overgedragen de contactgegevens aan. Vraag naar eventuele veranderingen in de afspraken met betrekking tot de taakverdeling.
- Vraag of een regievoerend arts is aangesteld. Bij sommige zeldzame aandoeningen heeft de patiënt een regievoerend arts, die de coördinatie en het inhoudelijke overzicht heeft en proactief optreedt. Voor volwassenen kan het één van de verschillende specialisten zijn. Soms is de hoofdbehandelaar tevens regievoerend arts, maar niet altijd.²¹
- Spreek het beleid af (en blijf dit afstemmen) met de hoofdbehandelaar/regievoerend arts (en overige behandelend artsen); maak bij voorkeur gebruik van de [HASP-Richtlijn](#).
- Geef aan dat u het eerste aanspreekpunt bent voor de patiënt, tenzij anders afgesproken met de hoofdbehandelaar/regievoerend arts.
- Zorg ervoor dat de dienstdoende huisartsen (onder andere de huisartsenpost) via het beschikbare dossier bekend kan zijn met de patiënt en vooral met de speciale kenmerken

en omstandigheden (zie *Aandachtspunten voor de huisarts, Specifieke aandachtspunten*).

- Behandel/begeleid/verwijs bij medische klachten of problemen zonder specifieke ziektegebonden risico's, tenzij anders afgesproken met de hoofdbehandelaar/regievoerend arts. Indien de relatie tussen de klachten en de aandoening onduidelijk is, neem contact op met hoofdbehandelaar/regievoerend arts.
- Zorg dat u kennis heeft van de effecten van de aandoening op andere klachten of behandelingen (zie hieronder bij *Aandachtspunten voor de huisarts, Specifieke aandachtspunten*). Overleg bij twijfel met de behandelend arts.
- Let op de extra ziektegebonden risico's en attendeer de patiënt daarop (zie hieronder bij *Aandachtspunten voor de huisarts, Specifieke aandachtspunten*).
- Verwijs door naar de juiste hulpverleners bij complicaties, bij voorkeur na afstemming met de hoofdbehandelaar/regievoerend arts.

Specifieke aandachtspunten

- **De Alpha-1-patiënt is geen standaard COPD-patiënt**
Patiënten met Alpha-1 hechten er waarde aan dat artsen hen zien als Alpha-1-patiënten en niet als standaard COPD-patiënten. De longklachten lijken op elkaar, maar Alpha-1 heeft een erfelijke oorzaak en geen rook-gerelateerde oorzaak zoals bij COPD vaak wel het geval is. Deze erfelijke component heeft de nodige impact, ook voor familieleden.
- **Hoger risico op co-morbiditeit** Alpha-1-patiënten met COPD-klachten hebben meer risico op:
 - *Hart- en vaatziekten, diabetes* Jaarlijkse controle op deze aandoeningen is aanbevolen conform de NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement.¹⁴
 - *Pneumonie* (zie hieronder bij *Tekenen van infectie*).
 - *Levercarcinoom* Alle patiënten met ZZ-type Alpha-1 hebben een verhoogd risico op hepatocellulair carcinoom (HCC). Bij deze patiënten vindt periodiek een echo-onderzoek van de lever plaats, toch is het belangrijk alert op signalen van leverfunctiestoornissen te blijven.¹
- **Tekenen van infectie** Wanneer de patiënt zich bij de huisarts of huisartsenpost meldt met tekenen van een mogelijk bacteriële longinfectie, moet de patiënt direct antibiotica krijgen (zie *Beleid, Beleid Longklachten, Behandeling, Medicamenteuze behandeling van luchtweginfecties*). Dit moet duidelijk in het dossier staan, zodat triagemedewerkers en artsen tijdens een dienst adequaat handelen.
- **Infectie ook zonder koorts** Bij een pneumonie is er vaak sprake van hoge koorts. De infecties kunnen ook gepaard gaan met lichte koorts of een subfebriele temperatuur, en verlopen dan vaak mild. Het ontbreken van koorts betekent dus niet dat er geen infectie is.

