

VOORLICHTING OVER AMYLOÏDOSE

Voor patiënten en hun ondersteunend netwerk, waaronder artsen, verpleegkundigen en medische studenten



Gepubliceerd in maart 2022.

Dit boekje is gemaakt met begeleiding van Amyloïdose ondersteuningsgroepen. Speciale dank aan drs. Kevin Michael Alexander, John Berk, Angela Dispenzieri, Morie Gertz, Martha Grogan, Andrea Havasi, Shaji Kumar, Suzanne Lentzsch, Nelson Leung, Mathew Maurer, Maria Picken, Frederick Ruberg, Vaishali Sanchorawala, Robert Vescio, Janice Wiesman, Jeffrey Zonder en Paula Schmitt.

Hoewel deze informatie bedoeld is om nauwkeurig te zijn, blijven de medische wetenschappen zich steeds ontwikkelen. Als zodanig wordt de inhoud van deze publicatie gepresenteerd voor educatieve doeleinden. Deze is niet bedoeld als medisch advies. Alle beslissingen met betrekking tot medische zorg dienen met een gekwalificeerde, praktiserende arts besproken te worden.

Illustratie kunstwerk © 2013-2021, Fairman Studios, LLC.

Omslagafbeelding: Amyloïdose komt vaak voor op middelbare leeftijd en bij oudere mensen, maar ook bij patiënten van 30+ of 40+ en soms zelfs jonger.

INHOUDSOPGAVE

1	Overzicht in een minuut	1
2	Wat is amyloïdose?	2
3	Soorten amyloïdose	7
4	Diagnose	17
5	Behandelingen	27
6	Belangrijke amyloïdosecentra	37
7	Online hulpmiddelen	39

1. OVERZICHT IN EEN MINUUT

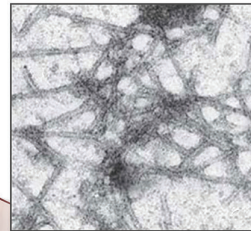
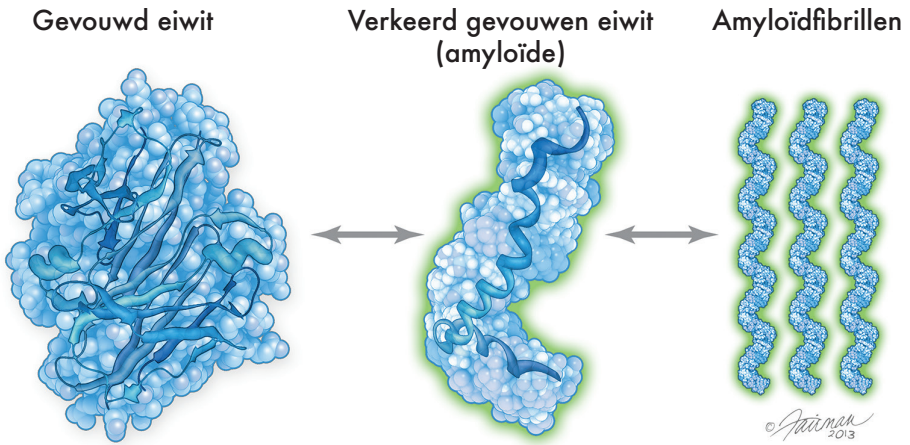
Alle normale eiwitten in ons lichaam zijn afbreekbaar en recyclebaar. Amyloïdose is een ziekte waarbij abnormale eiwitten zich verkeerd vouwen en fibrillen vormen die resistent zijn om afgebroken te worden. De amyloïde eiwitfibrillen worden afgezet en hopen zich op in de lichaamssweefsels. Als amyloïde zich opstapelt in de nieren, het hart, de lever, het maag-darmkanaal of de zenuwen, zorgt dat ervoor dat die organen slecht functioneren. De symptomen van amyloïdose zijn het gevolg van de abnormale werking van de betrokken organen. Doorgaans zullen patiënten een aantal van de volgende symptomen hebben: onverklaarbaar gewichtsverlies, vermoeidheid, kortademigheid, schuimende urine, hartkloppingen, zwelling (in de buik, enkels en benen), snel blauwe plekken krijgen, carpale tunnelsyndroom, lumbale spinale stenose of gevoelloosheid en tintelen van de handen en voeten. Dit zijn manifestaties van schade aan, of dysfunctie van, de onderliggende organen door het amyloïde eiwit. Behandelingen zijn ontworpen om de productie van de amyloïde eiwitten ofwel te stoppen, of om ze te stabiliseren om verkeerd vouwen en fibrillenvorming te voorkomen. Er is ook lopend onderzoek om behandelingen te ontwikkelen met de mogelijkheid om bestaande amyloïdafzettingen op te lossen. Indien onbehandeld gelaten, kan de systemische ziekte levensbedreigend zijn. Daarom is vroege en nauwkeurige diagnose de sleutel tot het bevorderen van goede resultaten.

2. WAT IS AMYLOÏDOSE?

Gedurende ons hele leven codeert ons DNA voor de productie van kleine moleculen die eiwitten worden genoemd. Deze eiwitten bieden de structuur en functie voor bijna alle biologische processen van het leven. Enzymen die onze cellen in staat stellen te werken, hormonen die de groei en het metabolisme van ons lichaam beïnvloeden en antilichamen die onze immuunrespons vormen, zijn voorbeelden van eiwitten in actie. Bijna alles in ons lichaam - van de kleur van onze ogen, tot het dragen van zuurstof in ons bloed, of dat we bepaalde voedingsstoffen al dan niet kunnen verteren - wordt bepaald door de eiwitten die we maken.

Nadat ze in het lichaam geproduceerd zijn, zullen eiwitten zich op natuurlijke wijze in een bepaalde vorm vouwen. Deze natuurlijke vouwing van een eiwit staat het toe om normaal te functioneren. Simpel gezegd, wanneer eiwitten goed zijn gevouwen, werken ze zoals het hoort en genieten we van een relatief goede gezondheid. Wanneer eiwitten verkeerd worden gevouwen, beïnvloedt dit het vermogen van ons lichaam om te functioneren, en kunnen er in de loop van de tijd problemen ontstaan.

Verkeerd gevouwen eiwitten kunnen worden geproduceerd vanwege veranderingen in onze genetische code (mutaties), factoren die verband houden met chronische ontsteking, of gewoon als gevolg van veroudering. Hoe dan ook, onze lichamen zijn meestal in staat deze abnormale eiwitten te identificeren en verwijderen. Maar in sommige gevallen produceren we ofwel meer van de abnormale eiwitten dan het lichaam kan verwerken, of we zijn helemaal niet in staat de eiwitten af te breken en op te ruimen. Fouten in eiwitproductie en -verwerking (proteostase genoemd) worden geassocieerd met veel ziekten.



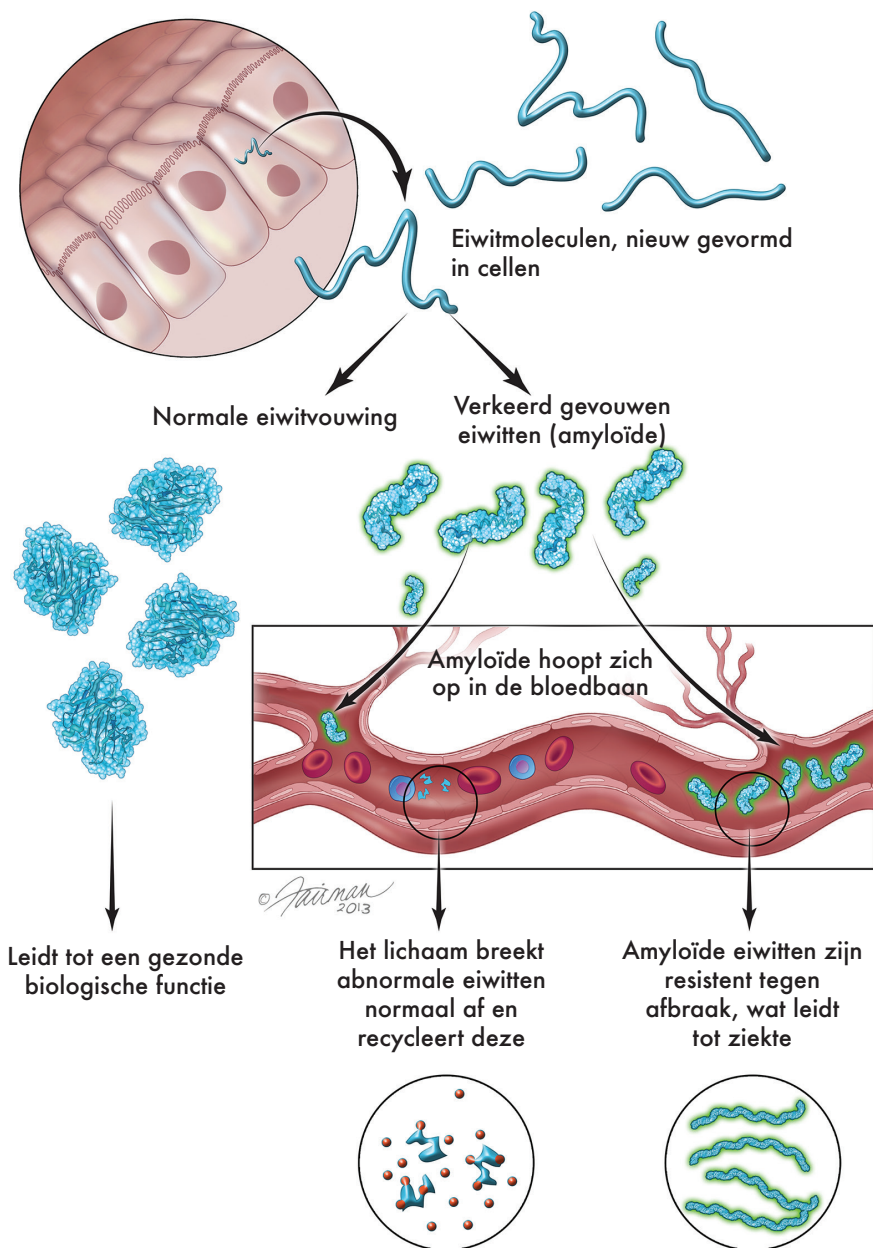
Zicht met scanning
elektron-microscop
van amyloïdfibrillen

Amyloïde is een substantie veroorzaakt door het verkeerd vouwen van eiwitten. Amyloïde bindt tot stijve lineaire vezels (fibrillen) die zich afzetten in de weefsels en organen.

