

Informatie voor de huisarts over

Common variable immunodeficiency (CVID)



VSOP



Algemene aandachtspunten bij de begeleiding van patiënten met zeldzame ziekten

Afhankelijk van het ziektebeeld kunnen bepaalde aandachtspunten in het overzicht *niet of minder* van toepassing zijn. Verschillende van de hieronder genoemde aandachtspunten zijn vanzelfsprekend, maar voor de volledigheid opgenomen. Het overzicht is voortgekomen uit meningsvormend onderzoek naar de taakopvatting van huisartsen op het gebied van neuromusculaire ziekten* en geschikt gemaakt voor zeldzame ziekten* in het algemeen.

Na het stellen van de diagnose

- De patiënt op korte termijn actief benaderen zodra de specialistische diagnose bekend is.
- Zo nodig navragen hoe de aanpak van de huisarts in de fase voorafgaand aan de diagnosestelling door de patiënt en/of de ouders is ervaren; nagaan of iets in die aanpak of de opstelling van de huisarts de arts-patiëntrelatie negatief beïnvloed heeft.
- Toetsen in hoeverre de patiënt en naasten de diagnose verwerkt en geaccepteerd hebben.
- Navragen welke afspraken met de patiënt en/of de ouders gemaakt zijn over een taakverdeling tussen de behandelaars en over de zorgcoördinatie.
- Bespreken met de patiënt en/of de ouders wat van de huisarts verwacht kan worden aan behandeling en begeleiding.

Gedurende de ziekte

- Afspreken met betrokken behandelaars wie hoofdbehandelaar is en het beloop van de ziekte bewaakt.
- Beleid afspreken en blijven afstemmen met hoofdbehandelaar (en overige specialisten).
- Eerste aanspreekpunt zijn voor de patiënt, tenzij anders afgesproken met hoofdbehandelaar.
- Zelf behandelen/begeleiden/verwijzen bij medische klachten of problemen zonder specifieke ziektegebonden risico's, tenzij anders afgesproken met hoofdbehandelaar.
- Kennis hebben van de effecten van de ziekte op gewone aandoeningen zoals longontsteking, blaasontsteking, griep(vaccinatie).
- Bewust zijn van extra ziektegebonden risico's en de patiënt en de betrokkenen daarop attenderen.
- Doorverwijzen naar de juiste hulpverleners bij complicaties.
- Alert zijn op fysieke of emotionele uitputting van de naaste omgeving bij (zwaarder wordende) mantelzorgtaken.
- Signaleren van en anticiperen op niet-medische vragen en problemen ten gevolge van diagnose en ziekte.
- Ondersteunen bij praktische en psychosociale hulpvragen (aanpassingen, voorzieningen).
- Zorgen dat de dienstdoende huisartsen (o.a. de huisartsenpost) bekend zijn met de patiënt en met de speciale kenmerken en omstandigheden die de ziekte met zich meebrengt.
- Anticiperen op vragen rondom het levenseinde.

Rondom het levenseinde

- Bewust zijn van en de patiënt en de betrokkenen attenderen op extra ziektegebonden risico's in deze fase.
- Wensen rond levenseinde tijdig bespreken en alert zijn op mogelijke (latere) veranderingen hierin.
- Zorgen dat de dienstdoende huisartsen (o.a. de huisartsenpost) bekend zijn met de patiënt en met de speciale kenmerken en omstandigheden die de ziekte in deze fase met zich meebrengt.
- Beleid afspreken voor crisissituaties.
- Zo nodig inschakelen van thuiszorg.
- Anticiperen op een eventuele opname in een ziekenhuis, verpleeghuis of hospice, mochten de omstandigheden in de overlijdensfase dit noodzakelijk maken.
- Verlenen van palliatieve zorg/stervensbegeleiding.
- Verlenen van nazorg aan nabestaanden.

* Rapport 'Spierziekten als zeldzame ziekten in de huisartsenpraktijk' 2006 E.C. Eijssens.

* Generiek zorgthema Huisartsgeneeskundige zorg 2012 S.A. Hendriks.

Common variable immunodeficiency (CVID)

Common variable immunodeficiency (CVID), vroeger ook wel bekend als late-onset hypogammaglobulinemie, is een verzamelnaam voor een reeks van zeer heterogene immunostörungen. Ze worden allemaal gekenmerkt door een sterk verlaagde hoeveelheid antistoffen in het bloed en het onvermogen om adequate specifieke antilichaamresponsen te maken. Hierdoor ontstaat een verhoogde gevoeligheid voor infecties, waarbij herhaalde of chronische luchtweginfecties op de voorgrond staan.

Een patiënt presenteert zich vaak primair met herhaaldelijk optredende infecties van de bovenste en onderste luchtwegen door gekapselde extracellulaire bacteriën (bijvoorbeeld *Haemophilus influenzae* en *Streptococcus pneumoniae*). Herhaalde pneumonieën kunnen leiden tot irreversibele schade, zoals bronchiëctasieën.