- **Zelfmanagement** Stimuleer zelfmanagement. Vanzelfsprekend is het belangrijk dat patiënten ook zelf invloed hebben op hun gezondheid. Onder andere door lichaamsbeweging en opvolgen van leefstijladviezen dragen zij bij aan het optimaliseren van hun gezondheidstoestand. Het is goed voor het welbevinden dat patiënten zelf de regie hebben.¹²
 - *Logboek* Patiënten kunnen (dagelijks) een logboek over hun longklachten bijhouden. Dit kan een duidelijk beeld scheppen en aanknopingspunten geven voor het beleid. Niet alle patiënten willen dit, bijvoorbeeld omdat ze niet altijd bezig willen zijn met hun klachten.
 - *Sputum verzamelen* Het is raadzaam dat de patiënt altijd een sputumpotje met laboratoriumformulier in huis heeft, om vóór de start van de antibioticakuur materiaal voor een sputumkweek te kunnen verzamelen.
 - *Thuisapotheek* Voor een deel van de patiënten is het een uitkomst om zelf de medicatie te kunnen en te mogen regelen. Afgesproken kan worden *prednison* en/of een antibioticumkuur in huis te hebben voor nood (zie *Beleid, Beleid bij longklachten, Behandeling, Noodafspraken*). Een ander deel van de patiënten heeft moeite de klachten in te schatten en heeft juist wel behoefte aan ondersteuning hierbij.
- **Inhalatie-instructie** Het is van belang dat de patiënt goed leert hoe de inhalatie-medicatie te gebruiken. De longverpleegkundige, de gespecialiseerde praktijkondersteuner of een bekwame apotheekmedewerker kan deze instructie geven. Het is nuttig de instructie periodiek te herhalen. Zie ook www.apotheek.nl, <http://inhalatorgebruik.nl/nl/home> of de website van het Longfonds voor een instructiefilmpje over inhaleren.
- **Koorts** Klontering van het eiwit in de lever treedt sneller op bij koorts. Bij koorts is daarom het advies om altijd koortsremmende middelen te gebruiken (*paracetamol* of NSAID's).¹
- **Griep** De 'gewone' seizoensgriep verloopt niet ernstiger bij een patiënt met Alpha-1. Wel kan makkelijker een bacteriële superinfectie optreden.
- **Vaccinaties** In afstemming met de patiënt schrijft de huisarts, de longarts, of de internist-hepatoloog de vaccinatie(s) voor. In veel gevallen krijgt de patiënt de vaccinatie in de huisartsenpraktijk. Toediening door de (long-)verpleegkundige van de polikliniek is ook een optie. Alpha-1-patiënten komen in aanmerking voor verschillende vaccinaties:
 - *Influenza* Zoals bij alle patiënten met een chronische pulmonale ziekte is het advies dat zij jaarlijks een vaccinatie tegen influenza krijgen.¹³
 - *Pneumococcon* Het advies is om elke 5 jaar tegen pneumococcon te vaccineren.¹
 - *Hepatitis A en B* Bovendien is het advies patiënten met Alpha-1 tegen hepatitis A en B te vaccineren.¹