Over het algemeen vormt amyloïdose (uitgesproken als 'ah-mie-loo-ie-doo-suh') één klasse in een groeiende lijst van misvouwstoornissen bij eiwitten. Hoewel er veel verschillende soorten amyloïdose zijn, nemen in alle gevallen verkeerd gevouwen eiwitten, die amyloïde worden genoemd, een bepaalde vorm aan die het moeilijk maakt voor het lichaam om ze af te breken. De naam 'amyloïde' komt voort uit het Latijnse woord voor 'zetmeelachtig' omdat men dacht dat het bestond uit complexe suikermoleculen. Later bleek het te bestaan uit verkeerd gevouwen eiwitten. Door dit verkeerd vouwen, kunnen amyloïde-eiwitten samenbinden en vormen ze rigide, lineaire vezels (of fibrillen) die zich ophopen in organen en weefsels van ons lichaam. Afhankelijk van waar de amyloïde opbouwt, zoals in de nieren, hart en zenuwen, zullen zich verschillende symptomen en potentieel levensbedreigende aandoeningen voordoen.

Hoewel amyloïdose al bekend is sinds de 19de eeuw, is slechts in de laatste decennia ons begrip ervan gerijpt. Op dit moment zijn meer dan 35 verschillende eiwitten, die, wanneer verkeerd gevouwen, geïdentificeerd werden als geassocieerd met amyloïdose. De belangrijkste vormen worden in de volgende paragraaf beschreven. Uit lopend onderzoek komen nog steeds aanvullende soorten precursoreiwitten naar voren die kunnen leiden tot de vorming van amyloïde.

Hoewel historisch gezien wordt aangenomen dat het een zeldzame aandoening is, suggereert recent onderzoek dat bepaalde types vaker voorkomen dan voorheen werd gedacht. De incidentie van AL-amyloïdose is bijvoorbeeld wereldwijd ongeveer 50.000 gevallen per jaar, met 3.000 mensen die alleen al in Noord-Amerika worden gediagnosticeerd. Dit is



Verkeerd gevouwen eiwitten kunnen worden aangemaakt door genetische oorzaken of door andere factoren gerelateerd aan chronische ontsteking of hogere leeftijd.

ongeveer 1/5 van de incidentie van multipel myeloom, en soortgelijke incidentie als de ziekte van Hodgkin of chronische myelogene leukemie. ATTR-amyloïdose, met erfelijke en leeftijdsgerelateerde vormen, komt vaker voor dan AL, en is verantwoordelijk voor tot 10-15% van de gevallen van congestief hartfalen bij ouderen. Toch wordt de diagnose vaak over het hoofd gezien. Vanwege de perceptie dat het een heel zeldzame ziekte is, kan het zijn dat medische studenten en artsen niet verwachten amyloïdose te zullen zien in hun praktijk. Omdat de niet-specifieke symptomen (bijv. moe of buiten adem zijn) foutief kunnen worden toegeschreven aan de vaker voorkomende oorzaken van long- en cardiovasculaire ziekte, is het zeer waarschijnlijk dat de daadwerkelijke prevalentie van amyloïdose groter is dan nu erkend wordt. Het is absoluut noodzakelijk dat klinici en pathologen amyloïdose overwegen bij patiënten met suggestieve symptomen (besproken in rubriek 4). Gezien de unieke kleuring en chemische eigenschappen van amyloïde eiwitten is het testen op de ziekte eenvoudig. Vroege en nauwkeurige diagnose is essentieel zodat patiënten kunnen profiteren van beschikbare behandelingen (besproken in paragraaf 5).

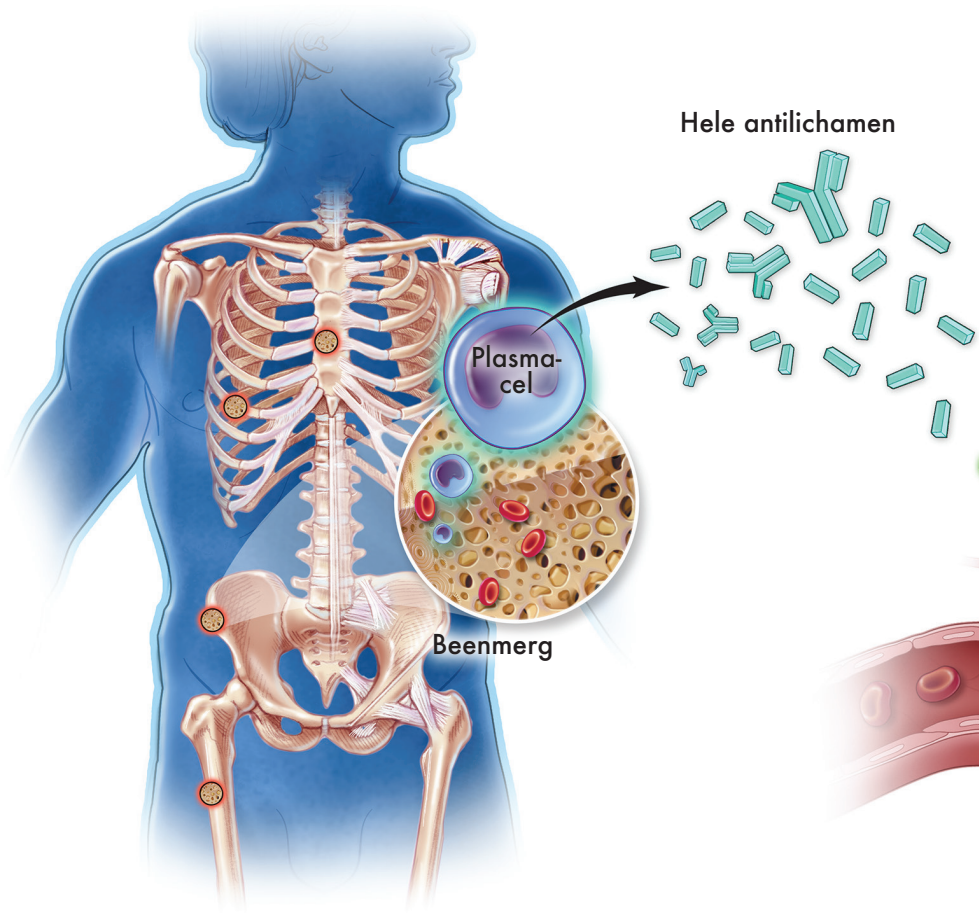
3. SOORTEN AMYLOÏDOSE

Er zijn veel verschillende eiwitten in ons lichaam die verkeerd gevouwen kunnen worden en amyloïdose produceren. De aanleg om abnormale eiwitten te vormen, kan geërfd worden van onze ouders, of zelfs het gevolg zijn van spontane DNA-mutaties. In sommige gevallen komt amyloïdose voort uit chronische inflammatoire of infectieziekten, of (zelden) langdurige nierdialyse. Een aanzienlijk deel van de gevallen wordt veroorzaakt door een beenmergaandoening die overeenkomsten heeft met een type bloedkanker die multipel myeloom wordt genoemd.

Aangezien de amyloïde-eiwitten zich ophopen in ons bloed, stapelen zij zich uiteindelijk op in organen en weefsels. Deze afzettingen kunnen meerdere orgaansystemen aantasten of beperkt (gelokaliseerd) zijn in één gebied van het lichaam. Amyloïde afzettingen vormen zich vaak in de nieren, het hart en de zenuwen. De lever, milt, maagdarmkanaal, huid en luchtwegen kunnen ook worden aangetast. Hoewel de precursoreiwitten die leiden tot amyloïdose bestaan in verschillende soorten en maten, delen ze allemaal een gelijkaardig verkeerd gevouwen structuur wanneer ze amyloïdeafzettingen vormen. De verschillende soorten amyloïdose kunnen worden geclassificeerd volgens het betrokken precursoreiwit. Zoals blijkt uit tabel 1 (volgende pagina) wordt een handig systeem van naamgeving gebruikt, zodat de prefix 'A' verwijst naar amyloïde, gevolgd door een afkorting voor het veroorzakende eiwit. AL duidt bijvoorbeeld op amyloïde afgeleid van de lichte keten antilichamen, AA duidt op serum amyloïde A-eiwit, en ATTR duidt op amyloïde uit transthyretine.

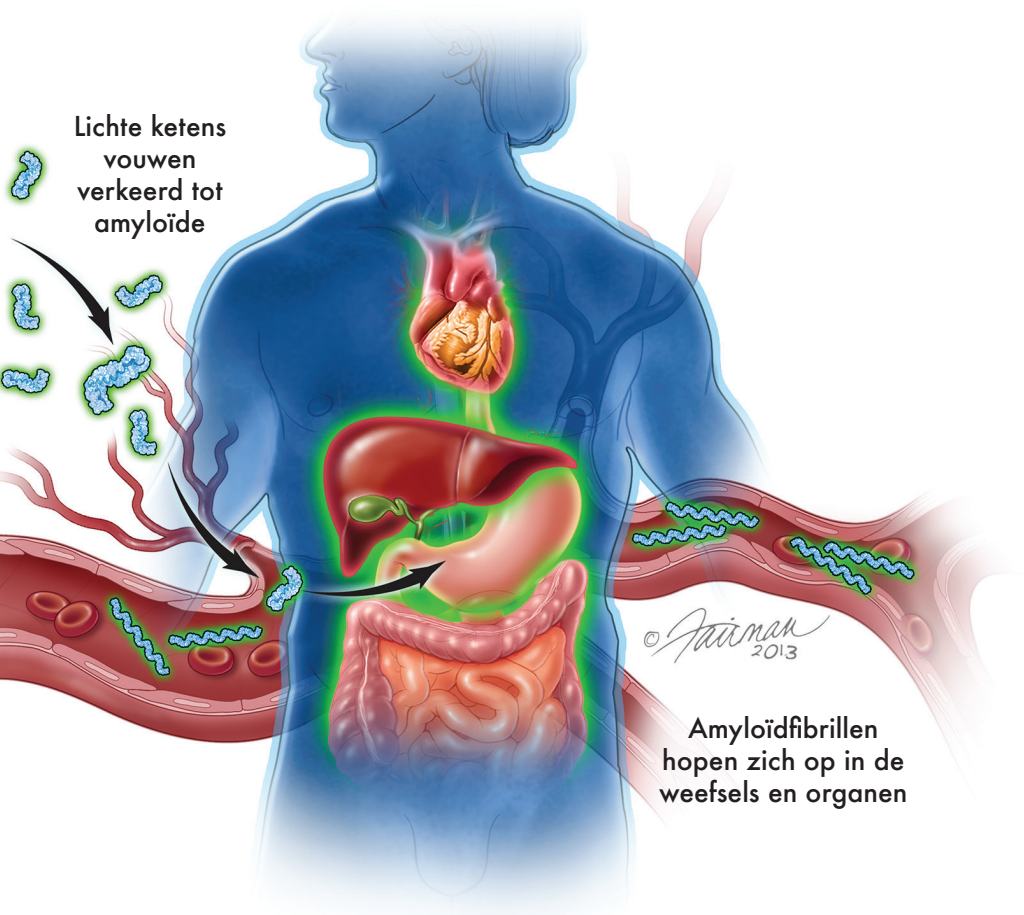
TYPE	BRON VAN AMYLOÏDE (voorlopereiwit)	SYNDROOM
AL, AH, ALH	Plasmacellen in het beenmerg (lichte of zware immunoglobulineketens, of beide)	Primaire vorm van amyloïdose, vergelijkbaar met multipel myeloom, die de nieren, het hart, de lever, het maagdarmkanaal en de zenuwen treft.
AA	Circulerend ontstekings eiwit (serumamyloïde A)	Secundair aan chronische ontstekings- en infectieziekten, die de nieren en lever treft.
ALECT2	Witte bloedcellen (leukocytochemotactische factor 2)	Vooral vaak voorkomend in sommige etnische groepen, treft de nieren en lever.
Aβ2M	Circulerend serumeiwit (β2-microglobuline)	Dialysegerelateerd, treft de gewrichten en pezen.
ATTR	Mutant en wildtype eiwit geproduceerd in de lever (transthyretine)	Erfelijk met meer dan 130 mutaties, treft het zenuwstelsel, het hart en de nieren. De Val122Ile-mutatie komt veel voor bij zwarte Amerikanen en veroorzaakt hartziekten. Een niet-erfelijke vorm (zogenaamd wild-type) veroorzaakt hartziekte bij ouderen.
AFib	Mutant eiwit geproduceerd in de lever (Fibrinogeen A α-keten)	Erfelijk, treft de nieren.
AApoAI	Circulerend serumeiwit (Apolipoproteïne AI)	Erfelijk, treft de lever, het hart, de nieren en de zenuwen.
ALys	Circulerend serumeiwit (Lysozym)	Erfelijk, treft het maagdarmkanaal en de nieren.
AGel	Circulerend serumeiwit (Gelsoline)	Erfelijk, treft de ogen, huid, zenuwen en nieren.
Gelokaliseerd	Plasmacellen in lokale weefsels (lichte immunoglobulineketens)	Komt meestal voor in de blaas, de huid en de luchtwegen.