Daarnaast kunnen interstitiële longafwijkingen ontstaan, gastro-intestinale klachten (chronische diarree, buikpijn, misselijkheid en malabsorptie), auto-immuunaandoeningen (zoals auto-immuun hemolytische anemie of idiopathische trombocytopenie) en hematologische maligniteiten (zoals lymfomen), passend bij disregulatie van het immuunsysteem. Opportunistische infecties zijn zeldzaam bij CVID.

De behandeling bestaat uit enerzijds het adequaat behandelen van infecties en anderzijds uit het voorkomen hiervan. Elke infectie dient snel en krachtig behandeld te worden, wat in de praktijk een ruim antibioticabeleid betekent. Intraveneuze of subcutane suppletie van immunoglobulinen reduceert het aantal ernstige en invasieve infecties en voorkomt longschade zoveel mogelijk.

ENKELE FEITEN

Vóórkomen

- **Prevalentie** De prevalentie is 1:25.000-50.000 (in West-Europa). Het is de meest voorkomende immunodeficiëntie. CVID-patiënten vormen 14-20% van alle patiënten met afweerstoornissen. Dit betekent dat een huisarts met een gemiddelde normpraktijk die dertig jaar werkt, waarschijnlijk ten hoogste één patiënt ziet met CVID in zijn praktijk.
- **Leeftijd** CVID wordt bij 25% van de patiënten gediagnosticeerd op de kindertijd. Vaker leidt de ziekte pas tot problemen in de tienerjaren of bij jongvolwassenen.
- **Geslachtsverdeling** CVID komt even vaak bij mannen als bij vrouwen voor.

Erfelijkheid en etiologie

- **Erfelijkheid** Bij de meeste patiënten met CVID kan er geen (duidelijke) erfelijke oorzaak aangewezen worden. Er zijn een aantal loci gevonden die corresponderen met immunologische defecten (6p, 4q, 4p, 12p, 14q en 16q). Het is waarschijnlijk dat er fouten in verschillende genen zitten bij veel patiënten met CVID. Bij 10-20% van de patiënten komt CVID familiair voor, dat wil zeggen bij meerdere familieleden. Hierbij kan er sprake zijn van een multifactoriële overervingswijze, waarbij (niet nader geïdentificeerde) erfelijke

factoren een rol spelen. Als de ziekte in meerdere generaties voorkomt kan er sprake zijn van een autosomaal dominant overervingspatroon. Zelden is er sprake van een autosomaal recessief overervingspatroon. Er is een aantal genen dat op indicatie onderzocht kan worden bij CVID.

- **Etiologie** De precieze oorzaak is onduidelijk. Functionele defecten op het niveau van B-cellen, T-cellen en antigeenpresenterende cellen zijn in wisselende mate gevonden. Het is aannemelijk dat de verstoorde B-cel functie het meest op de voorgrond staat bij een groot deel van de patiënten. De humorale (antistof) en cellulaire immuniteit (T-cellen, antigeenpresenterende cellen) met bijkomende immunologische deficiënties zijn variabel. Zoals de naam al suggereert is CVID een verzamelnaam voor een genetisch, immunologisch en klinisch *zeer heterogene* groep.

Diagnose

De huisarts verwijst een patiënt meestal naar de internist of kinderarts indien er sprake is van recidiverende infecties waarbij antibiotica weinig of maar tijdelijk effect hebben gehad. Een tijdige diagnose kan lastig zijn omdat de infecties behoren tot de 'normale' infecties, ze komen alleen vaker en langduriger voor.

- **Diagnostische criteria** De diagnose CVID wordt gesteld op basis van onderstaande criteria:
 1. verlaging van de antistoffen:
 - a. 'probable' als zowel IgG verlaagd is en als minimaal een van de antistoffen IgA en/of IgM verlaagd zijn *of*
 - b. 'possible' als minimaal een van de antistoffen IgG, IgA en/of IgM verlaagd zijn *en*
 2. een patiënt ouder is dan vier jaar *en*
 3. afwezigheid van een adequate antistofrespons na vaccinatie *en*
 4. afwezigheid van een andere bekende primaire of secundaire immunodeficiëntie en afwezigheid van eiwitverlies via darm of nieren.
- **Bloedonderzoek** Het aantal B-cellen is doorgaans normaal, maar soms verlaagd. Het aantal T-cellen is meestal normaal. Bij sommige patiënten kan het aantal CD4+ T-cellen verlaagd zijn of het aantal CD8+ T-cellen verhoogd. De serumconcentratie van IgM is bij de helft van de patiënten normaal. De laboratoriumuitslagen lijken niet sterk gerelateerd te zijn aan de ernst van de symptomen.
- **Beeldvormende diagnostiek** Bij patiënten met CVID kunnen de volgende afwijkingen worden gevonden: een lymfadenopathie of een hepatosplenomegalie en daarnaast bronchiëctasieën of een interstitieel longbeeld.
- **Longfunctietesten** laten regelmatig een restrictieve beperking zien, maar ook obstructieve afwijkingen.

