

University of Groningen

## Twee zussen met longemfyseem

Piscaer, I; Franssen, F M E; Ten Hacken, N H T; Wouters, E F M; Janssen, R

*Published in:*  
 Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*  
 Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*  
 2016

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Piscaer, I., Franssen, F. M. E., Ten Hacken, N. H. T., Wouters, E. F. M., & Janssen, R. (2016). Twee zussen met longemfyseem. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 160, D497.  
<https://www.ntvg.nl/artikelen/twee-zussen-met-longemfyseem/icmje>

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

# Twee zussen met longemfyseem

Ilanthe Piscaer, Frits M.E. Franssen, Nick H.T. ten Hacken, Emiel F.M. Wouters en Rob Janssen

**+** GERELATEERD ARTIKEL Ned Tijdschr Geneesk. 2016;160:D1022

- ACHTERGROND**  $\alpha$ 1-antitrypsine is een antiprotease dat met name in de lever geproduceerd wordt. Het speelt een cruciale rol bij de bescherming van longparenchym tegen de destructieve effecten van proteasen. Mutaties in het  $\alpha$ 1-antitrypsinegen kunnen een  $\alpha$ 1-antitrypsinedeficiëntie veroorzaken. Individuen die homozygoot zijn voor het Z-genotype hebben ernstig verlaagde serum  $\alpha$ 1-antitrypsineconcentraties en ontwikkelen vaak op jonge leeftijd longemfyseem.
- CASUS** Een 38-jarige vrouw en haar 43-jarige zuster ontwikkelden beide op jonge leeftijd longemfyseem, wat kon worden toegeschreven aan een ernstige 'a1-antitrypsinedeficiëntie'. De enige behandeling daarvoor is suppletie met  $\alpha$ 1-antitrypsine, maar deze behandeling wordt in Nederland niet vergoed.
- CONCLUSIE**  $\alpha$ 1-antitrypsinedeficiëntie is een relatief zeldzame oorzaak van longemfyseem en kan worden gezien als een weesfenotype van COPD. Wij pleiten ervoor dat opname van  $\alpha$ 1-antitrypsinesuppletie in het basiszorgverzekeringspakket wordt heroverwogen op basis van de uitkomsten van een placebogecontroleerde gerandomiseerde studie, waarin een beschermend effect van deze behandeling op emfyseemprogressie met CT-longdensitometrie werd gezien.

**P**atiënten met een  $\alpha$ 1-antitrypsinedeficiëntie ontwikkelen vaak op jonge leeftijd longemfyseem. Wij beschrijven hier de ziektegeschiedenissen van 2 zussen met deze specifieke verschijningsvorm van chronisch obstructief longlijden (COPD), die slechts zelden voorkomt. Het onderliggende pathogenetische mechanisme is duidelijk en de behandeling bestaat uit suppletie met  $\alpha$ 1-antitrypsine. Deze therapie wordt echter niet vergoed vanuit de basiszorgverzekering. Met dit artikel pleiten wij voor precisiegeneeskunde om de onderliggende biochemische stoornis te corrigeren.

## ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

**Patiënt A**, een 38-jarige vrouw, werd door de huisarts naar de longarts verwezen voor nadere analyse van progressieve dyspneu. Toen ze 27 was, werd haar geforceerde expiratoire volume in 1 seconde (FEV<sub>1</sub>) gemeten, vanwege verdenking op astma. De FEV<sub>1</sub> was toen nog hoger dan voorspeld. Ze was recent gestopt met roken. Spirometrisch onderzoek liet nu een matige obstructie zien (tabel). Zowel een hoge-resolutie-computertomografie (HRCT)-scan als röntgenfoto van de thorax toonden overwegend emfysemateuze afwijkingen in de basale longvelden (figuur 1). De concentratie  $\alpha$ 1-antitrypsine in het serum was verlaagd, waarop wij vaststelden dat zij homozygoot was voor het  $\alpha$ 1-antitrypsine Z-genotype.

Radboud Universiteit, Nijmegen.

Mw. I. Piscaer, coassistent.

Maastricht UMC+, afd. Longziekten, Maastricht.