Tabel 1: Voorbeelden van amyloïdose. De naamgeving combineert een 'A' voor amyloïde met een afkorting voor het eiwit dat ten grondslag ligt aan de aandoening. 8



Bij AL-amyloïdose produceren plasmacellen in het beenmerg te veel 'vrije lichte keten' antilichamen. Deze eiwitten vouwen zich verkeerd tot amyloïde, hopen zich op in het bloed en zetten zich af in vele orgaansystemen.

Hieronder volgt een korte beschrijving van AL-amyloïdose, AA-amyloïdose, verschillende vormen van erfelijke amyloïdose, wildtype ATTR-amyloïdose, evenals ALECT2, dialyse-gerelateerde en gelokaliseerde amyloïdose.



AL-amyloïdose

werd gediagnosticeerd, vooral bij oudere volwassen patiënten. AL begint in het beenmerg, het zachte weefsel dat de holten van onze botten vult, waar rode en witte bloedcellen worden gevormd. Een bepaald soort witte bloedcellen, de zogenaamde plasmacellen, produceren antilichamen die ons beschermen tegen infecties. Deze antilichaameiwitten (immunoglobulinen) zijn opgebouwd uit lichte en zware keten moleculen. Normaal gesproken produceren onze plasmacellen volledige antilichamen, en ons lichaam breekt deze eiwitten af en recycleert ze na een korte tijd. Maar bij AL worden te veel niet gemonteerde, verkeerd gevouwen lichte ketens gemaakt. Deze 'vrije lichte ketens' (en, in zeldzame gevallen, verkeerd gevouwen zware ketens) kunnen niet efficiënt worden afgebroken. Zij binden zich samen en vormen amyloïdefibrillen die zich ophopen in de extracellulaire ruimte van organen en weefsels. Op deze manier wordt het normaal functioneren van het lichaam aangetast. Problemen doen zich typisch voor in een of meerdere organen: de nieren, hart, lever, milt, zenuwen, darmen, huid, tong, zacht weefsel of bloedvaten.

AA-amyloïdose

AA- (of secundaire) amyloïdose is het gevolg van verhoogde niveaus van het circulerende serum amyloïde A-eiwit. Het gehalte van serum amyloïde A stijgt in ons bloed als een natuurlijke reactie op infectie en ontsteking. Als een patiënt zes maanden of meer een infectie of inflammatoire aandoening heeft, loopt hij of zij in het algemeen een verhoogd risico op het ontwikkelen van AA. Voorbeelden van chronische ontstekingsaandoeningen die kunnen leiden tot AA-amyloïdose zijn onder meer reumatische ziekte (zoals juveniele en volwassen reumatoïde artritis), ontstekingsziekte van de darm, tuberculose, chronische osteomyelitis, lupus en erfelijke koortssyndromen zoals familiale Middellandse-Zeekoorts (familial Mediterranean fever, FMF). Bij behandeling van de

onderliggende inflammatoire aandoening komt deze vorm van amyloïdose minder vaak voor. Amyloïdafzetting begint meestal in de nieren, maar de lever, de milt, de lymfeklieren, het hart en de darmen kunnen ook worden aangetast.

Erfelijke transthyretine-amyloïdose (ATTRv of hATTR)

Erfelijke amyloïdose, zoals de naam al aangeeft, is het gevolg van een verandering (mutatie of variant) in het gen dat codeert voor het aangetaste eiwit. Mutaties worden doorgaans geërfd van de ouders. In zeldzame gevallen treedt een gloednieuwe mutatie op die niet van een ouder werd geërfd in het DNA van een persoon, dat vervolgens kan worden doorgegeven aan toekomstige generaties. De meest voorkomende vorm van erfelijke amyloïdose is het gevolg van mutaties in het gen dat codeert voor het transthyretine (TTR)-eiwit dat voornamelijk in de lever wordt geproduceerd. Dit type wordt vaak ATTRv of 'erfelijke ATTR' genoemd, maar wordt ook geschreven als hATTR of ATTRm. TTR is een eiwit dat helpt thyroxine (een schildklierhormoon) en retinol (vitamine A) door het lichaam heen te vervoeren. Er zijn meer dan 130 bekende mutaties van TTR die zorgen dat het eiwit onstabiel wordt en zich verkeerd vouwt tot amyloïde. Diverse organen worden aangetast, met name het zenuwstelsel en hart, met symptomen die zich het vaakst voordoen tussen middelbare en oudere leeftijd. Als voornamelijk de zenuwen zijn aangetast, staat de aandoening bekend als erfelijk of variant amyloïd met polyneuropathie (ATTRv-PN). Als voornamelijk het hart is aangetast, staat het bekend als erfelijk of variant amyloïd met cardiomyopathie (ATTRv-CM).

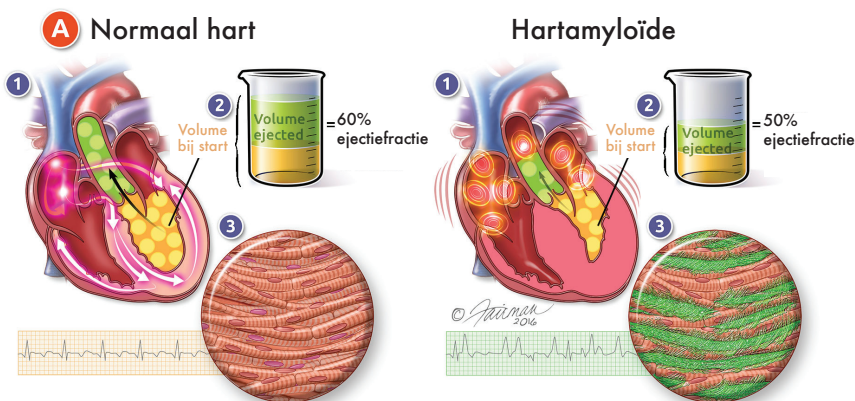
De meest onderzochte mutatie van TTR wereldwijd heet Val30Met, wat schade aan de zenuwen en soms hartproblemen veroorzaakt. Een andere veel voorkomende

mutatie in de Verenigde Staten is Thr60Ala, die verdikking van de hartspier en zenuwletsel veroorzaakt en vaak voorkomt bij personen van Ierse afkomst. Hoewel transthyretine-gemedieerde amyloïdose (ATTRv) voorkomt in families van bijna elke etniciteit, is er één TTR-variant, Val122Ile, die vooral lijkt voor te komen bij mensen uit de Afro-Amerikaanse en Afro-Caribische bevolking. Naar schatting draagt 3-4% van de Afro-Amerikanen deze variant van het TTR-gen, wat alleen al in de VS overeenkomt met meer dan 1,35 miljoen personen die de variant dragen. Daarom vormt ATTRv een groot aandeel van de totale gevallen van amyloïdose die optreden bij Afro-Amerikanen (25% van alle gevallen van amyloïdose bij deze populatie). Het is belangrijk dat artsen dit overwegen als een mogelijke oorzaak van congestief hartfalen bij Afro-Amerikanen.

Wildtype transthyretineamyloïdose (ATTRwt)

Wildtype transthyretine-amyloïdose (ATTRwt- voorheen seniele systemische of leeftijdsgerelateerde ATTR genoemd) is meestal een ziekte die zich laat manifesteren en die niet wordt overgeërfd. Met andere woorden: er is bij deze vorm van ATTR geen mutatie in het TTR-gen. Amyloïde afzettingen hopen zich op in het lichaam van normale (wildtype) transthyretine-eiwitten. ATTRwt amyloïde afzettingen hopen zich voornamelijk op in het hart van oudere volwassenen. Aangedane patiënten hebben meestal langzaam progressieve hartsymptomen. Er wordt gedacht dat zowel erfelijk als wildtype TTR-gemedieerde amyloïdose meer voorkomt dan AL-amyloïdose, hoewel dit vaak niet gediagnosticeerd wordt. Zo worden ATTR-afzettingen in het hart bijvoorbeeld aangetroffen bij tot 20-25% van alle mensen ouder dan 75 jaar. De ophoping is in sommige gevallen aanzienlijk genoeg om congestief

hartfalen te veroorzaken, ook al lijkt de pompfunctie van het hart onaangetast bij diagnostische onderzoeken zoals een echocardiogram (een echografie van het hart). Ondanks het eerdere gebruik van de wereld 'seniel' om deze groep amyloïdosesubtypes te beschrijven, heeft deze aandoening geen relatie met seniliteit of dementie.



ATTR veroorzaakt vaak hartfalen met behoud van de ejectiefractie (HFpEF).