Beloop

- **Beloop** CVID heeft een progressief beloop. In de loop van de tijd ontwikkelt zich een progressieve IgA-deficiëntie en IgG-subklassedeficiëntie. De infectieuze problemen blijken vaak eerder aanwezig te zijn dan de laboratoriumafwijkingen. Door op tijd en goed te behandelen wordt schade door infecties voorkomen, met name longschade. Dit leidt tot veel betere vooruitzichten voor de patiënten.
- **Prognose** In het verleden was de primaire determinant voor de prognose het aantal en de ernst van (onderste) luchtweginfecties, met een sterftecijfer van ongeveer 25% bij tien jaar

follow-up. Door de recent verbeterde diagnostiek, tijdige diagnose en tijdige behandeling met immunoglobuline-suppletie is de morbiditeit en mortaliteit sterk afgenomen. Door de langere overleving ontwikkelen waarschijnlijk wel meer patiënten complicaties, zoals auto-immuunziekten en maligniteiten. De prognose voor de patiënt hangt vooral af van de verschillende complicaties (zie klinische fenotypen zoals beschreven onder *Varianten*).

Varianten

- **Variatie binnen CVID** Er zijn verschillende categorieën binnen de heterogene groep van CVID-patiënten te maken. De veel gebruikte klinische subclassificatie van Chapel et al. staat hieronder beschreven. Een groot deel van de patiënten uit de studie van Chapel et al. (2008) had slechts één fenotype, namelijk de humorale immunodeficiëntie zonder complicaties (zie hieronder).

- Klinische fenotypen:

Humorale immunodeficiënties plus één van onderstaande:

- *Geen complicaties.*
 - *Auto-immuunziekten.*
 - *Nodulaire regeneratieve hyperplasie (NRH) van de lever.* Dit is een ernstige en potentieel dodelijke aandoening.
 - *Polyclonale lymfocyttaire infiltratie ofwel granuloma-teuze ziekte* (aanwezigheid van granulomen).
 - *Enteropathie* ofwel inflammatie van de darm.
 - *Lymfoïde maligniteiten* en andere maligniteiten.
- **Differentiaal diagnose** Het is op jonge leeftijd, vooral onder de vier jaar, moeilijk om een onderscheid te maken tussen tijdelijke hypogammaglobulinemie door vertraagde rijping en op CVID gelijkende aandoeningen. Deze aandoeningen kunnen zich later tot CVID ontwikkelen of zich beperken tot een milder fenotype zoals specifieke antibody disease (SAD), selectieve IgA-deficiëntie, geïsoleerde IgG-subklassedeficiëntie, danwel ernstiger beelden als gecombineerde immunodeficiëntie (CID) of X-gebonden agammaglobulinemie (XLA).

SYMPTOMEN

- **Herhaalde infecties** van met name de luchtwegen met vaak een chronisch beloop zijn het belangrijkste kenmerk van de ziekte. Patiënten hoeven geen koorts te hebben en de infectieuze symptomen zijn vaak chronisch en minder uitgesproken.
 - **bovenste en onderste luchtweginfecties** door Streptococcus pneumoniae, Hemophilus influenzae en soms mycoplasma;
 - **infecties van de darmen** door Salmonella, Campylobacter of Giardia Lamblia;
 - **urine­weginfecties** door chlamydia (m.n. bij volwassenen);
 - **meningitis of andere systemische bacteriële infecties**;
 - **infecties van ogen of huid** (minder vaak voorkomend).
- **Longafwijkingen** komen veelvuldig voor bij CVID. Ze leiden tot een aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit.
 - De structurele *luchtwegveranderingen* zijn het gevolg van cumulatieve luchtweginfecties. Hierdoor ontstaan vaak **bronchiëctasieën**. Een deel van de patiënten ontwikkelt een chronische infectie met *Pseudomonas* (bacterie) of *Aspergillus* (schimmel).
 - *interstitiële/parenchymateuze* longafwijkingen gaan dikwijls samen met een bredere verstoring van de T-cel immuunregulatie.
- **Gastro-intestinale symptomen** zoals chronische diarree, malabsorptie en een opgeblazen gevoel komen frequent voor. Bij veertig procent van de CVID-patiënten met *dyspeptische* klachten wordt een Helicobacter pylori gevonden. Na eradicatie treedt dikwijls herkolonisatie op.
- **Enteropathieën** Een chronische ontsteking van de darm ontstaat mogelijk door een verstoring van de balans tussen darmimmunititeit en de darmbacteriën. Deze moeilijk behandelbare complicatie zorgt voor een hoge morbiditeit en mortaliteit.
- **Auto-immuunaandoeningen** komen bij een deel van de patiënten voor. Auto-immuun trombocytopenie en auto-immuun hemolytische anemie zijn de meest voorkomende.
- **Granulomateuze ziekte en polyclonale lymfoïde hyperplasie** komen regelmatig voor bij CVID en worden geassocieerd met lymfoïde maligniteiten. De granulomen lijken op die bij sarcoïdose en komen voor in longen, lymfklieren en milt, maar bijvoorbeeld ook in de darm.
- **Maligniteiten** komen vaker voor bij CVID. Maagkanker en non-Hodgkin lymfomen komen tot tien keer vaker voor dan in de gezonde bevolking.
- **Vergrote lymfklieren** komen voor bij een deel van de patiënten.
- De **grote gewrichten** zijn frequent ontstoken bij CVID. De ontsteking is meestal niet-infectieus. De ontstekingen nemen dikwijls af bij adequate toediening van immunoglobulinen en de behandeling van infecties.
- **Gehooverlies** kan voorkomen door de herhaalde en chronische oorontstekingen.
- **Anemie** kan ontstaan door ijzeregebrek en/of tekort aan vitamine B12 en komt vaak voor bij CVID. Denk hiernaast ook aan auto-immuun hemolytische anemie als oorzaak.
- **Vermoeidheid** komt vaak voor bij CVID en blijft dikwijls sterk op de voorgrond staan, zelfs bij een optimale behandeling. De ontregelde staat van het immuunsysteem, de vele infecties en de opgelopen schade kosten het lichaam veel energie.
- **Psychosociale aspecten** Ondanks dat de behandeling in de afgelopen decennia flink verbeterd is, blijft de morbiditeit van CVID hoog. Dit kan consequenties hebben voor alle aspecten van het dagelijkse bestaan, zoals school, werk, relaties en gezinsleven.