- **Schimmelinfecties** Schimmelinfecties komen soms voor na veelvuldig antibioticagebruik. In tegenstelling tot andere longpatiënten is, vanwege de verhoogde kans op leverbeschadiging bij Alpha-1, voorzichtigheid geboden met het systemisch gebruik van fluconazol. Het advies is dit middel alleen door de longarts te laten voorschrijven, mits onder frequente bloedwaardecontrole van de leverenzymen ASAT en ALAT.¹⁹
- **Allergie voor antibiotica** Antibiotica-allergie kan door het frequente antibioticumgebruik gemakkelijker ontwikkelen.
- **Bijwerkingen prednison** Bij chronisch gebruik van prednison is het belangrijk te letten op bijwerkingen als maagklachten en osteoporose.
- **Vermoeidheid** Bij veel chronische aandoeningen speelt vermoeidheid een grote rol. Het is belangrijk om bij deze klacht in te gaan op de gedachten van de patiënt over vermoeidheid en hoe die gedachten de vermoeidheid eventueel in stand houden, bijvoorbeeld doordat de patiënt te veel of te weinig rust neemt. Het Longfonds heeft voor patiënten een brochure over dit onderwerp: 'Omgaan met energie'. Voor de informatiebrochures van het Longfonds, zie [Consultatie en Verwijzing](#), [Relevante websites](#).
- **Alcohol bij leverproblemen** Patiënten kunnen bij (risico op) leverschade beter geen of nauwelijks alcohol gebruiken.¹
- **Huidklachten** Een huidtrauma kan de huidklachten bij Alpha-1 luxeren.¹⁶
- **Psychosociale aspecten** De ziekte geeft:
 - Verlies van kwaliteit van leven door de impact op het dagelijks leven (sociale contacten, hobby's, werk).
 - Onbegrip bij anderen. Patiënten lopen regelmatig tegen onbegrip aan omdat het niet altijd zichtbaar is dat de patiënt last heeft van de ziekteverschijnselen. Dit kan frustrerend zijn.
 Patiënten hebben vanwege genoemde aspecten behoefte aan een luisterend oor.
 Wees alert op angst- en/of stemmingsklachten (zie de NHG-Standaard Angst en NHG-Standaard Depressie via [Consultatie en verwijzing](#)).
 In de huisartsenpraktijk kan de praktijkondersteuner GGZ/somatiek hulp bieden.
 Verwijs patiënten zo nodig door naar het maatschappelijk werk of andere hulpverleners, bij voorkeur met kennis op het gebied van longziekten.
- **Ondersteuning naasten** De ziekte heeft ook gevolgen voor de partner en andere naasten. De patiënt raakt door de ziekte steeds meer beperkt in lichamelijke activiteiten en steeds meer afhankelijk van zorg. Dit kan spanningen binnen (gezins-)relaties geven. Het kan zinvol zijn ook de behoefte aan ondersteuning bij naasten te peilen.
- **Lotgenotencontact** Lotgenotencontact is voor veel patiënten en naasten van belang. Verwijs hiervoor naar het Longfonds: er is een Longforum, er worden contactdagen speciaal voor Alpha-1-patiënten en naasten georganiseerd en op meer dan 50 plaatsen in Nederland kan men terecht bij een Longpunt (zie [Consultatie en Verwijzing](#)).
- **Dagelijks leven/Beroep** Alpha-1 heeft door onder andere de vermoeidheid een grote impact op het dagelijks leven (zie [Symptomen](#), [Psychosociale problemen](#)). Een deel van de patiënten raakt volledig arbeidsongeschikt. Sommigen doen dan vrijwilligerswerk. Een kleiner deel heeft een betaalde baan en is niet of gedeeltelijk arbeidsongeschikt. Het is verstandig dat werkende patiënten rekening houden met hun ziekte bij het uitvoeren van hun beroep door te letten op vermoeidheid en leefregels in acht te nemen. Het Longfonds heeft informatie en tips over gezond en prettig werken voor longpatiënten: de Werkwijzer COPD met een addendum voor mensen met een zeldzame longziekte (zie [Consultatie en Verwijzing](#), [Relevante websites](#)).
- **Hygiëne in de huisartsenpraktijk** In de huisartsenpraktijk zijn goede hygiënische maatregelen van belang, met name handen wassen vóór contact tussen de arts, praktijkmedewerkers en de patiënt. In een enquête van het Longfonds gaven patiënten aan dat zij een afspraak met hun huisarts of andere zorgverlener om geen handen te schudden een goede optie vinden. Het kan verstandig zijn, vooral in het griepseizoen, om de patiënt niet in een volle wachtruimte te laten zitten. Maak hierover ook een afspraak met de patiënt en bied zo mogelijk een andere wachtruimte aan. Zie ook de hygiëne-adviezen bij [Beleid](#), [Beleid longklachten](#), [Zelfmanagement](#), [Leefregels](#).
- **Vakantie** Tijdens vakantie is goede persoonlijke hygiëne een belangrijke manier om luchtweginfecties te voorkomen. Informatie over een aantal vakantiebestemmingen staat bijvoorbeeld op de website van het Landelijk Coördinatiecentrum Reizigersadviesing, www.lcr.nl. Het is verstandig als patiënten een (verre) reis naar het buitenland ruim van tevoren bespreken met hun specialist met het oog op bijvoorbeeld klimaat, luchtvochtigheid, en medische voorzieningen. Voor specifiek advies kunnen patiënten contact opnemen met een reizigersadviespoli van de GGD. Een patiënt die langer op reis gaat, moet voldoende medicatie en eventueel bij voorbaat een antibioticumkuur meenemen. Het is raadzaam dat de specialist hiervoor een brief meegeeft aan de patiënt.
- **Medisch paspoort** Geef patiënten met Alpha-1 het advies om medische informatie (een (Engelse) artsbrief of bij voorkeur een medisch paspoort) bij zich te dragen.
- **Palliatieve zorg** De huisarts speelt een belangrijke rol in de palliatieve fase, zie [Beleid](#), [Psychosociale aspecten](#), [Palliatieve zorg](#).

