VOORLICHTING OVER AMYLOÏDOSE

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



3e editie

Gepubliceerd oktober 2026.

Dit boekje is tot stand gekomen onder begeleiding van Amyloidosis Support Groups. Met speciale dank aan dr. Kevin Michael Alexander, dr. John Berk, dr. Angela Dispenzieri, dr. Anita D'Souza, dr. Morie Gertz, dr. Steven M. Greenberg, dr. Martha Grogan, dr. Andrea Havasi, dr. Shaji Kumar, dr. Heather Landau, dr. Suzanne Lentzsch, dr. Nelson Leung, dr. Ahmad Masri, dr. Mathew Maurer, dr. Joshua Mitchell, dr. Maria Picken, dr. Frederick Ruberg, dr. Vaishali Sanchorawala, dr. Nitasha Sarswat, dr. Sascha Alexander Tuchman, dr. Marcus Anthony Urey, dr. Joban Vaishnav, dr. Robert Vescio, dr. Janice Wiesman, dr. Jeffrey Zonder en dr. Paula Schmitt.

Hoewel deze informatie zo nauwkeurig mogelijk is samengesteld, blijft de medische wetenschap zich voortdurend 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.

Illustraties © 2013-2026, Fairman Studios, LLC.

Omslagafbeelding: Amyloïdose komt vaak voor bij mensen van middelbare leeftijd en ouderen, maar kan ook optreden bij patiënten van in de 30 of 40 en soms zelfs op jongere leeftijd.

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	38
7	Online hulpmiddelen	39

1. OVERZICHT IN EEN MINUUT