Het beleid voor CVID-patiënten valt grofweg in te delen in beleid voor volwassen en niet-volwassen patiënten. De specialist voor volwassenen (internist-immunoloog) ziet de patiënt vaak maar 1x per jaar. Als het in de tussentijd niet goed gaat, verwijst de huisarts opnieuw naar de specialist. Kinderen en hun ouders bezoeken eerder hun kinderarts bij problemen / infecties. Bij kinderen met CVID die immunoglobulinen krijgen, heeft de huisarts doorgaans een beperkte rol. De kinderarts-immunoloog levert de zorg dan meestal, al dan niet in samenwerking met een algemeen kinderarts in de buurt, afhankelijk van de woonplaats van het kind.

- **Controle** De kinderarts-immunoloog of internist-immunoloog heeft de patiënt onder regelmatige controle (zo'n 2 tot 4 keer per jaar, resp. 1 keer per jaar) om het effect van de behandeling te analyseren, om complicaties van de ziekte vroeg op te sporen en om acute infecties te behandelen.

Voor **infectiepreventie** zijn leefregels belangrijk:

- *Persoonlijke hygiëne.* Zoals regelmatig handen wassen en het gebruik van eigen handdoeken.
- *Beperkte blootstelling aan ziekteverwekkers.* Op plaatsen waar veel mensen samenkomen en waar weinig ventilatie is, bevat de omgevingslucht een hoog aantal micro-organismen. Transmissie treedt in die omstandigheden gemakkelijker op.
- *Tandartsbezoek.* Twee keer per jaar naar de tandarts is van belang voor een goede mondgezondheid.
- *Voedselhygiëne.* Zoals het wassen van groente en fruit met schoon (flessen-)water en het vermijden van contact met rauwe kip en rauwe eieren.
- *Vakantie.* Tijdens vakantie zijn zorgvuldige voedselhygiëne en goede persoonlijke hygiëne de belangrijkste manieren om infecties te voorkomen. Het is verstandig als patiënten een reis naar het buitenland ruim van tevoren bespreken met hun specialist. Informatie over infectierisico en medische voorzieningen op vakantiebestemmingen kunnen patiënten vinden op bijvoorbeeld www.lcr.nl. Voor specifiek advies kunnen zij contact opnemen met een reizigersadviespoli van de GGD. Een patiënt die langer op reis gaat moet immunoglobulinen en medicatie meenemen. Het is raadzaam dat de specialist hiervoor een brief meegeeft aan de patiënt.
- *Roken en passiefroken vermijden.*
- **Behandeling met immunoglobulinen** In principe krijgt de patiënt zo snel mogelijk immunoglobulinen wanneer er sprake blijkt van een CVID. Bij aandoeningen waarvan het (nog) niet duidelijk is of het gaat om CVID (zie Differentiaal diagnose onder *Enkele feiten*), is het altijd een moeilijke afweging wanneer te starten.

De behandeling met immunoglobulinen kan:

- eens per drie à vier weken poliklinisch per infuus;
- eens per drie à vier weken thuis per infuus;
- eens per week thuis subcutaan.

Voor de laatste twee opties kan een (kinder-) thuiszorgorganisatie worden ingeschakeld. De behandeling start poliklinisch om het effect en eventuele bijwerkingen van de immunoglobulinen goed te kunnen beoordelen (bijvoorbeeld door de aanwezigheid van antistoffen bij de patiënt).