ALECT2-amyloïdose

Een van de meest recente toevoegingen aan de lijst van amyloïde-eiwitten is ALECT2, afgeleid van een eiwit dat wordt aangemaakt door witte bloedcellen (leukocyten). Deze ziekte wordt het vaakst gezien bij mensen uit Indiaans-Amerikaanse, Mexicaanse en First Nation-groepen. Het werd ook gezien in zowel India als het Midden-Oosten. Hoewel er doorlopend onderzoek is naar waarom ALECT2 verkeerd opvouwt en amyloïdafzettingen vormt bij getroffen mensen, is er geen duidelijk bewijs dat ALECT2 het resultaat is van genetische mutaties. Net als bij de leeftijdsgeassocieerde soorten systemische amyloïdose, namelijk ATTRwt en deze vermeld

in de onderstaande rubriek ('Andere soorten amyloïdose'), worden amyloïdafzettingen gevormd uit niet-gemuteerde (wildtype) eiwitten. Deze vorm van de ziekte kan verkeerd of ondergediagnosticeerd zijn. Eén studie suggereerde zelfs dat ALECT2 een eerder vaak voorkomend type nieramyloïd was, vooral onder patiënten van Mexicaanse afkomst. In een analyse van amyloïdebevattende niermonsters in de afgelopen 8 jaar was ALECT2 het op twee na meest voorkomende type (2,5%), vergeleken met AL (86%), AA (7%) en ATTR (1,4%).

A β_2 M-amyloïdose

A β_2 M (of dialysegerelateerde) -amyloïdose kan optreden bij patiënten die lijden aan nierfalen, en die al vele jaren dialyse ondergaan. Een circulerend serum eiwit, bèta-2-microglobuline (β_2 M), hoopt zich op in het bloed omdat het niet door de dialysefilter kan passeren. Dit is mogelijk minder een probleem met moderne dialysefilters, en de incidentie van deze vorm van amyloïdose lijkt daardoor af te nemen. Bij deze vorm van amyloïdose hopen uit β_2 M bestaande fibrillen zich op in weefsels, vooral in de gewrichten en pezen. Dit veroorzaakt pijn, stijfheid en vloeistof in de gewrichten, evenals carpal tunnel syndroom.

Andere soorten amyloïdose

Naast de vele verschillende erfelijke TTR-mutaties die aangetroffen worden bij ATTRv, zijn er andere genmutaties voor verschillende eiwitten die leiden tot amyloïdose. Hoewel zeer zeldzaam, zijn een aantal voorbeelden hiervan: AFib (van fibrinogeen A α -keten; niet te verwarren met het vaak voorkomende hartprobleem atriumfibrilleren, waarnaar ook vaak wordt verwezen als 'A-Fib'); AApoA1 (van apolipoproteïne A1); ALys (van lysozym); en AGel (van gelsoline). Hoewel ATTRwt de meest voorkomende leeftijdsgelateerde

vorm van amyloïdose is, zijn andere voorbeelden van leeftijdsgelateerde amyloïdose: APro (van prolactine); ACAL (van calcitonine); AIAPP (van amyline); en AANF (van atriale natriuretische factor). In elk van deze gevallen wordt de amyloïdose veroorzaakt door het verkeerd vouwen van niet-gemuteerde wildtype eiwitten (net als bij ATTRwt).

Gelokaliseerde amyloïdose

Hoewel de belangrijkste vormen van systemische amyloïdose hierboven beschreven worden, is het belangrijk te erkennen dat amyloïde-afzettingen kunnen voorkomen in afgelegen gebieden van het lichaam, zonder bewijs van een systemische ziekte. Deze gelokaliseerde, tumorachtige afzettingen komen het vaakst voor in de blaas en luchtwegen (bijv. trachea of longen). Afzettingen zijn ook gediagnostiseerd in en rond het oog, maag-darmkanaal, huid en borst. Meestal bestaan de gelokaliseerde amyloïdafzettingen uit lichte immunoglobulineketen eiwitten (zoals bij AL-amyloïdose). Maar bij gelokaliseerde amyloïdose bevinden de abnormale plasmacellen die de amyloïde lichte ketens produceren zich in de getroffen weefsels, niet in het beenmerg.

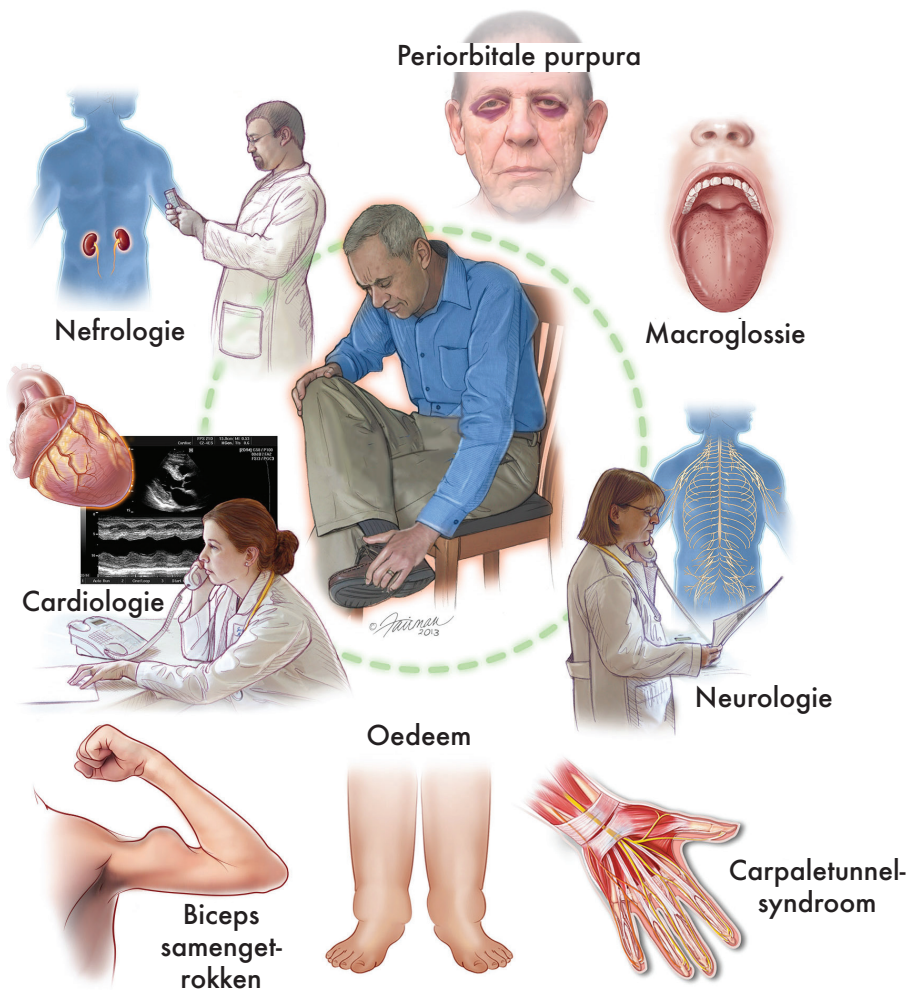
Andere niet-systemische typen amyloïdose worden geassocieerd met hormooneiwitten, veroudering of specifieke gebieden van het lichaam. Een speciaal geval van gelokaliseerde amyloïdose is cerebrale amyloïde angiopathie (CAA). Hoewel de oorzaak nog onbekend is, kan CAA bij sommige mensen erfelijk zijn. Amyloïde eiwitafzettingen in de wanden van de slagaders van de hersenen, hetgeen het risico op een beroerte en dementie verhoogt. Hoewel deze neurologische aandoening meestal wordt gezien bij oudere patiënten, houdt het geen verband met de ziekte van Alzheimer.

4. DIAGNOSE

In sommige opzichten is amyloïdose vaak moeilijk te herkennen. De symptomen zijn vaag en niet-specifiek, en bootsen vaak die van andere veel voorkomende aandoeningen na. Kortademigheid kan bijvoorbeeld een indicator zijn van hartziekte die gepaard gaat met veel vaker voorkomende medische problemen zoals hypertensie, hartfalen of longziekte. Een ander voorbeeld is eiwit in de urine ('proteïnurie'), wat kan optreden bij amyloïde-gerelateerd nierletsel. Omdat veel vaker voorkomende ziekten zoals diabetes ook eiwitten in de urine kunnen veroorzaken, denken gezondheidszorgverleners normaal gesproken niet eerst aan amyloïdose.

Amyloïdose verschijnt meestal op middelbare leeftijd en bij oudere mensen, maar kan ook bij iemand van 30+ of 40+ optreden, en soms zelfs bij jongere mensen. Afhankelijk van waar in het lichaam ze zich voordoen, kunnen amyloïdeafzettingen leiden tot gewichtsverlies, vermoeidheid, kortademigheid, duizeligheid bij het staan, zwelling in de enkels en benen, gevoelloosheid en tintelingen in de handen en voeten, schuimende urine, afwisselende periodes van constipatie en diarree, en een vol gevoel snel na het eten. Carpale tunnelsyndroom kan vaak worden gezien bij patiënten met AL- en ATTR-amyloïdose, en lumbale spinale stenose kan ook frequent optreden bij patiënten met ATTR. Ook als een patiënt gemakkelijk blauwe plekken krijgt, vooral rond de ogen (periorbitaal purpura), of een vergrote tong heeft (macroglossie), is AL-amyloïdose heel waarschijnlijk de onderliggende oorzaak.

Zelfs als een duidelijke groep van symptomen aanhoudt en verergert, overwegen veel artsen geen zeldzame, sluipende



De symptomen zijn vaak vaag en lijken op die van andere veel voorkomende aandoeningen. Daarom is een multidisciplinaire aanpak van arts-specialisten essentieel voor de diagnose. In sommige gevallen zijn tekenen die wijzen op amyloïdose een vergrote tong (macroglossie) of blauwe plekken rond de ogen (periorbitale purpura).

ziekte zoals amyloïdose, of denken daar niet aan. Het is niet ongebruikelijk dat een getroffen persoon gedurende een periode van vele maanden of zelfs jaren voordat een biopsie (weefselmonster) wordt genomen, meerdere artsen bezoekt. Sommige patiënten ontwikkelen orgaanfalen voordat een juiste diagnose wordt gesteld. Wanneer een biopsie wordt uitgevoerd, is het uiterst belangrijk dat de patholoog op de hoogte wordt gebracht van de vermoedelijke diagnose om te verzekeren dat het monster op de juiste wijze wordt getest (zie volgende rubriek). Zonder de klinische informatie zou de patholoog mogelijk alleen vaker voorkomende diagnoses overwegen en amyloïdose missen.

Hoewel amyloïdose gevolgen kan hebben voor een enkel orgaan, veroorzaakt het vaak systemische problemen (d.w.z. beïnvloedt meer dan één orgaanstelsel). De organen die het vaakst betrokken zijn bij AL-amyloïdose, zijn de nieren (ongeveer 70% van de patiënten), hart (60%), het zenuwstelsel (30%) en maag-darmkanaal (10%). Daarom zou de combinatie van nier-, hart-, zenuw-, maag- of leverziekte - zonder duidelijke reden - de arts moeten aansporen te testen op amyloïdose.