Dr. F.M.E. Franssen en prof.dr. E.F.M. Wouters, longartsen.

UMC Groningen, afd. Longziekten, Groningen.

Dr. N.H.T. ten Hacken, longarts.

Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, afd. Longziekten, Nijmegen.

Dr. R. Janssen, longarts.

Contactpersoon: dr. R. Janssen (rob.janssen@cwz.nl).

**TABEL** Bevindingen van het longfunctie-onderzoek bij 2 zussen met longemfyseem door  $\alpha$ 1-antitrypsinedeficiëntie

bepaling	patiënte A (41 jaar)			patiënte B (43 jaar)		
	waarde	% van voorspeld	interpretatie	waarde	% van voorspeld	interpretatie
spirometrie						
FEV <sub>1</sub> (liter)	1,16	38	ernstig verlaagd	1,79	55	matig verlaagd
FVC (liter)	2,83	80		4,46	118	
FEV <sub>1</sub> /FVC	0,41		obstructief	0,40		obstructief
lichaamsplethysmografie						
TLC (liter)	6,91	130		7,31	125	
RV (liter)	3,57	215		3,17	169	
RV/TLC	0,52		matige hyperinflatie	0,43		milde hyperinflatie
CO-diffusie						
TLCO (mmol/min/kPa)	3,94	44	ernstige diffusiestoornis	5,59	59	matige diffusiestoornis
TLCO/VA (mmol/min/kPa/liter)	1,00	59		0,89	54	
overig						
pakjaren gerookt	16			7		
leeftijd van stoppen	38			43		
MRC-score	3		*	3		*
exacerbatiefrequentie (laatste jaar)	9			3		
serum- $\alpha$ <sub>1</sub> -antitrypsine (gram/liter)	0,2		ernstig verlaagd	0,2		ernstig verlaagd

FEV<sub>1</sub> = geforceerde expiratoire volume in 1 seconde; FVC = geforceerde vitale capaciteit; TLC = totale longcapaciteit; RV = reservevolume; TLCO = diffusiecapaciteit; VA = alveolair volume; MRC = Medical Research Council.

\* Score van 3 op de dyspneuvragenlijst: 'Door mijn kortademigheid loop ik op vlak terrein langzamer dan andere mensen van mijn leeftijd, of moet ik stoppen om op adem te komen als ik mijn eigen tempo loop'.

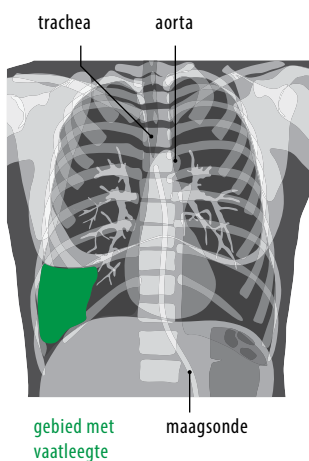
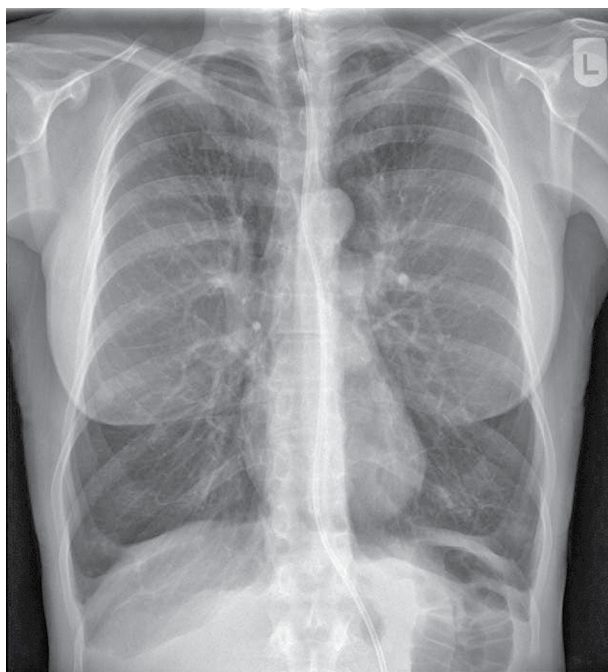
Patiënte kreeg leefstijladviezen en inhalatiemedicatie, maar  $\alpha$ 1-antitrypsinesuppletie was niet mogelijk omdat deze behandeling niet wordt vergoed. In de jaren na dit eerste polikliniekbezoek verergerde de dyspneu van patiënte steeds meer. De FEV<sub>1</sub> nam met ongeveer 300 ml per jaar af, wat een exceptioneel snelle daling is. Ze wordt enkele malen per jaar op de polikliniek longziekten gecontroleerd.