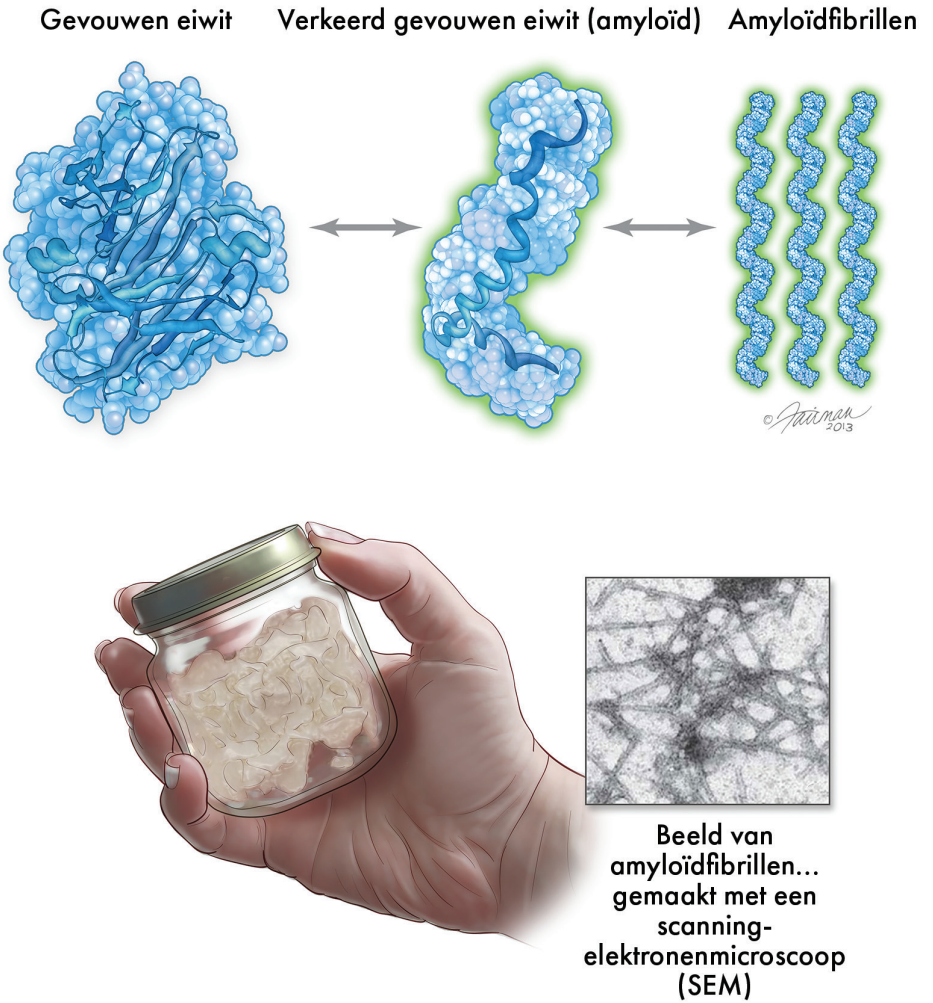
Alle normale eiwitten in ons lichaam zijn afbreekbaar en recyclebaar. Amyloïdose is een ziekte waarbij abnormale eiwitten zich verkeerd vouwen en fibrillen vormen die moeilijk afbreekbaar zijn. De amyloïd-eiwitfibrillen worden afgezet en hopen zich op in de lichaamsweefsels. Als amyloïd zich opstapelt 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. De kans dat een bepaald orgaan wordt aangetast, hangt af van het onderliggende eiwit dat zich verkeerd vouwt. Afhankelijk van de aangetaste organen 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, peesscheuren of gevoelloosheid en tintelen van de handen en voeten. Dit zijn manifestaties van schade aan, of dysfunctie van, de onderliggende organen door het amyloïd-eiwit. Behandelingen zijn erop gericht om de productie van de amyloïd-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 bevat ons DNA de genetische code voor de aanmaak van kleine moleculen die eiwitten worden genoemd. Deze eiwitten zorgen voor de structuur en functie van vrijwel 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 transport van zuurstof in ons bloed, of dat we bepaalde voedingsstoffen al dan niet kunnen verteren – wordt bepaald door de eiwitten die we aanmaken.