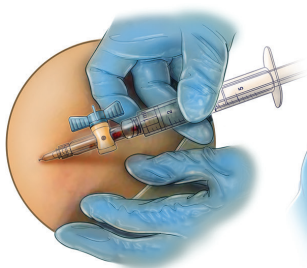
De vier meest voorkomende klinische situaties waarin amyloïdose moet worden overwogen, zijn:

- 1. Verlies van massale hoeveelheden eiwit via de urine (proteïnurie; ook nefrotisch syndroom genoemd). Dit wijst op betrokkenheid van de nieren.*
- 2. Stijf of verdikt hart (restrictieve cardiomyopathie) zoals gezien op echocardiogram; laagspanning gezien op elektrocardiogram (ekg of ecg); onregelmatige hartslag (aritmie) die resistent is tegen conventionele behandeling, vaak geassocieerd met normale of lage bloeddruk; of onverklaard hartfalen. Deze bevindingen suggereren hartbetrokkenheid.*

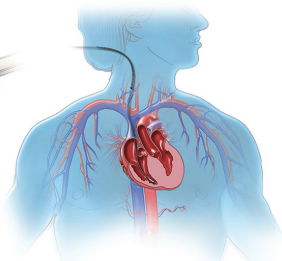
3. *Vergrote lever (hepatomegalie) zonder alcoholgebruik of andere verklaring, vaak met abnormale leverbloedtesten, waaronder stijging in alkalinefosfatase. Dit suggereert leverbetrokkenheid.*
4. *Gevoelloosheid, tintelend gevoel of pijn in de vingers of tenen (perifere neuropathie), carpaal tunnelsyndroom (vooral als het beide handen treft), of afwisselende aanvallen van constipatie en diarree met of zonder een licht gevoel in het hoofd bij het opstaan door een daling in de bloeddruk (autonome neuropathie). Deze symptomen kunnen duiden op zenuwbetrokkenheid.*

Testen op amyloïdose

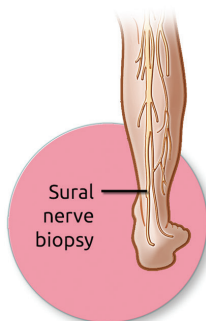
Zodra amyloïdose wordt vermoed, kan het soms worden geïdentificeerd, indien aanwezig, met een zeer eenvoudige praktijkprocedure. Vroege opsporing en nauwkeurige evaluatie zijn onontbeerlijk zodat patiënten kunnen profiteren van de vele therapieën die nu beschikbaar zijn (besproken in de volgende paragraaf). Bloed- en urinetesten kunnen hints bieden over de diagnose, maar de gouden standaard voor het detecteren van amyloïdeafzettingen is congorode kleuring te gebruiken op een weefselmonster. Hoewel bipten kunnen worden genomen van tandvlees, zenuwen, nieren, lever, tong, hart, rectum of andere organen, is de gemakkelijkste manier om een weefselmonster te verkrijgen het aspireren van vet uit de buik. In deze minimaal invasieve procedure wordt de huid van de buik verdoofd met een plaatselijke verdoving, en een naald wordt gebruikt om een mini-liposuctie uit te voeren van vet onder de huid. Het verkregen monster is meestal ongeveer zo groot als een kikkererwt of een potloodgum. Door de veelvoorkomende verkeerd gevouwen structuur van alle amyloïde, heeft deze een roze kleur als deze gekleurd wordt met congorood en onder een standaard microscoop wordt bekeken, en een karakteristiek appelgroen uitzicht wanneer



Aspiraats
vetkussentje

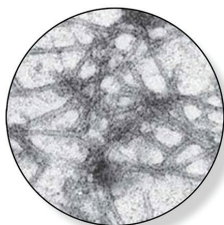


Heart biopsy

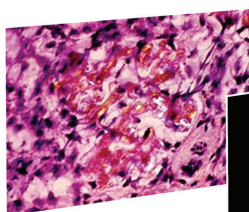


Sural
nerve
biopsy

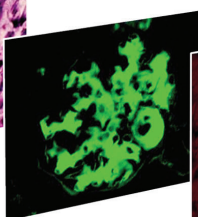
Scanning electron
microscopy



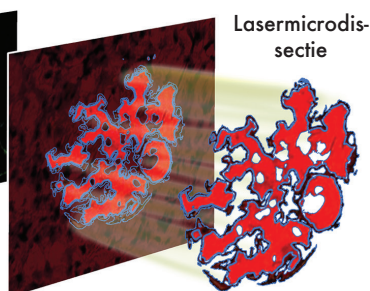
Polariserende
microscop



Congorode
kleuring



Birefringence under
polarized microscopy



Lasermicrodis-
sectie

De gouden standaard voor het opsporen van amyloïdose gebruikt congorode kleurstof op een weefselmonster, dat appelgroen lijkt wanneer bekeken met een polariserende microscoop. Lasermicrodissectie gevolgd door massaspectrometrie kan het type amyloïde in vrijwel 100% van de gevallen bepalen.

het wordt bekeken met een polariserende microscoop. Deze standaardtechniek kan amyloïdose diagnosticeren bij 70-80% van de patiënten met AL-amyloïdose, maar slechts ongeveer 15-20% van de patiënten met ATTR-amyloïdose. Een negatief vetaspiraatsluit amyloïdose niet uit.

In het geval van AL-amyloïdose zijn een vetaspiraatsluit en beenmergbiopsie twee van de eerst uitgevoerde tests. Als de vetaspiratie en beenmergbiopsie negatief zijn voor amyloïdose, maar het vermoeden van de ziekte hoog blijft, dient een directe biopsie van het betrokken orgaan (bijvoorbeeld, het hart, nier of lever) te gebeuren. Als amyloïdose aanwezig is in het biopsieweefsel, zal het gebruik van congorode kleuring een definitieve diagnose leveren in bijna 100% van de gevallen. Het is belangrijk dat de patholoog die aan de biopsie werkt ervaring heeft met de kleuring met congorood, omdat overkleuring van het weefselmonster foutieve resultaten kan geven. Het visualiseren van het weefsel met een elektronenmicroscoop zal de klassieke structuur van amyloïdefibrillen tonen, wat nuttig is om de aanwezigheid ervan te bevestigen.

Het typeren van de amyloïdose

Bewijzen dat amyloïde aanwezig is in een orgaan is slechts het begin van het proces. Nu moet worden vastgesteld wat voor soort amyloïde de ziekte veroorzaakt om een passende, geïndividualiseerde behandeling te plannen. In alle gevallen moet het identificeren van het type amyloïde gebaseerd zijn op evaluatie van de abnormale eiwitafzettingen in de getroffen weefsels. Het wordt aanbevolen dat deze aanvullende tests op het weefselmonster worden uitgevoerd in een gespecialiseerd amyloïdosecentrum (zie sectie 6) die geavanceerde diagnostische hulpmiddelen ter beschikking hebben. Overleg met deskundigen in een dergelijk centrum moet ook worden

overwogen als, na uitgebreid lokaal onderzoek, een diagnose van amyloïdose vermeend blijft maar niet is bevestigd.

Een eenvoudige bloedtest om de niveaus van vrije lichte kappa- en lambdaketens in het serum te meten in combinatie met metingen voor monoklonale eiwitten in het serum en de urine (serum- en urine-elektroforese met immunofixatie) zal disproportioneel verhoogde niveaus van het ene of het andere type aantonen bij ongeveer 98% van de patiënten met AL-amyloïdose. Deze test is vaak een van de vroegste die wordt uitgevoerd. Een beenmergbiopsie, zoals hierboven vermeld, toont vaak amyloïdafzettingen en in bijna alle gevallen de abnormale (klonale) plasmacellen die de defecte, amyloïdevormende lichte ketens produceren. Deze cellen worden geïdentificeerd met speciale kleuring (immunohistochemie) of celsorteertechnieken (stroomcytometrie).

Indien deze testen negatief zijn, moeten andere vormen van de ziekte worden onderzocht, waaronder de ATTR-types. Moleculair en genetisch testen wordt uitgevoerd op bloedmonsters om te zien of de patiënt een van de erfelijke vormen van amyloïde heeft (bijv. TTR, fibrinogeen, lysozym, apolipoproteïne AI en AII, en gelsoline). Als iemand een dergelijke mutatie heeft, dan zullen zijn of haar kinderen elk een 50% kans hebben om dit te erven. Er moet worden benadrukt dat de aanwezigheid van een genetische mutatie niet garandeert dat iemand amyloïdose zal ontwikkelen. Ook is het mogelijk, zij het zelden, om niet-erfelijke vormen van amyloïdose (zoals AL of AA) te ontwikkelen, zelfs als u drager bent van een mutatie of genetische variant die is geassocieerd met erfelijke amyloïdose, of zelfs om twee vormen van amyloïdose tegelijkertijd te ontwikkelen. Het gecompliceerde speurwerk dat nodig is om dit soort gevallen op te lossen, vereist vaak de klinische expertise en geavanceerde

diagnostische tests die alleen beschikbaar zijn in grote amyloïdosecentra.

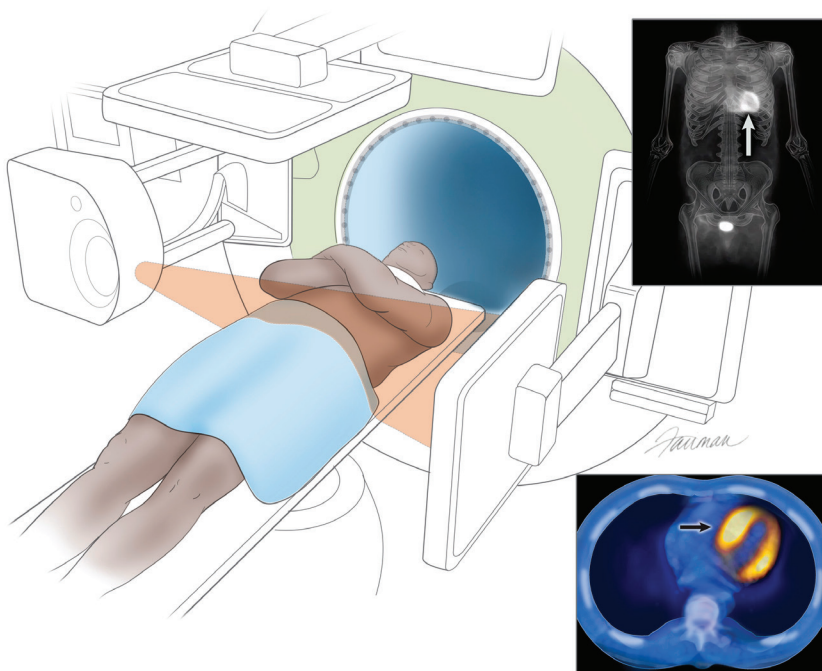
Het is begrijpelijk dat sommige mensen terughoudend zijn om getest te worden op een genetische ziekte. In de Verenigde Staten bepaalt de genetische informatie non-discriminatiewet (Genetic Information Nondiscrimination Act, GINA) dat patiënten met een erfelijke aanleg voor ziekten zoals amyloïdose, niet mogen worden gediscrimineerd met betrekking tot tewerkstelling of ziekteverzekering. Patiënten worden aangemoedigd om voorafgaand aan het testen een bevoegde genetisch adviseur te raadplegen.