**Patiënt B**, de oudere zus van patiënt A (figuur 2), werd ruim twee jaar later op 43-jarige leeftijd verwezen naar de polikliniek longziekten van hetzelfde ziekenhuis. Zij had eveneens dyspneu en een verminderde inspanningstolerantie. Ze was recent gestopt met roken. Bij spirometrisch onderzoek werd een matige obstructie gevonden (zie tabel). Een HRCT-scan toonde vooral in de apicale longvelden emfyseem (figuur 3). Ook zij bleek homozygoot voor het Z-allel van het  $\alpha$ 1-antitrypsinegen. Wij maakten vervolgspraken om haar toestand te controleren.

## BESCHOUWING

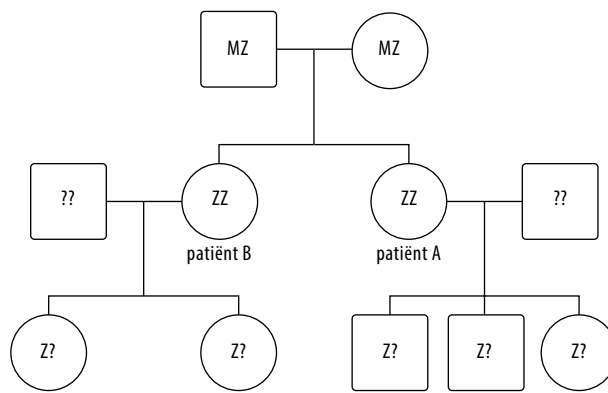
De antiprotease  $\alpha$ 1-antitrypsine speelt een cruciale rol bij de bescherming van longparenchym tegen de destructieve effecten van het enzym neutrofiel-elastase. Mutaties in het  $\alpha$ 1-antitrypsinegen kunnen een  $\alpha$ 1-antitrypsine-deficiëntie veroorzaken. Dergelijke verstoringen van de protease-antiprotease-balans kunnen leiden tot versnelde longweefseldestructie. Personen die homozygoot zijn voor het zogenoemde Z-genotype hebben verlaagde serum- $\alpha$ 1-antitrypsineconcentraties.<sup>1</sup> Individuen met dit ZZ-genotype kunnen longemfyseem ontwikkelen, maar dat gebeurt lang niet bij iedereen. Rokers met het ZZ-genotype krijgen vaak symptomen van emfyseem op 35 à 40-jarige leeftijd; niet-rokers tussen hun 50<sup>e</sup> en 60<sup>e</sup> levensjaar.

Om bij individuele patiënten tot precisiegeneeskunde te komen is het noodzakelijk om te bepalen van welke verschijningsvorm (fenotype) van COPD sprake is. Precisiegeneeskunde richt zich namelijk op het pathogenetische mechanisme dat bij die specifieke persoon verantwoor-



**FIGUUR 1** Röntgenfoto van de thorax van patiënt A met hyperinflatie en overwegend vaatleegte in de basale longvelden, wat wijst op emfysemateuze afwijkingen. De maagsonde is geplaatst voor een andere aandoening.

delijk is voor de ziekte; een gerichte interventie kan de ziekteprogressie dan remmen.<sup>2</sup> Een deficiëntie van  $\alpha_1$ -antitrypsine komt slechts voor 1-2% van de COPD-patiënten en kan dus worden beschouwd als een weesfenotype van COPD.<sup>1</sup> In Nederland hebben naar schatting 5.000-10.000 personen deze deficiëntie, maar bij slechts ongeveer 700 daarvan is de diagnose ook daadwerkelijk gesteld (bron:www.alpha-1.nl).