De hoeveelheid immunoglobulinen die een patiënt krijgt, is sterk individueel bepaald. Meestal wordt bij volwassenen gestart met 0,3g/kg/gift en bij kinderen met 0,4g/kg/gift en wordt opgehoogd bij veel infecties. Het aantal infecties is leidend in de aanpassing hiervan. De toediening van immunoglobulinen voorkomt niet de complicaties die de ziekte met zich meebrengt, zoals bijkomende auto-immuunaandoeningen en enteropathieën.

- **Behandeling van infecties** Elke infectie dient snel en krachtig behandeld te worden om schade op lange termijn zo veel mogelijk te voorkomen. Indien mogelijk, wordt microbiologisch onderzoek verricht (kweek). Dit mag echter nooit tot vertraging van de behandeling leiden. Behandeling van kinderen dient plaats te vinden in overleg met of door de behandelende specialist. De huisarts behandelt in principe de volwassen patiënten met een ongecompliceerde infectie. Bijstellen van de antibiotische behandeling gebeurt op basis van het antibiotisch profiel (zie de tabel in *Bijlage 1*). Wanneer **behandeling onvoldoende effect** heeft, dienen de volgende zaken overwogen te worden:
 - onjuist gebruik of onjuiste dosering van antibiotica;
 - antibiotica-resistentie;
 - ongebruikelijk micro-organisme ;
 - complicaties zoals empyeem of abcesvorming.
- **Antibiotische profylaxe** dient bij een aantal patiënten plaats te vinden, zoals bij patiënten met bronchiëctasieën (zie hieronder), patiënten zonder milt, recidiverende (drie of meer infecties per jaar) of ernstige infecties.
- **Antibiotische profylaxe bij bronchiëctasieën** gebeurt met macroliden (azitromycine of erythromycine). Het aantal pneumonieën neemt hierdoor af en de longfunctie blijft langer goed. Nadelen zijn de toenemende resistentie en mogelijke bijwerkingen (zoals leverfunctie- en gehoorstoornissen).
- Bij **pseudomonas** dient zo snel mogelijk eradication plaats te vinden. De kinderarts of internist zal deze medicatie instellen en eventueel bijstellen na bekend worden van het antibiotisch profiel van de bacterie. Zie *Bijlage 1* voor de gebruikelijke doseringen.

- De **enteropathieën** worden door de specialist behandeld met immunomodulantia.
- **Granulomen** worden vaak behandeld met hydroxy-chloroquine aangevuld met (inhalatie-) corticosteroïden.
- **Auto-immuunaandoeningen** worden conform de huidige richtlijnen behandeld met immuunsuppressiva. Deze worden dikwijls goed verdragen, mogelijk door de beschermende werking van immunoglobulinen en profylactische toediening van antibiotica.
- **Ondervoeding** kan ontstaan door de verhoogde activiteit van het lichaam om infecties te bestrijden en door de darmproblemen waarbij een malabsorptiesyndroom kan bestaan. Hierbij ontstaan ook tekorten aan (micro-)nutriënten zoals ijzer en vitamines. De kinderarts zal laagdrempelig doorverwijzen naar een diëtist met kennis op dit gebied. De huisarts kan de (volwassen) patiënt uiteraard ook doorverwijzen.

ERFELIJKHEIDSVOORLICHTING EN ZWANGERSCHAP

- **Klinisch geneticus** In verband met de klinische en genetische variabiliteit is het raadzaam om patiënten met vragen door te verwijzen naar hun eigen immunoloog die samenwerkt met de klinisch geneticus. Deze kan familieonderzoek doen en eventueel genetische diagnostiek om op basis hiervan een antwoord te geven op overerving en een eventueel herhalingsrisico bij een volgend kind.
- **Zwangerschap** CVID tijdens de zwangerschap heeft belangrijke implicaties. IgG-transport door de placenta vindt plaats tijdens het derde trimester voor de bescherming van het kind tijdens de eerste levensmaanden. De kinderen van patiëntes met CVID lopen een groter risico op infectie door een gebrek hieraan, wanneer de doses immunoglobulinen van de moeder niet juist worden aangepast. Voor preconceptief advies en begeleiding tijdens de zwangerschap is het het beste te verwijzen naar een gynaecoloog in een universitair medisch centrum, ook in verband met het medicatiegebruik en de eventuele gevolgen van de aandoening, zoals een beperkte longfunctie. Na de bevalling dient de pasgeborene te worden gecontroleerd door de kinderarts.

AANDACHTSPUNTEN VOOR DE HUISARTS

- **Tekenen van infectie** Wanneer de patiënt zich meldt met tekenen van een mogelijk bacteriële infectie, moet direct worden gestart met antibiotica (zie *Beleid*). Let op dat de tekenen van infectie minder uitgesproken kunnen zijn. Verricht zo mogelijk microbiologisch onderzoek (kweek).