CONSULTATIE EN VERWIJZING

- **Diagnostiek, behandeling en begeleiding** Meestal stelt een longarts bij volwassenen de diagnose. Bij complexe problematiek verwijst de longarts naar één van de academische medische centra of (bij voorkeur) naar het expertisecentrum. De diagnostiek, behandeling en begeleiding van Alpha-1-patiënten met lever- en/of huidproblemen vindt ook in het expertisecentrum plaats. Een huisarts kan rechtstreeks naar deze centra verwijzen (zie *Beleid, Organisatie van zorg*). Anno 2018 is er één expertisecentrum in Nederland: het Leids Universitair Medisch Centrum. De meest actuele stand van zaken met de betrekking tot de door het ministerie van VWS erkende expertisecentra is te vinden op: www.zichtopzeldzaam.nl/expertisecentra.
- **Erfelijkheid** Voor erfelijkheidsonderzoek en/of preconceptie-adviezen kunnen patiënten en familieleden terecht in het expertisecentrum of in één van de klinische genetische centra.
- **Patiëntenvereniging** Patiënten kunnen bij het Longfonds terecht voor voorlichting en onderling contact. Wijs patiënten op deze mogelijkheid (zie ook hieronder ook *Consultatie en verwijzing, Relevante websites*).

Relevante websites

- Op de website van de patiëntenvereniging Longfonds zijn diverse filmpjes en brochures over Alpha-1 en over bijkomende aspecten van het hebben van een longziekte te vinden: www.longfonds.nl
- De volgende materialen zijn via de website aan te vragen:
 - [Mijn leven met Alpha-1: patiënten vertellen hun verhaal](#);
 - [Omgaan met energie: over het vinden van de balans in rust en activiteiten](#);
 - [Beweegtips](#);
 - [Zuurstof thuis: wat moet ik weten](#);
 - [Werkwijzer COPD: over gezond en prettig werken met een longziekte](#);
 - [Addendum werkwijzer: voor mensen met een zeldzame longziekte](#);
 - [Patiëntenversie Zorgstandaard COPD](#);
 - [Patiëntenversie Richtlijn Palliatieve zorg. Goede zorg voor mensen met ernstig COPD](#).

- De website van de patiëntenvereniging Stichting Alpha-1 Nederland: <http://www.alpha-1nederland.nl/>
- De website van de patiëntenvereniging Maag Lever Darm Stichting: <https://www.mlds.nl/chronische-ziekten/alfa-1-antitrypsine-tekort/>
- Op de website van AIR (Alpha a1 International Register) staat informatie over Alpha-1 en achtergrondinformatie over AIR. In Nederland is het expertisecentrum in het LUMC verantwoordelijk voor de dataverzameling in het register en de informatie op de website: <http://antitrypsindeficiency.org/nl/>
- Website van het hart-longcentrum van het LUMC voor patiënten: <https://hartlongcentrum.nl/behandelingen/alfa-1-antitrypsine-deficientie-aatd/>
- De website van Long Alliantie Nederland (LAN) met de Zorgstandaard COPD en patiënteninformatie over de Zorgstandaard COPD en inhalatorgebruik: www.longalliantie.nl
- Op de NHG-website Thuisarts.nl vinden patiënten informatie over COPD-klachten in het algemeen: www.thuisarts.nl/COPD