**FIGUUR 2** Familiestamboom van patiënt A en B, waarbij 'M' staat voor het niet-afwijkende (wildtype)  $\alpha_1$ -antitrypsine-allel en 'Z' voor het afwijkende (mutant) allel.

#### UITKOMSTMAAT

De enige behandeling die zich richt op de onderliggende pathobiologie van  $\alpha_1$ -antitrypsinedeficiëntie is  $\alpha_1$ -antitrypsinesuppletie.<sup>1</sup> Deze behandeling wordt in Nederland niet vergoed, omdat geen placebogecontroleerde gerandomiseerde studie een significant effect van deze behandeling aantoonde op de achteruitgang van de longfunctie.<sup>1</sup> Er kunnen echter vraagtekens worden gezet bij de keuze van de gebruikte longfunctieparameters om de effecten van  $\alpha_1$ -antitrypsinesuppletie te beoordelen.<sup>1</sup> Traditioneel wordt de afname van de FEV<sub>1</sub> gebruikt als primaire uitkomstmaat in klinische studies om het effect van een behandeling op de ziekteprogressie bij COPD te bepalen. De FEV<sub>1</sub>-afnamesnelheid lijkt echter bij patiënten met  $\alpha_1$ -antitrypsinedeficiëntie minder bruikbaar te zijn.<sup>1</sup> In een observatieve studie daalde de FEV<sub>1</sub> gemiddeld het snelst bij de COPD-patiënten met de lichtste vorm van  $\alpha_1$ -antitrypsinedeficiëntie (GOLD-klasse A), terwijl de mortaliteit meer dan 13 keer hoger was bij de zwaarste categorie (GOLD-klasse D).<sup>3</sup> CT-longdensitometrie is een betere voorspeller van mortaliteit bij  $\alpha_1$ -antitrypsinedeficiëntie dan de FEV<sub>1</sub>.<sup>4</sup> Patiënten met  $\alpha_1$ -antitrypsinedeficiëntie ontwikkelen vooral longemfyseem en de relatie tussen de FEV<sub>1</sub> en emfyseem is zwak.<sup>1</sup> De hoogte van de FEV<sub>1</sub> wordt bepaald door verschillende pathogenetische mechanismen. De CT-scan meet rechtstreeks longweefsel dichtheid en is daarmee een veel directere en specifiekere maat van emfyseem. Verandering in CT-longdensitometrie wordt tegenwoordig gezien als de geschiktste primaire uitkomstmaat in  $\alpha_1$ -antitrypsinesuppletiestudies.<sup>5</sup>

## LEERPUNTEN

- Patiënten met een  $\alpha$ 1-antitrypsinedeficiëntie, een relatief zeldzame genetische afwijking, ontwikkelen vaak op jonge leeftijd longemfyseem.
- In Nederland wordt  $\alpha$ 1-antitrypsinesuppletie niet vergoed, omdat geen effect op longfunctie-achteruitgang is aangetoond.
- De primaire uitkomstmaat in klinische studies naar het effect van behandelingen voor patiënten met COPD is meestal de afname van het geforceerde expiratoire volume in 1 seconde ( $FEV_1$ ) in een jaar.
- CT-longdensitometrie is beter geschikt om de effecten van  $\alpha$ 1-antitrypsinesuppletie te kwantificeren dan afname van de  $FEV_1$ .
- In recent dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek werd een beschermend effect van  $\alpha$ 1-antitrypsinesuppletie waargenomen op de progressie van emfyseem op CT-scans.
- Het is wenselijk dat zorgverzekeraars heroverwegen om  $\alpha$ 1-antitrypsinesuppletie op te nemen in het basiszorgverzekeringspakket.