Belangrijk is dat soms de andere medische voorgeschiedenis van een patiënt aanwijzingen geeft over het meest waarschijnlijke type amyloïdose. Voor patiënten met chronische inflammatoire of infectieuze aandoeningen, of langdurige nierdialyse, zou de primaire overweging respectievelijk AA- of A β 2M-amyloïdose zijn. Terugkerende beroertes of progressieve dementie met bewijs van herhaalde kleine hersenbloedingen op een MRI wijzen op cerebrale amyloïdangiopathie (CAA). Bij een persoon ouder dan 50 jaar, met congestief hartfalen en een verhoogde wanddikte op een echocardiogram in afwezigheid van hypertensie, zou een primaire overweging wildtype ATTR-amyloïdose (ATTRwt) zijn.

Ondertussen beloven recente ontwikkelingen op het gebied van proteomica om een revolutie teweeg te brengen in de exacte diagnose van amyloïdose. Proteomica omvat de studie van de gehele collectie van eiwitten in een organisme of omgeving. In tegenstelling tot standaard immunochemietechnieken, die in veel gevallen niet nauwkeurig vaststellen welk precursoreiwit verantwoordelijk is voor de amyloïdafzettingen, kunnen proteomica het specifieke eiwit in de amyloïdafzettingen met of zonder genetische mutaties identificeren. Lasermicrodissectie gevolgd door massaspectrometrie (LMD-MS) is de primaire

techniek voor het typeren van amyloïdose. Om de test uit te voeren, worden congorood-positieve monsters ontleed en afgebroken tot kleinere bestanddelen van eiwitmoleculen (peptiden genaamd). De peptiden worden vervolgens geanalyseerd met behulp van een proces dat bekend staat als 'vloeistofchromatografie elektro spray tandem massaspectrometrie', ook wel kortweg massaspectrometrie of LMD-MS. Studies hebben aangetoond dat LMD-MS de mogelijkheid heeft om de meeste bekende amyloïde eiwitten te identificeren met bijna 100% nauwkeurigheid, evenals het vermogen nieuwe eiwitten te karakteriseren. Bepaalde vormen van amyloïdose die historisch gezien ondergediagnosticeerd zijn, zoals Val122Ile, de TTR-variant die hartamyloïdose veroorzaakt bij Afro-Amerikanen, en het wildtype ALECT2-eiwit dat nierziekte veroorzaakt bij patiënten van Mexicaanse afkomst, worden gemakkelijk geïdentificeerd met behulp van LMD-MS.

Er is één omstandigheid waarbij hartamyloïdose zonder biopsie kan worden gediagnosticeerd. Als ATTR hartamyloïdose wordt vermoed, kan een diagnose worden gesteld met behulp van een nucleaire scan, Tc-99m PYP (pyrofosfaatscan) in de Verenigde Staten, DPD/HMDP in Europa. Als er een abnormale opname van de tracer in het hart is, samen met typische echocardiografische of hart-MRI-bevindingen, en als bloed- en urinescreeningtests voor AL negatief zijn, kan de diagnose van ATTR worden bevestigd. Men moet opmerken dat andere soorten amyloïdose, zoals AL of apolipoproteïne, soms kunnen leiden tot een positieve nucleaire scan, evenals andere technische problemen, zoals bloedophoping. De diagnose amyloïdose alleen op basis van hartbeeldvorming vereist aanzienlijke expertise en moet cardiologen en/of specialisten in nucleaire geneeskunde met ervaring in het evalueren van amyloïdose omvatten.



Na het uitsluiten van AL-amyloïdose met de vrije lichte ketentest op serum en serum/urine eiwitelektroforese en immunofixatie, kan een technetium-99 m-pyrofosfaat botscintigrafiescan (PYP-scan) worden gebruikt als een niet-invasief hulpmiddel om ATTR-amyloïdose te diagnosticeren.

Samengevat vereist de diagnose van een specifiek type amyloïdose de evaluatie van klinische factoren zoals leeftijd, etniciteit, familiegeschiedenis, persoonlijke medische voorgeschiedenis, samen met geavanceerde diagnostische tests.

5. BEHANDELINGEN

Sommige artsen hadden vroeger de veronderstelling dat er niets gedaan kon worden voor een patiënt met amyloïdose. Dit is simpelweg niet waar, vooral omdat in veel landen doeltreffende behandelingen zijn goedgekeurd door regelgevende instanties.

Bij het werken met een team van artsen - waaronder, onder andere, hematologen, cardiologen, nefrologen en neurologen - is het van belang zo snel mogelijk een definitieve, nauwkeurige diagnose van de ziekte te krijgen. De keuze van een optimale behandeling hangt af van het kennen van het type amyloïdose en de aangetaste organen, en moet ook rekening houden met factoren zoals de conditie, leeftijd en persoonlijke voorkeuren van de patiënt. Indien niet tijdig behandeld, zullen amyloïdeafzettingen weefsels blijven beschadigen met als gevolg orgaanfalen, en mogelijk de dood.

De behandeling van amyloïdose moet worden beschouwd als een tweedelig proces:

- (1) Het beheren van symptomen om het welzijn van de patiënt te bevorderen, de kwaliteit van leven en het functioneren te verbeteren en de overleving te verlengen.*
- (2) Het verminderen of stabiliseren van het amyloïde eiwit om verdere vorming van amyloïdafzettingen te voorkomen.*

In veel gevallen kunnen, als de productie van abnormale eiwit verwijderd wordt, bestaande amyloïdeafzettingen opnieuw worden geabsorbeerd en kan de orgaanfunctie na verloop van tijd langzaam worden hersteld.

Er zijn drie algemene benaderingen voor het verstoren van de vorming en afzetting van amyloïde eiwitten, die variëren naargelang het type amyloïdose. De meest voorkomende strategie is om de productie van het precursoreiwit dat tot de ziekte leidt, stop te zetten. Een tweede methode maakt gebruik van geneesmiddelentherapie om de normale structuur van het precursoreiwit te stabiliseren en verhindert zo dat het verkeerd vouwt tot een amyloïd. Een derde strategie, in klinische onderzoeken

die momenteel worden gehouden, bestaat erin om amyloïde afzettingen rechtstreeks aan te pakken, hetzij door experimentele immuunstrategieën of door de amyloïdfibrillen te destabiliseren zodat ze gemakkelijker door het lichaam worden opgelost. Alle behandelingen hebben bijwerkingen, en deskundigen op het gebied van amyloïdose moeten worden geraadpleegd om de beste opties aan te bevelen.

AL-amyloïdose

Voor AL- (of primaire) amyloïdose, een vaak gediagnosticeerde vorm van de ziekte, is grote betrokkenheid van organen gebruikelijk. Zonder behandeling is de gemiddelde overlevingstijd ongeveer 12-18 maanden, en slechts ongeveer 6 maanden voor patiënten met ernstig verminderde hartfunctie.

Chemotherapie, oraal, intraveneus of subcutaan, vormt de hoeksteen van de behandeling voor AL-amyloïdose. Het doel is om het aantal plasmacellen te verminderen, wat op zijn beurt de niveaus vermindert van de abnormale eiwitten van lichte keten-antilichamen die deze cellen produceren. De chemotherapiemiddelen melfalan (ook bekend als Alkeran) of cyclofosfamide (Cytoxan) zijn al een aantal jaren de eerste keuze, meestal in combinatie met dexamethason, een steroïde die met hen synergiseert om de plasmacellen te doden. Andere geneesmiddelen die worden gebruikt bij de behandeling van multipel myeloom (een plasmacelkanker), zoals bortezomib (Velcade), lenalidomide (Revlimid), pomalidomide (Pomalyst) of ixazomib (Ninlaro), zijn ook doeltreffend gebleken. Deze behandelingen worden vaak ook gebruikt in combinatie met melfalan, cyclofosfamide en/of dexamethason. Chemotherapie kan bijwerkingen opleveren zoals misselijkheid, braken, haaruitval, infectie en extreme vermoeidheid. Als de bijwerkingen van een regime te ernstig zijn, kan/kunnen de dosis(sen) of het/de schema('s) van het/de geneesmiddel(en) worden gewijzigd of kan de behandeling volledig worden stopgezet en kunnen in plaats daarvan nieuwe geneesmiddelen worden gebruikt. Bij zorgvuldig geselecteerde patiënten wordt een zeer hoge dosis chemotherapie (intraveneus melfalan) gecombineerd met stamceltransplantatie. Stamcellen worden aangetroffen in het beenmerg en dit zijn de cellen die zich ontwikkelen tot verschillende

soorten normale bloedcellen, waaronder rode bloedcellen en witte bloedcellen. Zodra de afwijkende plasmacellen zijn vernietigd met hoge doses chemotherapie, wordt het beenmerg aangevuld met verse stamcellen die eerder uit het eigen lichaam van de patiënt zijn verzameld (dit wordt een 'autologe transplantatie' genoemd. Het andere type stamceltransplantatie, een 'allogene transplantatie', waarbij gebruik wordt gemaakt van donorcellen, wordt niet gebruikt voor de behandeling van AL-amyloïdose). Chemotherapie gevolgd door stamceltransplantatie bereikt vaak een uitstekende respons, met een significante verbetering of stabilisatie van de orgaanfunctie. Niet alle patiënten kunnen echter dit agressieve regime verdragen, vooral diegenen met geavanceerde hartproblemen of significante autonome dysfunctie.

Een ander type geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van AL-amyloïdose is behandeling met monoklonale antilichamen. Deze doeleiwitten kunnen op een aantal verschillende manieren worden gebruikt.

Ten eerste zijn er commercieel beschikbare antilichamen die zich richten op de plasmacellen en deze verminderen op een manier die vergelijkbaar is met chemotherapie. Het meest gebruikte, en recent door de FDA goedgekeurde, is daratumumab (Darzalex-Faspro). Daratumumab richt zich op het CD38-molecuul op de plasmacellen. Daratumumab is goedgekeurd om in combinatie met chemotherapie te worden gegeven, maar in meerdere onderzoeken is aangetoond dat het ook doeltreffend is wanneer het alleen wordt gegeven. Andere plasmacelgerichte antilichamen die momenteel worden onderzocht, alleen of in combinatie met chemotherapie, zijn isatuximab (Sarclisa) en elotuzumab (Empliciti). Nieuwere antilichamen die zich op verschillende manieren op plasmacellen richten, worden ontwikkeld als behandeling voor multipel myeloom, en het is waarschijnlijk dat ze uiteindelijk ook tegen AL-amyloïdose zullen worden getest. Een andere manier waarop antilichamen mogelijk kunnen worden gebruikt om AL-amyloïdose te behandelen, is door ze rechtstreeks te richten op de lichte keten amyloïdafzettingen die zich in het lichaam hebben opgehoopt (in plaats van de cellen die de abnormale lichte ketens aanmaken, zoals daratumumab dat doet). Dit is momenteel een experimentele benadering die wordt onderzocht in klinische onderzoeken. Door

zich op deze manier te richten op de amyloïdeafzettingen, kan het immuunsysteem deze mogelijk identificeren, destabiliseren en op meer doeltreffende wijze verwijderen.