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 na verloop van tijd kunnen er 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.

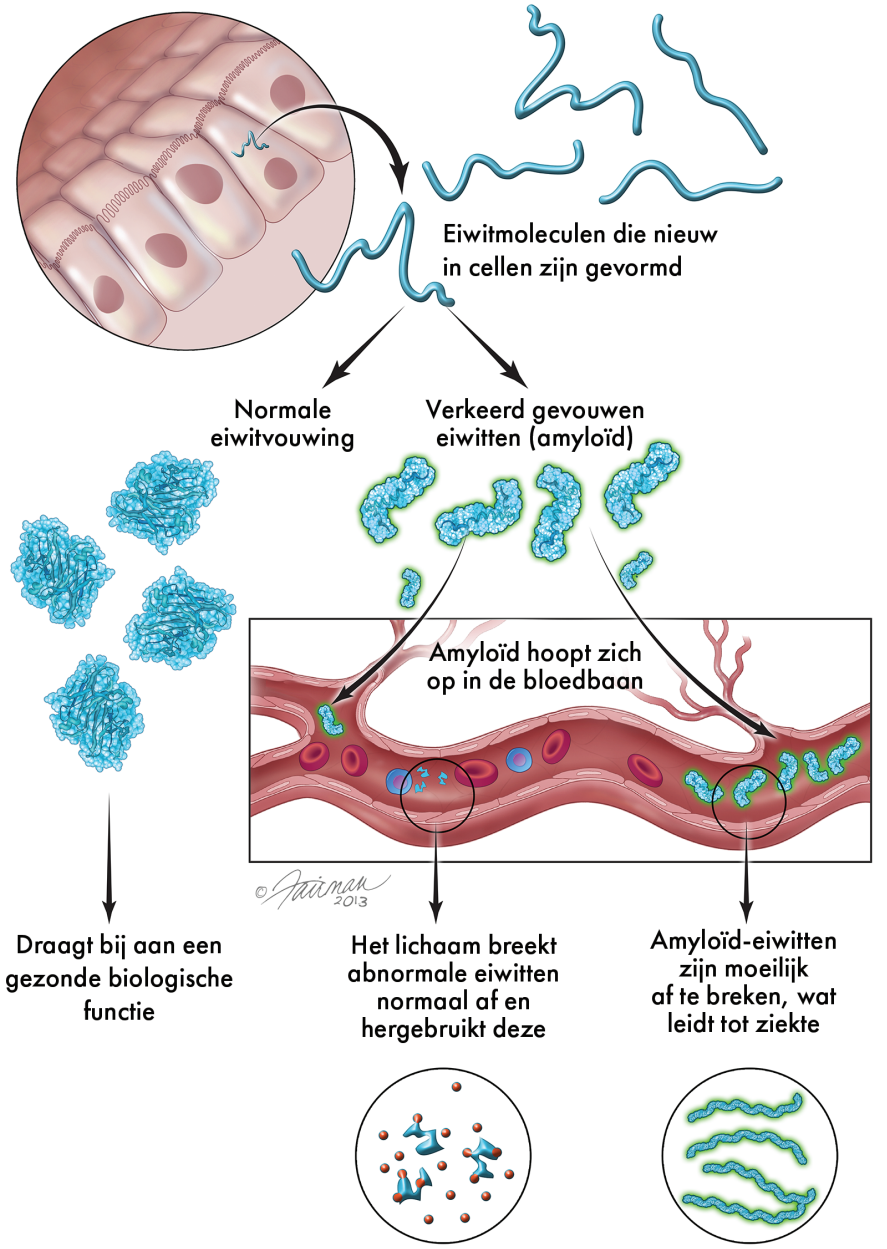


Amyloïd is een substantie veroorzaakt door het verkeerd vouwen van eiwitten. Amyloïd klontert samen tot stijve, lineaire vezels (fibrillen) die zich afzetten in de weefsels en organen.

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

Hoewel amyloïdose al bekend is sinds de 19de eeuw, is ons begrip ervan slechts in de laatste decennia aanzienlijk toegenomen. Op dit moment zijn 42 verschillende eiwitten geïdentificeerd, die, wanneer verkeerd gevouwen, worden 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 amyloïd.

Hoewel lange tijd werd 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 74.000 gevallen per jaar, met naar schatting 4.000 mensen die alleen al in Noord-Amerika worden gediagnosticeerd.



Verkeerd gevouwen eiwitten kunnen ontstaan door genetische oorzaken of door andere factoren gerelateerd aan chronische ontsteking of het ouder worden.

Dit is 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 leeftijdsgebonden vormen, komt vaker voor dan AL, en is verantwoordelijk voor maar liefst 10-15% van de gevallen van congestief hartfalen bij ouderen. Toch wordt de diagnose vaak over het hoofd gezien. Vanwege het feit dat het van oudsher als een zeer zeldzame ziekte wordt beschouwd, 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 van cruciaal belang dat clinici en pathologen amyloïdose overwegen bij patiënten met symptomen die daarop wijzen (besproken in hoofdstuk 4). Gezien de unieke kleuringseigenschappen en chemische eigenschappen van amyloïd-eiwitten is het testen op de ziekte relatief eenvoudig. Een vroege en nauwkeurige diagnose is essentieel zodat patiënten kunnen profiteren van beschikbare behandelingen (besproken in hoofdstuk 5).