Achtergrondinformatie

- NHG-Standaarden:
 - COPD;
 - [Cardiovasculair Risicomanagement](#);
 - [Angst](#);
 - [Depressie](#);
- [NHG-dossier Influenzavaccinatie](#);
- [NHG-behandelrichtlijn Stoppen met roken](#).
- Nivel rapport. Leven met een longziekte in Nederland. Cijfers en trends over de zorg- en leefsituatie van mensen met een longziekte (2016): <https://www.nivel.nl/sites/default/files/bestanden/Leven-met-longziekte-Nederland.pdf>
- VSOP-website over zeldzame aandoeningen met korte beschrijvingen, relevante documentatie en adressen van patiëntenorganisaties en expertisecentra: www.zichtopzeldzaam.nl

Literatuurlijst

1. Fregonese L, Stolk J. Hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency and its clinical consequences. *Orphanet J Rare Dis.* 2008 Jun 19;3:16.
2. Chapman KR, Burdon JG, Piitulainen E, Sandhaus RA, Seersholm N, Stocks JM, Stoel BC, Huang L, Yao Z, Edelman JM, McElvaney NG; RAPID Trial Study Group. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe α 1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015 Jul 25;386(9991):360-8.
3. Edgar RG, Patel M, Bayliss S, Crossley D, Sapey E, Turner AM. Treatment of lung disease in alpha-1 antitrypsin deficiency: a systematic review. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* 2017;12:1295-1308.
4. Hiemstra PS, Stolk J. Van gen naar ziekte; α 1-antitrypsinedeficiëntie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147(16):758-60.
5. Hendriks SA. Generieke zorgthema Huisartsgeneeskundige zorg. 2014.
6. Kaplan A, Cosentino L. Alpha1-antitrypsin deficiency: forgotten etiology. *Can Fam Physician* 2010;56:19-24.
7. Piscaer I, Franssen FME, ten Hacken NHT, Wouters EFM en Janssen R. Twee zussen met longemfyseem (Casuïstiek). *Ned Tijdschr Geneesk*. 2016;160:D497.
8. Molloy K, Hersh CP, Morris VB, Carroll TP, O'Connor CA, Lasky-Su JA, Greene CM, O'Neill SJ, Silverman EK, McElvaney NG. Clarification of the risk of chronic obstructive pulmonary disease in α 1-antitrypsin deficiency PiMZ heterozygotes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 Feb 15;189(4):419-27.
9. Stolk J. Vergoeden of niet? Dure medicijnen anders beoordelen (Commentaar). *Ned Tijdschr Geneesk*. 2016;160:D1022.
10. Stolk J, Broekman W, Mauad T, Zwaginga JJ, Roelofs H, Fibbe WE, Oostendorp J, Bajema I, Versteegh MI, Taube C, Hiemstra PS. A phase I study for intravenous autologous mesenchymal stromal cell administration to patients with severe emphysema. *QJM.* 2016 May;109(5):331-6.
11. Vajda I. Visiedocument Concentratie en organisatie van zorg bij zeldzame aandoeningen. 2015. <https://vsop.nl/wat-doen-wij/werkterreinen/#item-10>.
12. Waverijn G, Spreeuwenberg P, Heijmans M. Leven met een longziekte in Nederland. Cijfers en trends over de zorg- en leefsituatie van mensen met een longziekte. 2016. <https://www.nivel.nl/sites/default/files/bestanden/Leven-met-longziekte-Nederland.pdf>.
13. NHG-Standaard COPD (Derde herziening). NHG-Werkgroep Astma bij volwassenen en COPD. *Huisarts Wet* 2015;58(4):198-211. <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-copd>.
14. NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement (Tweede herziening). *Huisarts Wet* 2012;55(1):14-28. <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/cardiovasculair-risicomanagement>.

Websites

15. <http://www.alpha-1nederland.nl/professionals/> (18-01-2018).
16. <http://www.huidziekten.nl/zakboek/dermatosen/ptxt/Panniculitis.htm> (18-01-2018).
17. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/alpha-1-antitrypsin-deficiency> (01-09-2017).
18. <https://www.fysionet-evidencebased.nl/index.php/richtlijnen/richtlijnen/copd/verantwoording-en-toelichting/behandeling-bewijsvoering-en-aanbevelingen/d225-positive-expiratory-pressure-pep> (18-01-2018).
19. https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/f/fluconazol__systemisch_ (18-01-2018).