AA-amyloïdose

AA (of secundaire) -amyloïdose komt minder vaak voor in ontwikkelde landen nu er behandelingen zijn gevonden voor de vele ontstekingsaandoeningen die deze ziekte kunnen veroorzaken (bijv. reumatoïde artritis, de ziekte van Crohn en familiale Middellandse-Zeekoorts). Bij AA-amyloïdose gebeurt amyloïdafzetting doorgaans zeer geleidelijk. De overlevingstijd is vaak meer dan 10 jaar, voornamelijk met behandeling van nierziekte. In sommige gevallen, zoals bij onbehandelde infecties zoals osteomyelitis of tuberculose, kunnen amyloïdafzettingen zich sneller ophopen. In alle gevallen is de kern van de behandeling het aanpakken van de onderliggende infectie of inflammatoire toestand. Dit vertraagt of stopt de progressieve ophoping van amyloïde door het circulerende precursoreiwit serumamyloïde A te verminderen. Voor patiënten met nierfalen zijn dialyse en niertransplantatie mogelijke behandelingen. Belangrijk is dat bij niertransplantatie, als het abnormale eiwit dat de oorspronkelijke nierbeschadiging veroorzaakte niet wordt aangepakt, amyloïde uiteindelijk in de gedoneerde nier kan verschijnen. Dit geldt voor alle soorten amyloïdose, niet alleen AA-amyloïdose.

ATTRv (erfelijke amyloïdose)

Bij ATTRv-amyloïdose worden het hart en het zenuwstelsel het meest getroffen. Zonder interventie, afhankelijk van de specifieke mutatie, varieert de overlevingskans tussen 5-15 jaar vanaf het begin van de symptomen van de ziekte.

Al vele jaren, aangezien het meeste transthyretine-eiwit in de lever wordt geproduceerd, was levertransplantatie met de lever van een overleden donor of een gedeelte van de lever van een gezonde levende donor de definitieve behandeling. Mogelijke obstakels voor levertransplantatie zijn onder meer de slechte gezondheidstoestand van veel patiënten met ATTRv, en ook het gebrek aan beschikbare donorlevers. Meer recentelijk, met goedgekeurde therapeutische behandelingen die beschikbaar zijn en nieuwe geneesmiddelen die in ontwikkeling zijn, is levertransplantatie in de Verenigde Staten en vele andere landen niet langer een veelgebruikte behandeling.

Deze nieuwere behandelingen richten zich op twee algemene methoden om de vorming van amyloïdafzettingen uit het verkeerd gevouwen TTR-eiwit te voorkomen. De ene klasse geneesmiddelen werkt door het verminderen van de hoeveelheid TTR die door de lever wordt geproduceerd (gendempers), en de andere werkt door het niet in staat stellen van het TTR om zich verkeerd te vouwen in amyloïdfibrillen (stabilisatoren).

Bewijs toont aan dat door het verminderen van het abnormale eiwit dat beschikbaar is om amyloïde te worden, de orgaanfunctie kan verbeteren. Twee gendempers die momenteel door de FDA zijn goedgekeurd voor behandeling, zijn patisiran (Onpattro) en inotersen (Tegsedi). Wanneer deze geneesmiddelen zich binden aan het doel-TTR-mRNA dat wordt gebruikt als sjabloon voor de productie van TTR-eiwit, wordt het mRNA afgebroken door de cel en gerecycleerd, waardoor het niet wordt gebruikt voor de productie van TTR-eiwit. Simpel gezegd 'geen TTR-mRNA = geen TTR-eiwit, en geen TTR-eiwit = geen TTR-amyloïdvorming'. Hoewel het doel is om de progressie van de ziekte met deze geneesmiddelen te stoppen, hebben sommige patiënten ook verbetering gemeld met hun symptomen.

De eerste door de FDA goedgekeurde stabilisator voor ATTR-patiënten is tafamidis (Vyndamax/Vyndaqel). Dit geneesmiddel voorkomt dat het mutante TTR verkeerd gevouwen wordt in amyloïde. Een andere stabilisator in gebruik is diflunisal (Dolobid; door de FDA goedgekeurd voor andere indicaties, soms off-label gebruikt voor ATTR). Er zijn andere stabilisatoren in klinische onderzoeken, en acoramidis en tolcapon zijn er twee van. Deze orale geneesmiddelen zijn kleine moleculen die zich binden aan de precursoreiwitten en hun structuur stabiliseren, zodat ze geen amyloïdefibrillen vormen en zich ophopen in het lichaam.

Net als bij AL-amyloïdose worden verschillende antilichaambehandelingen onderzocht die zich rechtstreeks kunnen richten op de amyloïdafzettingen die zich in het lichaam hebben opgehoopt. Dit is momenteel een experimentele benadering die wordt onderzocht in klinische onderzoeken. Door zich op deze manier te richten op de amyloïdeafzettingen, kan het immuunsysteem deze mogelijk identificeren, destabiliseren en op meer doeltreffende wijze verwijderen.

ATTRwt (Wildtype amyloïdose)

(Eerder 'seniele systemische amyloïdose of leeftijdsgebonden amyloïdose genoemd')

Bij wildtype transthyretine (ATTRwt) -amyloïdose wordt de momenteel goedgekeurde stabilisator, tafamidis (Vyndamax/Vyndaqel), beschouwd als de standaardzorg. Nieuwe stabilisatoren en de genremmers die zijn goedgekeurd voor de erfelijke vorm van de ziekte zijn ook opgenomen in klinische onderzoeken naar ATTRwt. In sommige van de ernstigere gevallen, wanneer de patiënt voldoet aan strenge criteria, kan harttransplantatie worden overwogen.

Aβ₂M-amyloïdose

Bij Aβ₂M (of dialysegerelateerde) -amyloïdose wordt niertransplantatie beschouwd als de beste therapeutische optie. Lage koperdialysemembranen kunnen het begin van de ziekte voorkomen of vertragen.

Gelokaliseerde amyloïdose

Voor amyloïdeafzettingen die zich voordoen in afgelegen gebieden, zoals de blaas of luchtwegen, zijn er verschillende aanpakken om de ziekteprogressie te vertragen. Zodra een systemische ziekte is uitgesloten, kunnen chirurgische verwijdering, bestraling en laserbehandelingen worden overwogen. In veel van de meer goedaardige gevallen waarbij kwaliteit van leven geen probleem is, kan het behandelen van de symptomen of helemaal geen behandeling worden aanbevolen, samen met regelmatige controles. Zoals bij alle vormen van amyloïdose worden patiënten aangemoedigd periodieke controles te ondergaan om hun aandoening onder toezicht te houden. Gelukkig ontwikkelen de meeste patiënten met gelokaliseerde amyloïdose geen systemische amyloïdose waarvoor chemotherapie nodig is. Voor cerebrale amyloïde angiopathie (CAA), wat de hersenen treft, is er geen bekende doeltreffende behandeling. Het doel is om symptomen verlichten. Dit kan onder meer medicijnen omvatten die helpen het geheugen te verbeteren, zoals gebruikt voor de behandeling van de ziekte van Alzheimer. Toevallen, ook wel 'amyloïde episodes', kunnen worden behandeld met anticonvulsiva

zoals fenytoïne (Dilantin) of carbamazepine (Tegretol). Het is ook belangrijk om het gebruik te beperken van geneesmiddelen die het risico op hersenbloedingen kunnen verhogen, zoals aspirine of bloedverdunners. In sommige gevallen kunnen spraak- en fysieke therapieën nodig zijn.

Het behandelen van de symptomen van amyloïdose

Het is zeer belangrijk om niet alleen de onderliggende oorzaken van de amyloïdose te behandelen, maar ook de symptomen van de ziekte. Dit zal de levenskwaliteit en de levensduur van een patiënt garanderen.

Normale, alledaagse activiteiten kunnen worden uitgevoerd, als men daartoe in staat is. Indien echter vermoeidheid of kortademigheid ontstaat, is het mogelijk noodzakelijk om te rusten. Men moet zichzelf niet dwingen meer te doen dan wat wordt aanbevolen door hun arts.

Om de symptomen in verband met de nieren en het hart aan te pakken, moeten patiënten wellicht een diureticumgeneesmiddel nemen om de urineproductie te verhogen, zoals voorgeschreven door hun artsen, de hoeveelheid zout in hun dieet beperken, of elastische kousen dragen en hun benen opheffen om de zwelling te verminderen.

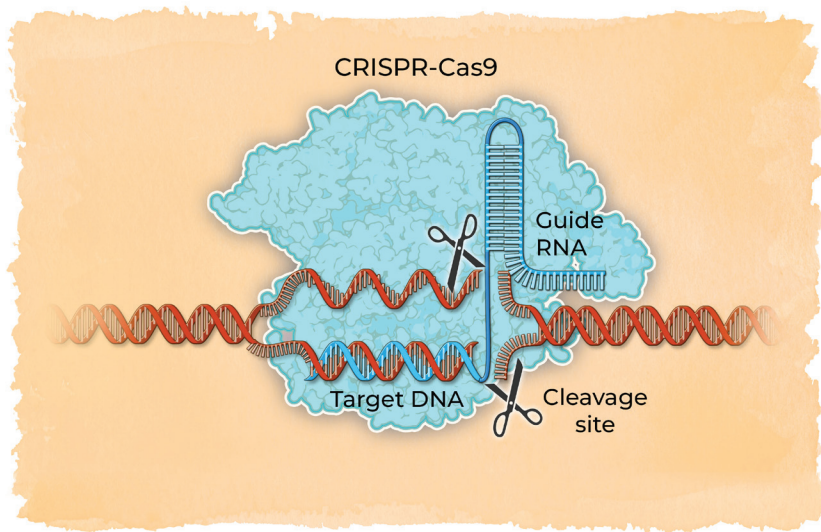
Voor het maag-darmkanaal, kunnen bepaalde voedingswaren of medicijnen helpen bij diarree en constipatie. Soms kunnen veranderingen in de voeding de symptomen verlichten of het lichaamsgewicht handhaven.

Hoewel symptomen als gevolg van schade aan de zenuwen (neuropathie) kunnen verbeteren met doeltreffende anti-amyloïdosebehandeling, kan het 12-24 maanden of langer duren voordat de zenuwen herstellen. Terwijl u wacht om te bepalen of deze verbetering optreedt, kunnen geneesmiddelen worden gebruikt om pijn te verlichten. Deze kunnen oraal worden ingenomen of op de huid worden aangebracht. Voor ongemak, tintelingen of een branderig gevoel kan het gebruik van een voetmassage met warm water van 15 minuten voordat men naar bed gaat, helpen

met in slaapvallen. Het warme water en de trillingen stimuleren niet-pijnverzennende zenuwen en blokkeren de pijnverzennende zenuwen.