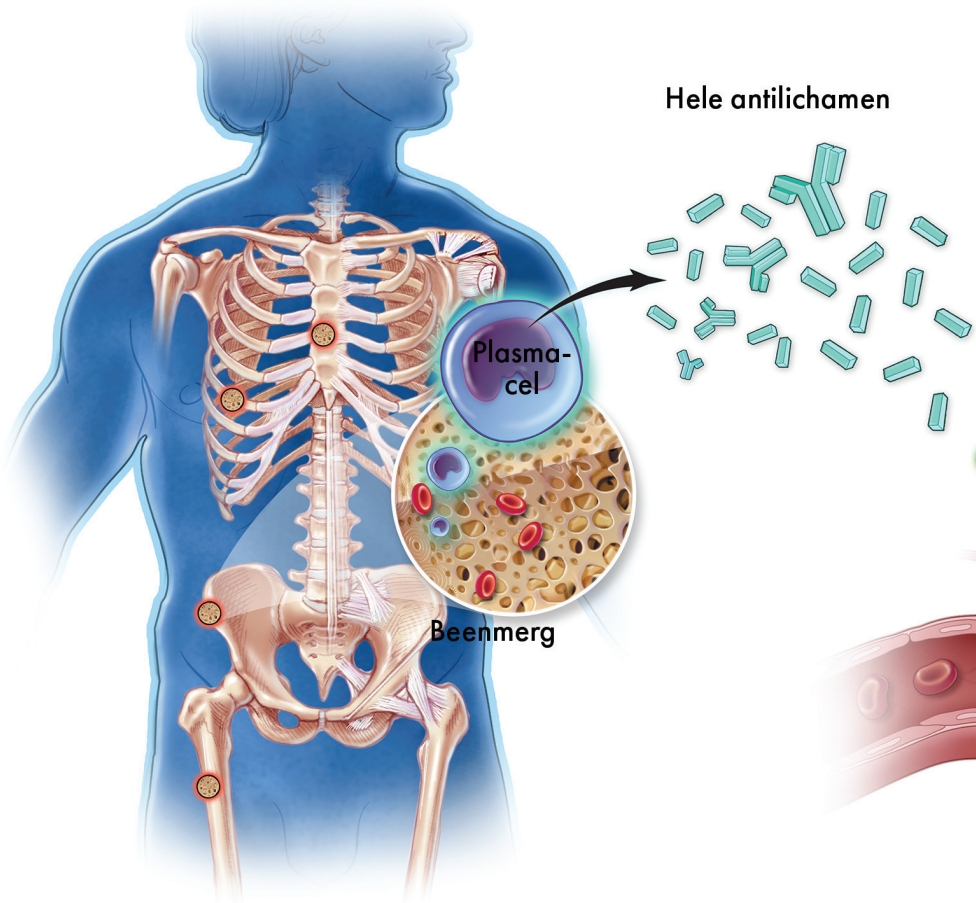
3. SOORTEN AMYLOÏDOSE

Er zijn veel verschillende eiwitten in ons lichaam die zich verkeerd kunnen vouwen en amyloïdose kunnen veroorzaken. De aanleg om afwijkende 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 ontstekings- of infectieziekten, of (in zeldzame gevallen) 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.

Naarmate de amyloïd-eiwitten zich ophopen in de bloedbaan, zetten ze zich uiteindelijk als amyloïdfibrillen af in organen en weefsels. Deze afzettingen kunnen meerdere orgaansystemen aantasten of beperkt (gelokaliseerd) zijn in één gebied van het lichaam. Amyloïdafzettingen vormen zich meestal in de nieren, het hart en de zenuwen. De lever, milt, het maag-darmkanaal, de huid en de luchtwegen kunnen ook worden aangetast. Hoewel de precursoreiwitten die leiden tot amyloïdose bestaan in verschillende soorten en maten, delen ze allemaal een gelijkaardige verkeerd gevouwen structuur wanneer ze amyloïdafzettingen vormen. De verschillende soorten amyloïdose kunnen worden geclassificeerd volgens het betrokken precursoreiwit. Zoals te zien in tabel 1 (tegenoverliggende pagina) wordt hiervoor een handig naamgevingssysteem gebruikt, waarbij het voorvoegsel 'A' verwijst naar amyloïd, gevolgd door een afkorting van het eiwit dat de aandoening veroorzaakt. AL duidt bijvoorbeeld op amyloïd afgeleid van de lichte keten antilichamen, AA duidt op serum amyloïd A-eiwit, en ATTR duidt op amyloïd dat afkomstig is van transthyretine.