## RAPID-STUDIE

In een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek, de RAPID-trial, werd na 24 maanden een beschermend effect van  $\alpha$ 1-antitrypsinesuppletie waargenomen op de progressie van het emfyseem. Deze was bepaald met CT-scans op het niveau van totale longcapaciteit (TLC; na maximale inademing). Op het niveau van functionele residuale capaciteit (FRC; tijdens rustademhaling) kon het beschermend effect niet worden aangetoond.<sup>6</sup> Het verschil in emfyseemprogressie op FRC-niveau was waarschijnlijk niet significant, doordat de meetfout van CT-longdensitometrie veel hoger is bij een laag longvolume (FRC) dan bij een hoog longvolume (TLC).<sup>6,7</sup> In de 'open-label'; verlengingsperiode van de RAPID-studie werd een verdere vertraging van de emfyseemprogressie waargenomen bij patiënten die de suppletie therapie hadden ontvangen. Bij patiënten uit de placebogroep vonden de onderzoekers een vergelijkbaar remmend effect van suppletie therapie op de snelheid van longweefselverval.<sup>6</sup> Verder waren de bereikte serumspiegels van  $\alpha$ 1-antitrypsine na suppletie therapie omgekeerd evenredig met de snelheid van het longweefselverval.<sup>6</sup> Een significant effect van suppletie op longfunctie-achteruitgang, kwaliteit van leven en mortaliteit werd echter niet gezien in de RAPID-studie.<sup>6</sup>

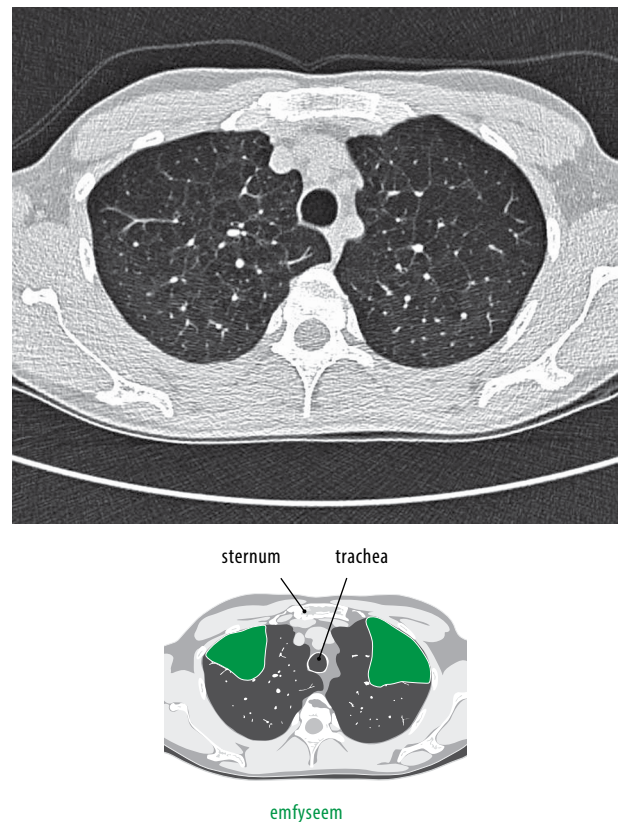
## CRITERIA VOOR SUPPLETIE

Ondanks de kritische kanttekeningen die bij de studie geplaatst dienen te worden, zijn wij van mening dat op

basis van de RAPID-trial suppletie therapie geïndiceerd is bij bepaalde deficiënte patiënten, als zij gestopt zijn met roken en als rekening wordt gehouden met factoren als leeftijd. Wij adviseren, conform een internationale richtlijn, met suppletie te starten bij deficiënte patiënten met longemfyseem en een  $FEV_1$  kleiner dan 65% van voorspeld.<sup>8</sup> Ook bij een hoge snelheid van emfyseemprogressie, gedefinieerd als een snelle afname van CT-longdensitometrie en longfunctieparameters, maar met een  $FEV_1$  die nog groter is dan 65% van voorspeld, zou suppletie therapie overwogen kunnen worden.<sup>8</sup> Bij onverminderd hoge snelheid van emfyseemprogressie onder suppletie therapie zou de behandeling moeten worden gestaakt. Exacte stopcriteria moeten nog worden gedefinieerd.