Verantwoording

Deze brochure is tot stand gekomen door een samenwerkingsverband tussen het Longfonds, de Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP) en het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG). Deze brochure maakt deel uit van een reeks informatiebrochures voor de huisarts over zeldzame aandoeningen. Deze zijn te raadplegen via www.nhg.org, www.vsop.nl en www.zichtopzeldzaam.nl. Mocht u een gedrukte brochure willen bestellen, dan kunt u hierover contact opnemen met de betreffende patiëntenvereniging.

Longfonds

In Nederland zijn ruim een miljoen mensen met een chronische longziekte. Mensen met astma, COPD of een zeldzame chronische longziekte. Het Longfonds zet zich voor hen in, want longen zijn van levensbelang. Wij strijden voor gezonde longen en tegen chronische longziekten.

Het Longfonds komt op voor ieders longen, gezond of ziek. Voor mensen met een ongeneeslijke longziekte werken we mee aan betere zorg en een prettiger leven. Dat doen we samen met bijvoorbeeld artsen, verzekeraars en patiënten zelf. Door wetenschappelijk onderzoek willen wij dat er een manier wordt gevonden om ongeneeslijke longziekten te stoppen. En nog mooier zou zijn dat we ooit beschadigde longen zelfs kunnen herstellen. Het Longfonds wil gezonde lucht voor iedereen, binnen en buiten. Ook daar werken we aan met deskundigen en patiënten. Politieke lobby is onderdeel van ons werk.

Longfonds

Postadres: Postbus 627, 3800 AP AMERSFOORT
Bezoekadres: Stationsplein 127, 3818 LE AMERSFOORT
Telefoon: 033 434 12 12
E-mail: service@longfonds.nl
www.longfonds.nl

Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP)

Binnen de VSOP werken ruim 70 patiëntenorganisaties - voor aandoeningen met een zeldzaam, erfelijk of aangeboren karakter - samen aan betere zorg en preventie voor deze aandoeningen door onder andere stimulering van genetisch en biomedisch onderzoek en bezinning op erfelijkheidsvraagstukken.

VSOP

Koninginnelaan 23
3762 DA SOEST
Telefoon: 035 603 40 40
E-mail: vsop@vsop.nl
www.vsop.nl

Het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)

Het Nederlands Huisartsen Genootschap is de wetenschappelijke vereniging van huisartsen. Het NHG heeft als doel het bevorderen van een wetenschappelijk verantwoorde beroepsuitoefening door de huisarts. Door vertaling van wetenschap naar huisartsenpraktijk draagt het NHG bij aan professionalisering van de beroepsgroep. Kernactiviteiten van het NHG zijn het ontwikkelen van NHG-Standaarden en andere richtlijnen, scholing en het ontwikkelen van producten om de huisarts te ondersteunen in zijn praktijk, zoals patiëntenvoorlichting (www.thuisarts.nl).

Nederlands Huisartsen Genootschap

Postbus 3231
3502 GE UTRECHT
Telefoon: 030 282 35 00
E-mail: info@nhg.org
www.nhg.org

Redactie

Mevrouw drs. S.A. Hendriks, arts/auteur VSOP
Mevrouw drs. I. Roelofs, projectmedewerker VSOP
De heer dr. B. Holverda, senior projectleider Longfonds
Mevrouw L. Naber, projectmedewerker Zeldzame longziekten Longfonds
Mevrouw drs. N. Huijser van Reenen, medisch redacteur Afdeling Preventie & Patiëntenvoorlichting NHG
Mevrouw dr. H. Woutersen-Koch, arts/wetenschappelijk medewerker Afdelingen Richtlijnontwikkeling & Wetenschap en Implementatie NHG

Deze uitgave is tot stand gekomen met bijdragen en adviezen van:

De heer Dr. J. Stolk, longarts, Leids Universitair Medisch Centrum te Leiden.

Mevrouw M. Koopman van de werkgroep Alpha-1 van het Longfonds gaf commentaar vanuit het patiëntenperspectief.

Deze brochure is tot stand gekomen mede dankzij de financiële bijdrage van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport /Fonds PGO.

Soest, maart 2018