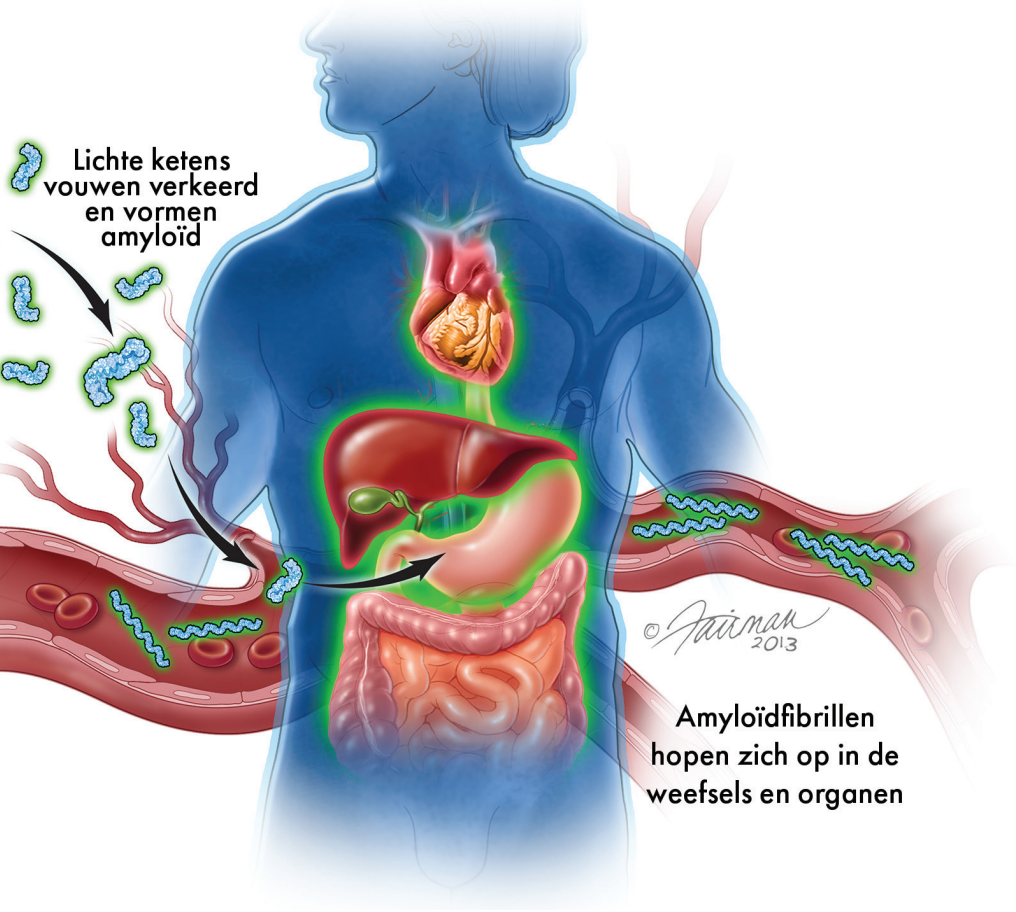
TYPE	BRON VAN AMYLOÏD (Precursoreiwit)	SYNDROOM
AL, AH, ALH	**Plasmacellen in het beenmerg** (Lichte of zware ketens van immunoglobuline, of beide)	Primaire vorm van amyloïdose, vergelijkbaar met multipel myeloom, die de nieren, het hart, de lever, het maagdarmkanaal en de zenuwen treft.
AA	**Circulerend ontstekingseiwit** (Serum amyloïd A)	Secundair aan chronische ontstekings- en infectieziekten, die de nieren en lever treffen.
ALECT2	**Witte bloedcellen** (Leukocytchemotactische 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)	**ATTRv:** Erfelijk met meer dan 130 mutaties, treft het zenuwstelsel, het maag-darmstelsel, het hart en, in zeldzame gevallen, de nieren. De 122I/V142I-mutatie treft 4% van de Afro-Amerikanen, en veroorzaakt hartziekte. **ATTRwt:** Een niet-erfelijke vorm, het zogenaamde 'wildtype', komt vaker voor en 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 maag-darmkanaal en de nieren.
AGel	**Circulerend serumeiwit** (Gelsoline)	Erfelijk, treft de ogen, huid, zenuwen en nieren.
Gelokaliseerd	**Plasmacellen in lokale weefsels** (Lichte ketens van immunoglobuline)	Komt meestal voor in de blaas, de huid en de luchtwegen.

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



Bij AL-amyloïdose produceren plasmacellen in het beenmerg te veel 'vrije lichte keten' antilichamen. Deze eiwitten vouwen zich verkeerd tot amyloïd, 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

Van oudsher werd gedacht dat AL (of primaire) amyloïdose de meest voorkomende vorm van de ziekte was. Wildtype ATTR is echter onlangs het type geworden dat het vaakst

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 hergebruikt ze na een korte tijd. Maar bij AL worden te veel losse, verkeerd gevouwen lichte ketens aangemaakt. Deze 'vrije lichte ketens' (en, in zeldzame gevallen, verkeerd gevouwen zware ketens) kunnen niet efficiënt worden afgebroken. Zij klonteren samen en vormen amyloïdfibrillen die zich ophopen in de extracellulaire ruimte van organen en weefsels. Hierdoor wordt het normaal functioneren van het lichaam aangetast. Problemen doen zich doorgaans voor in een of meerdere organen: nieren, hart, lever, milt, zenuwen, darmen, huid, tong, zacht weefsel of bloedvaten.