## BIOMARKER

Wat goed van pas zou komen is een biomarker die longweefselverval reflecteert, voordat uitgebreide en permanente schade is opgetreden. Misschien dat in de toekomst de bloed-biomarker desmosine als zodanig gebruikt kan



**FIGUUR 3** Hoge resolutie CT-scan van patiënt B laat in de apicale longgebieden uitgebreide emfysemateuze afwijkingen zien.

worden. Desmosine is een aminozuur dat alleen voorkomt in elastine. In de RAPID-trial leidde suppletie therapie tot een significante daling van de desmosine-concentratie.<sup>9</sup> Ook was er een verband tussen de desmosine-concentratie en de emfyseemprogressie op de CT-scan.<sup>9</sup> In een andere studie werd daarentegen geen relatie gevonden tussen desmosine enerzijds en de ernst of progressie van het emfyseem anderzijds. In deze studie participeerden echter met name COPD-patiënten zonder  $\alpha$ 1-antitrypsinedeficiëntie.<sup>10</sup>

Mogelijk is er in de toekomst een rol voor desmosine om  $\alpha$ 1-antitrypsinedeficiënte patiënten te monitoren. Daarbij zou een verhoogde concentratie het moment kunnen aangeven om te beginnen met suppletie therapie; inadequate suppressie van de desmosine-concentratie is een aanleiding om daar weer mee te stoppen. Aanvullende validatiestudies zijn echter noodzakelijk voordat deze behandelstrategie op geleide van de desmosine-concentratie in de klinische praktijk kan worden toegepast.

De European Medicines Agency heeft op basis van de RAPID-trial positief geoordeeld over  $\alpha$ 1-antitrypsine-

suppletie. Het Zorginstituut Nederland heeft tot op heden geen positief advies afgegeven. De jaarlijkse kosten van deze behandeling bedragen ongeveer € 60.000 per patiënt exclusief de kosten van toediening.

## CONCLUSIE

Personen met  $\alpha$ 1-antitrypsinedeficiëntie ontwikkelen vaak op jonge leeftijd longemfyseem. Wij pleiten ervoor dat opname van suppletie therapie in het basiszorgverzekeringspakket wordt heroverwogen.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: ICMJE-formulieren zijn online beschikbaar bij dit artikel.

Aanvaard op 24 augustus 2016

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2016;160:D497

 **KIJK OOK OP [WWW.NTVG.NL/D497](http://WWW.NTVG.NL/D497)**

## LITERATUUR

- 1 Crystal RG. Augmentation treatment for  $\alpha$ 1 antitrypsin deficiency. *Lancet*. 2015;386:318-20.
- 2 Jameson JL, Longo DL. Precision medicine—personalized, problematic, and promising. *N Engl J Med*. 2015;372:2229-34.
- 3 Pillai AP, Turner AM, Stockley RA. Relationship of the 2011 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease strategy to clinically relevant outcomes in individuals with  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11:859-64.
- 4 Dawkins PA, Dowson LJ, Guest PJ, Stockley RA. Predictors of mortality in alpha1-antitrypsin deficiency. *Thorax*. 2003;58:1020-6.
- 5 Stockley RA, Miravittles M, Vogelmeier C; Alpha One International Registry (A.I.R.). Augmentation therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency: towards a personalised approach. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:149.
- 6 Chapman KR, Burdon JG, Piitulainen E, et al; RAPID Trial Study Group. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe  $\alpha$ 1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;386:360-8.
- 7 Parr DG, Dirksen A, Piitulainen E, Deng C, Wencker M, Stockley RA. Exploring the optimum approach to the use of CT densitometry in a randomised placebo-controlled study of augmentation therapy in alpha 1-antitrypsin deficiency. *Respir Res*. 2009;10:75.
- 8 Sandhaus RA, Turino G, Brantly ML, et al. The Diagnosis and Management of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in the Adult. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2016;3:668-82.
- 9 Ma S, Turino GM, Lin YY, et al. Effect of a1-pi augmentation therapy on biomarkers of elastin degradation: analysis of samples from the rapid trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191:A3638.
- 10 Rabinovich RA, Miller BE, Wrobel K, et al; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Circulating desmosine levels do not predict emphysema progression but are associated with cardiovascular risk and mortality in COPD. *Eur Respir J*. 2016;47:1365-73.