De huisarts behandelt in principe de volwassen patiënt met een ongecompliceerde infectie. Zie voor de geadviseerde doseringen de tabel in *Bijlage 1*. Wanneer de antibiotica onvoldoende aanslaan of indien er complicaties optreden, overlegt de huisarts met de internist-immunoloog.

- **Griep** De 'gewone' seizoensgriep door de verschillende griepvirussen verloopt niet ernstiger bij een CVID-patiënt. Wel is hij vatbaarder voor een bacteriële superinfectie. Neuramidaseremmers (oseltamivir) kunnen de ziekte-duur van de griep verkorten en de kans op complicaties verminderen, indien gestart binnen 2 dagen na de eerste symptomen. Neuramidaseremmers kunnen ook preventief worden gestart bij een brede verspreiding van influenza. Zie de tabel in *Bijlage 1* voor de doseringen.
- **Griep prik** wordt ondanks de suboptimale respons toch geadviseerd. Het is aanbevolen om alle gezinsleden te vaccineren om de kans te verkleinen dat andere gezinsleden griep krijgen en zo de patiënt aansteken.
- **Schimmelinfecties** komen soms voor na antibiotica-gebruik. Het kan zinvol zijn om tegelijk met de antibiotica preventief fluconazol 150 mg 1 per dag gedurende 1 tot 3 dagen voor te schrijven.
- **Foliumzuur** wordt gesuppleerd bij langdurig gebruik (i.e. maanden tot jaren) van profylaxe met cotrimoxazol. De dosering hiervoor is 5 mg 1 maal per dag foliumzuur of folinezuur 15 mg 1 maal per week.
- **Allergie voor antibiotica** kan zich door het frequente antibioticumgebruik wat gemakkelijker ontwikkelen.
- **Helicobacter Pylori infecties** dienen goed te worden behandeld, ook in verband met de associatie met maagkanker.
- **Ondergewicht** kan optreden door de darmproblemen, waaronder de malabsorptie en soms ook door het vele ziek zijn. Verwijs de patiënt - al dan niet in overleg met de specialist - laagdrempelig door naar de diëtist.
- **Maagzuur** is belangrijk voor de afweer: wees voorzichtig met het voorschrijven van maagzuurremmers.
- **Vermoeidheid** speelt bij veel chronische aandoeningen een rol. Soms is de lichamelijke oorzaak duidelijk, vaak ook niet. In alle gevallen is het van belang de patiënt serieus te nemen en de vermoeidheid te erkennen. De tweede stap is ingaan op hun gedachten over vermoeidheid en hoe die de vermoeidheid in stand blijft, bijvoorbeeld door te veel of door te weinig rust. Zie voor relevante websites *Consultatie en Verwijzing*.
- **School** Wanneer kinderen door hun ziekte beperkingen ondervinden voor hun schoolbezoek en -resultaten, kan MEE advies en ondersteuning bieden (zie *Consultatie en Verwijzing*).
- **Beroepskeuze** Het is verstandig als patiënten rekening houden met hun ziekte (vermoeidheid en de hygiëne-leefregels) bij het kiezen van een beroep (zie ook *Welder bij Consultatie en Verwijzing*).

- In de **huisartsenpraktijk** zijn goede hygiënische maatregelen van belang, m.n. handen wassen bij contact tussen de arts (en/of andere praktijkmedewerkers) en de patiënt. Zie ook de hygiëne-adviezen bij *Beleid*. In het griepseizoen kan het verstandig zijn om de patiënt niet plaats te laten nemen in een volle wachtruimte. Pas hiervoor de afspraak aan of zorg voor een andere wachtruimte.
- **Levend verzwakte vaccinaties** Hiervoor dient altijd overleg met de kinderarts/internist plaats te vinden.
- **Medisch paspoort** Geef patiënten met CVID het advies om medische informatie (een medisch paspoort) bij zich te dragen.
- **Psychosociale aspecten** Heb aandacht voor de psychosociale aspecten van CVID. Verwijs patiënten en/of hun ouders zo nodig door naar het maatschappelijk werk en/of een psycholoog voor begeleiding.
- **Mantelzorg** Voor broertjes/zusjes, ouders en/of partner kan de ziekte ingrijpend zijn. Er kan een groot beroep op hun draagkracht worden gedaan. Let op tekenen van een sociaal isolement, wanneer gezinnen zich buiten gaan sluiten om te proberen infecties te voorkomen. Wijs als huisarts op vrijwilligerswerk, bestaande regelingen en mogelijke vergoedingen, zoals het persoonsgebonden budget (PGB) en verwijs naar instanties, zoals MEE en Welder (zie *Consultatie en Verwijzing*).
- **Lotgenotencontact** is voor veel patiënten van belang. Verwijs hiervoor naar de Stichting voor Afweerstoornissen (zie *Consultatie en Verwijzing*).