Genbewerking (CRISPR)

Aangezien sommige vormen van amyloïdose het gevolg zijn van een mutatie in een gen dat in het DNA van een persoon zit, kan men zich afvragen of er een manier is om het gen zelf direct aan te pakken of te bewerken om het probleem op te lossen. Theoretisch gezien kan dit voordelen hebben ten opzichte van sommige van de eerder besproken behandelingsbenaderingen. Terwijl de 'gendempers' patisiran en inotersen de productie van TTR-eiwit grotendeels stopzetten door TTR-mRNA af te breken, doen ze niets om in de eerste plaats de snelheid te verlagen waarmee TTR-mRNA wordt aangemaakt op basis van de TTR-DNA-gensjabloon. Daarom moeten deze geneesmiddelen (en andere zoals tafamidis, dat zich richt op het eiwit zelf) continu worden gebruikt om doeltreffend te zijn. Als het DNA zelf echter permanent bijgewerkt zou worden, zodat mRNA voor een bepaald gen helemaal niet meer kon worden gemaakt, zou er geen noodzaak zijn om zich voortdurend te richten op downstream TTR-mRNA of eiwit. Dankzij een recente wetenschappelijke vooruitgang met de naam CRISPR, kan dit



Genbewerking voor ATTR-amyloïdose momenteel in klinisch onderzoek

binnenkort mogelijk zijn. CRISPR kan worden gebruikt om genen nauwkeurig te bewerken en is zo'n belangrijke vooruitgang ten opzichte van oudere genbewerkingstechnieken dat de uitvinders van CRISPR de Nobelprijs voor Chemie van 2020 hebben gewonnen. Op dit moment is er een lopend onderzoek naar het gebruik van CRISPR als behandeling voor amyloïdose. Hoewel de voordelen duidelijk lijken te zijn, moet er meer onderzoek worden gedaan naar eventuele langetermijneffecten van het niet hebben van TTR en eventuele 'off target' effecten die ernstige bijwerkingen kunnen veroorzaken.

Deelnemen aan klinisch onderzoek

Klinische onderzoeken zijn onderzoeksstudies die nieuwe manieren testen om een diagnose en behandeling van de ziekte te testen. Dergelijk onderzoek is cruciaal om ons begrip van amyloïdose te verbeteren en om meer doeltreffende therapieën te ontwikkelen. De behandelingen die momenteel beschikbaar zijn, werden allemaal ontwikkeld en verfijnd door dit lopende klinische onderzoek. Nu kunnen patiënten duurzame, langdurige remissie van hun ziekte bereiken, samen met verbetering van belangrijke orgaansystemen.

Voor gekwalificeerde patiënten is er een mogelijkheid om deel te nemen aan klinische onderzoeken. Nieuwe behandelingen worden in klinische onderzoeken getest om te bepalen of ze even goed of beter zijn dan bestaande standaardbehandelingen. Alle voorgestelde klinische onderzoeken moeten worden goedgekeurd en gecontroleerd door een institutionele beoordelingscommissie (Institutional Review Board, IRB). De IRB bestaat uit artsen, wetenschappers en niet-wetenschappelijke leden (waaronder mogelijk geestelijken of andere leken). Ze zijn er om de veiligheid van deelnemers aan klinische onderzoeken te garanderen.

Deelname aan klinische onderzoeken is geheel vrijwillig, en de deelnemende patiënten ondertekenen een formulier voor geïnformeerde toestemming. Het is ook geoorloofd om zich op elk moment terug te trekken uit het onderzoek. In veel gevallen kunnen de kosten van behandeling gedekt worden als deel van het onderzoek.

Betrokken zijn bij klinisch onderzoek biedt patiënten de kans om te profiteren van nieuwe, experimentele behandelingen voordat ze op grote schaal verkrijgbaar zijn. Op de lange termijn leidt dit tot betere medicijnen en therapieën voor iedereen. Om te weten te komen welke klinische studies momenteel deelnemers aanwerven, kunt u advies aanvragen bij de amyloïdose-centra of www.ClinicalTrials.gov bezoeken. Patiënten kunnen ook zoeken in PubMed.gov om wetenschappelijke, intercollegiaal getoetste artikelen te vinden over onderzoek dat al is voltooid.



Vroege en nauwkeurige diagnose, samen met een geïndividualiseerd behandelingsplan, vormen de sleutel tot het behalen van positieve resultaten voor patiënten en families. Met een uitgebreide ondersteunende gemeenschap van gezondheidszorgverleners en lotgenoten bent u niet alleen.

6. BELANGRIJKE AMYLOÏDOSECENTRA

Er zijn veel gekwalificeerde artsen om te helpen bij de diagnose en behandeling van amyloïdose. Als patiënt bent u niet alleen. In de Verenigde Staten kunt u contact opnemen met de Amyloïdose ondersteuningsgroepen voor 24-uurshulp en -begeleiding. Het gratis nummer is (866) 404-7539 of e-mail naar Info@AmyloidosisSupport.org. Hieronder volgt een lijst van belangrijke onderzoeks- en behandelingscentra in de Verenigde Staten en andere landen. Een meer volledige lijst is te vinden op www.AmyloidosisSupport.org. Omdat amyloïdose verschilt per geval, zal de onschatbare expertise van deze centra helpen om positieve resultaten voor patiënten en gezinnen te bevorderen.

Amerikaanse amyloïdosacentra

- Baylor University Medical Center/Texas Oncology (Dallas, TX)
- Boston University Medical Center (Boston, MA)
- Brigham and Women's/Harvard (Boston, MA)
- Cedars Sinai (Los Angeles, CA)
- City of Hope (Duarte, CA)
- Cleveland Clinic (Cleveland, OH en Weston, FL)
- Columbia University Irving Medical Center (New York, NY)
- Duke University (Durham, NC)
- Emory University - Winship Cancer Institute (Atlanta, GA)
- Froedtert & The Medical College of Wisconsin (Milwaukee, WI)
- Houston Methodist (Houston, TX)
- Indiana University (Indianapolis, IN)
- Johns Hopkins Hospital (Baltimore, MD)
- Karmanos Cancer Institute (Detroit, MI)
- Levine Cancer Institute (Charlotte, NC)
- Loyola University (Maywood, IL)
- Mayo Clinic (Rochester, MN; Jacksonville, FL; Phoenix, AZ)
- MD Anderson Cancer Center – (Houston, TX)
- Medical University of South Carolina (Charleston, SC)
- MedStar-Georgetown (Washington, D.C.)
- Memorial Sloan Kettering Cancer Center (New York, NY)
- Moffitt (Tampa, FL)
- Mount Sinai (New York, NY)

- Northwestern University (Chicago, IL)
- Ohio State University Comprehensive Cancer Center, (Columbus, Ohio)
- Oregon Health and Science University (Portland, OR)
- Penn Medicine Abramson Cancer Center (Philadelphia, PA)
- Rochester Regional Health (Rochester, NY)
- Rush University Medical Center (Chicago, IL)
- Saint Luke's Hospital System (Kansas City, KS)
- Scripps (San Diego, CA)
- Seattle Cancer Care Alliance, University of Washington (Seattle, WA)
- Stanford (Palo Alto, CA)
- Tufts Medical Center (Boston, MA)
- UAB Medicine (Birmingham, AL)
- UCSD - Moores Cancer Center (San Diego, CA)
- UCSF - Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center (San Francisco, CA)
- University of Chicago (Chicago, IL)
- University of Kansas (Lawrence, KS)
- University of Miami - Sylvester Comprehensive Cancer Center (Miami, FL)
- University of North Carolina (Chapel Hill, NC)
- University of Tennessee (Knoxville, TN)
- UT Southwestern Medical Center (Dallas, TX)
- University of Utah - Huntsman Cancer Institute (Salt Lake City, UT)
- University of Rochester Medical Center-Wilmot Cancer Institute (Rochester, NY)
- Vanderbilt University Medical Center (Nashville, TN)
- Weill Cornell Medical Center (New York, NY)

Internationale amyloïdosacentra

- Monash University Eastern Health Clinical School, (Melbourne, Australië)
- Westmead Hospital (Sydney, Australië)
- Center for the Study of Familial Amyloidosis (Rio de Janeiro, Brazilië)
- Cross Cancer Institute, University of Alberta, (Edmonton, Canada)
- Princess Margaret Cancer Centre (Toronto, Canada)
- University of British Columbia, (Vancouver, British Columbia, Canada).
- National Centre for Amyloidosis (Londen, Engeland)
- Centre Hospitalier Universitaire & Referentiecentrum voor AL-Amyloidose, (Limoges, Frankrijk)
- Amyloïdose Centrum Universitair Ziekenhuis Heidelberg (Heidelberg, Duitsland)
- Nationale en Kapodistriche Universiteit van Athene, (Athene, Griekenland)
- Hadassah Medisch Centrum, Faculteit Geneeskunde, Hebreeuwse Universiteit (Jeruzalem, Israël)
- Centrum voor het onderzoek en genezing van systemische amyloïdose (Pavia, Italië)
- Kumamoto Universitair ziekenhuis (Kumamoto, Japan)
- Universiteit van Groningen, Universitair Medisch Centrum Groningen (Nederland)
- Oslo Universitair ziekenhuis (Oslo, Noorwegen)
- Universidade do Porto (Porto, Portugal)
- Amyloïdose en multipel myeloom, afdeling hematologie, ziekenhuis Clínic de Barcelona (Barcelona, Spanje)

De lijst van amyloïdosecentra verandert steeds. Mocht u enige vragen hebben of meer informatie willen over een centrum dat niet op de lijst staat, stuur dan een e-mail naar Info@AmyloidosisSupport.org.

7. ONLINE HULPMIDDELEN

Ga voor meer informatie, waaronder lokale en virtuele ondersteuningsbijeenkomsten, naar:

Amyloidosis ondersteuningsgroepen **AmyloidosisSupport.org**

Andere nuttige bronnen zijn:

- Amyloidosis Alliance
amyloidosisalliance.org
- Amyloidosis Foundation
amyloidosis.org
- Amyloidosis Research Consortium
arci.org
- Amyloidosis Speakers Bureau
mm713.org/speakers-bureau
- Amyloidosis Support Groups
amyloidosisupport.org
- Amyloid Support Group UK
amyloidosis.org.uk
- Canadian Amyloidosis Support Network Facebook Group
facebook.com/groups/194563300561853
- National Organization for Rare Disorders
rarediseases.org
- RareConnect
rareconnect.org

Deze hulpbron wordt mogelijk gemaakt door middel van een royale subsidie van
The Chip Miller Amyloidosis Foundation



chipmiller.org

en deze diagnostische en therapeutische bedrijven:



alnylam.com



CAELUM
BIOSCIENCES

caelumbio.com



www.attralus.com



corinorx.com



a bridgebio company

eidostx.com



intelliatx.com



www.janssen.com



ionispharma.com



pfizer.com



millennium.com



prothena.com

De inhoud van deze publicatie werd niet beïnvloed door onze sponsors.

AMYLOIDOSIS SUPPORT GROUPS

amyloidosissupport.org

amyloidaware.com