CONSULTATIE EN VERWIJZING

- **Diagnostiek** De diagnose wordt gesteld door een kinderarts-immunoloog of internist-immunoloog. Deze zijn meestal verbonden aan een universitair medisch centrum of groter perifeer ziekenhuis.
- **Behandeling en begeleiding** Zie *Beleid*. Thuiszorgorganisaties worden ingeschakeld voor thuis-toediening van immunoglobulinen. Kies bij kinderen voor een thuiszorgorganisatie welke (ook) gespecialiseerd is in kinderverzorging.
- **Erfelijkheid** Erfelijkheidsonderzoek kan soms aangewezen zijn in geval van een familiair voorkomen van de ziekte en bij preconceptie-adviezen. Hiervoor kan de patiënt terecht in één van de universitair medische centra.
- **Patiëntenvereniging** Patiënten kunnen bij de Stichting voor Afweerstoornissen terecht voor voorlichting en onderling contact. www.stichtingvoorafweerstoornissen.nl.
- **MEE** MEE geeft informatie, advies en/of praktische ondersteuning aan mensen met een verstandelijke beperking, lichamelijke handicap of een chronische ziekte. De ondersteuning is voor ouders met kinderen, maar ook voor volwassenen. Landelijk informatienummer 0900-9998888 (lokaal tarief) of www.mee.nl.
- **Welder** Welder geeft als landelijk onafhankelijk kenniscentrum informatie over werk, uitkeringen en verzekeringen in relatie tot gezondheid en handicap. Het onderdeel VraagWelder is bereikbaar via het landelijk informatienummer: 0900-480 03 00 (30 cent/minuut) of via de website: www.weldergroep.nl.
- **Achtergrondinformatie en relevante websites**
 - Website met adressen van gespecialiseerde centra: www.stichtingvoorafweerstoornissen.nl.
 - Websites over hulp en hulpmiddelen: www.thuisarts.nl/zorg-en-ondersteuning, www.regeltante.nl, www.wehelpen.nl.
 - Websites over vermoeidheid en andere klachten: www.thuisarts.nl/onvoldoende-verklaarde-lichamelijke-klachten/ik-heb-onvoldoende-verklaarde-lichamelijke-klachten-sol en www.umcn.nl/zorg/afdelingen/nkcv/Pages/default.aspx.
 - Website van de patiëntenvereniging waar tevens diverse brochures over de aandoening en ook over neuramidase remmers te vinden zijn: www.stichtingvoorafweerstoornissen.nl.
 - Website met informatie over de Stichting Doorgaan met CVID: <http://doorgaanmetcvid.nl>.
 - Websites met informatie over erfelijkheid en erfelijke aandoeningen: www.erfelijkheid.nl.
 - Website met informatie voor medici over erfelijkheid en erfelijke aandoeningen: www.orpha.net.
 - Website met informatie over zieke kinderen in het onderwijs en specifiek over immuunstoornissen: <http://www.ziezon.nl/ziektebeelden/immuunstoornis>.

Literatuurlijst

1. Yong PF. "A Rose is a rose is a rose", but CVID is Not CVID, what do we know in 2011? *Adv Immunol.* 2011;111:47-107.
2. Morimoto Y. Granulomatous disease in CVID. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2005 Sep;5(5):370-5.
3. Chapel H. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. *Blood.* 2008; 112(2):277-86 (ISSN: 1528-0020).
4. Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, Sloos JH, van Haren EH, Koppers RJ, van der Werf TS, Boersma WG. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *JAMA.* 2013 Mar 27;309(12):1251-9. doi: 10.1001/jama.2013.1937.
5. Serisier DJ, Martin ML, McGuckin MA, Lourie R, Chen AC, Brain B, Biga S, Schlebusch S, Dash P, Bowler SD. Effect of longterm, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BLESS randomized controlled trial. *JAMA.* 2013 Mar 27;309(12):1260-7. doi: 10.1001/jama.2013.2290.
6. Fuss IJ, Friend J, Yang Z, He JP, Hooda L, Boyer J, et al. Nodular Regenerative Hyperplasia in Common Variable Immunodeficiency. *J Clin Immunol.* Feb 19 2013.
7. Annick van de Ven, Common variable immunodeficiency to solve the variable of the equation, proefschrift Universiteit Utrecht, 2011.

Websites

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1299>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2219326>

<http://www.erfelijkheid.nl/ziekte/gewone-variabele-immuundefici%C3%ABntie-cvid-o>

http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=1572

<http://www.socialstyrelsen.se/rarediseases/commonvariableimmunodeficiency>

Bijlage 1

Tabel met antibioticadoseringen volwassenen <u>Zie voor de kinderdoseringen het kinderformularium.</u>	
Profylaxe luchtweginfecties	Azithromycine 250 mg 3 maal per week, bij onvoldoende effect tot 1500 mg per week. Co-trimoxazol 960 mg 1 maal per dag Amoxicilline 500 mg 2 maal per dag Ciprofloxacine 250 mg 2 maal per dag
Antibiotica bij luchtweginfectie zonder gebruik van antibioticaprofylaxe	Amoxicilline 500 mg 3 maal per dag gedurende 10-14 dagen. Bij allergie voor amoxicilline: macrolide, bijvoorbeeld claritromycine 2 maal per dag 250-500 mg gedurende 7-10 dagen.
Antibiotica bij luchtweginfectie met gebruik van antibioticaprofylaxe	Amoxicilline/clavulaanzuur 500/125 mg 3 maal per dag gedurende 10-14 dagen. Bij allergie voor β -lactamase wordt ciprofloxacine voorgeschreven 2 maal per dag 500-750 mg gedurende 7-14 dagen, of een macrolide wanneer ciprofloxacine al als profylaxe wordt gebruikt.
Pseudomonas eradicatorie	Ciprofloxacine 2 maal per dag 750 mg gedurende 3 weken.
Doseringsadvies Oseltamivir (Tamiflu) Indien er sprake is van influenza bij de patiënt met CVID zelf	< 15 kg 30 mg 2 maal per dag 15-23 kg 45 mg 2 maal per dag 23-40 kg 60 mg 2 maal per dag >40 kg 75 mg 2 maal per dag Voor kinderen ouder dan 12 jaar en voor volwassenen 75 mg 2 maal per dag.
Doseringsadvies Oseltamivir (Tamiflu) Als preventie bij contact met een influenza-patiënt	Bij eenmalig contact met iemand met influenza innemen gedurende 5 dagen. Bij blijvend contact (huisgenoot, crèche, school) innemen gedurende 6 weken. < 15 kg 30 mg 1 maal per dag 15-23 kg 45 mg 1 maal per dag 23-40 kg 60 mg 1 maal per dag >40 kg 75 mg 1 maal per dag Voor kinderen ouder dan 12 jaar en voor volwassenen 75 mg 1 maal per dag.

Verantwoording

Deze brochure is tot stand gekomen door een samenwerkingsverband tussen de Stichting voor Afweerstoornissen (SAS), 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 downloaden via www.nhg.org en www.vsop.nl. Mocht u een brochure willen bestellen, dan kunt u hierover contact opnemen met de betreffende patiëntenvereniging.

Stichting voor Afweerstoornissen (SAS)

De Stichting voor Afweerstoornissen (SAS) bestaat sinds 1984. De SAS zet zich in voor aangeboren of verworven stoornissen in de afweer tegen infectieziekten en heeft verschillende doelen:

- Het behartigen van de belangen van patiënten met een afweerstoornis;
- Patiënten en hun families (onder)steunen;
- Kennis over afweerstoornissen verspreiden in begrijpelijke en verstaanbare vorm;
- Artsen alert maken op het feit dat afweerstoornissen ook in hun praktijk kunnen voorkomen.

De SAS wordt gesteund door een Medische Advies Raad, waarin een aantal artsen zitting hebben die zeer ervaren zijn in de behandeling van primaire immunodeficiënties (PID).

E-mail: info@stichtingvoorafweerstoornissen.nl
www.stichtingvoorafweerstoornissen.nl

Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP)

Binnen de VSOP werken ongeveer 66 patiëntenorganisaties - voor aandoeningen met een zeldzaam, erfelijk of aangeboren karakter - samen aan betere zorg en preventie voor deze aandoeningen door o.a. stimulering van genetisch en biomedisch onderzoek en bezinning op erfelijkheidsvraagstukken.

VSOP

Koninginnelaan 23
3762 DA SOEST
Telefoon: 035 603 40 40
Fax: 035 602 74 40
E-mail: vsop@vsop.nl
www.vsop.nl

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.

Nederlands Huisartsen Genootschap

Postbus 3231
3502 GE UTRECHT
Telefoon: 030 282 35 00
Fax: 030 282 35 01
E-mail: info@nhg.org
www.nhg.org

Redactie

Mevrouw C.W. van Breukelen BSc, coördinator Zeldzame Aandoeningen VSOP
Mevrouw drs. M.G. Nijhuis, arts/auteur VSOP
Dhr. K. Waas, bestuurslid SAS
Dhr. G.J. van Moorsel, bestuurslid SAS
Mevrouw drs. L. te Hennepe, wetenschappelijk medewerker Preventie & Patiëntenvoorlichting NHG
Mevrouw dr. H. Woutersen-Koch, arts/wetenschappelijk medewerker Afdeling Richtlijnontwikkeling & Wetenschap

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

Mevrouw Dr. E. de Vries, kinderarts-infectioloog/immunoloog, Jeroen Bosch Ziekenhuis 's-Hertogenbosch
Mevrouw Prof. dr. E.A.M. Sanders, kinderarts-infectioloog/immunoloog, Wilhelmina Kinderziekenhuis Utrecht
Mevrouw prof. dr. C.E.M. de Die-Smulders, medisch coördinator PGD Nederland, klinisch geneticus Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC+) Maastricht.

Deze brochure kon worden gerealiseerd dankzij een financiële bijdrage van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport /Fonds PGO, de Stichting Dioraphte en de Cornelia Stichting.

Soest, 2013