AA-amyloïdose

AA-amyloïdose (of secundaire amyloïdose) is het gevolg van verhoogde concentraties van het in het bloed circulerende serum amyloïd A-eiwit. Het gehalte van serum amyloïd A stijgt in ons bloed als een natuurlijke reactie op infectie en ontsteking. Als een patiënt zes maanden of langer last heeft van een infectie of ontstekingsaandoening, 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 (botontsteking), lupus en erfelijke koortssyndromen zoals familiaire mediterrane koorts (familial Mediterranean fever, FMF). Door behandeling van

de onderliggende ontstekingsaandoening 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)

Zoals de naam al aangeeft, is erfelijke amyloïdose 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 aangemaakt. Dit type wordt vaak ATTRv of 'variant ATTR' genoemd, maar wordt ook aangeduid als hATTR (erfelijke TTR) of ATTRm (gemuteerde TTR). TTR is een eiwit dat helpt bij het transport van thyroxine (een schildklierhormoon) en retinol (vitamine A) door het lichaam. Er zijn meer dan 130 bekende mutaties van TTR die ervoor zorgen dat het eiwit onstabiel wordt en zich verkeerd vouwt, waardoor amyloïd ontstaat. Diverse organen worden aangetast, met name het zenuwstelsel en het hart, waarbij de symptomen meestal op middelbare tot latere leeftijd optreden. Als voornamelijk de zenuwen zijn aangetast, staat de aandoening bekend als erfelijke of variant amyloïd met polyneuropathie (ATTRv-PN). Als voornamelijk het hart is aangetast, staat het bekend als erfelijke of variant amyloïd met cardiomyopathie (ATTRv-CM).

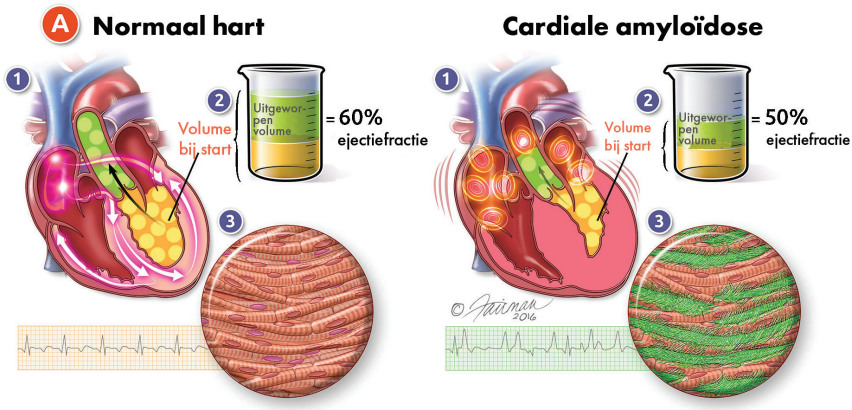
De meest onderzochte mutatie van TTR wereldwijd heet Val30Met. Deze kan zenuwschade veroorzaken en soms ook hartproblemen. Een andere veel voorkomende mutatie in de

Verenigde Staten is Thr60Ala, die verdikking van de hartspier en zenuwletsel veroorzaakt en het vaakst voorkomt bij personen van Ierse afkomst, met name in de Appalachen in de Verenigde Staten. Hoewel transthyretine-gemedieerde amyloïdose (ATTRv) voorkomt in families van bijna elke etniciteit, is er één TTR-variant, V122I/V142I, die relatief vaak lijkt voor te komen bij mensen met een Afro-Amerikaanse of Afro-Caribische achtergrond. Naar schatting draagt 3-4% van de Afro-Amerikanen deze variant van het TTR-gen, wat alleen al in de VS neerkomt op meer dan 1,35 miljoen personen die de variant dragen. Hierdoor vertegenwoordigt ATTRv een aanzienlijk deel van het totaal aantal gevallen van amyloïdose die optreden bij Afro-Amerikanen (25% van alle gevallen van amyloïdose in deze bevolkingsgroep). Het is belangrijk dat artsen dit overwegen als een mogelijke oorzaak van congestief hartfalen bij Afro-Amerikanen.

Wildtype transthyretine-amyloïdose (ATTRwt)

Wildtype transthyretine-amyloïdose (ATTRwt, voorheen ook wel seniele systemische of leeftijdsgebonden ATTR genoemd) is meestal een ziekte die zich op latere leeftijd manifesteert en niet erfelijk is. Met andere woorden: er is bij deze vorm van ATTR geen mutatie in het TTR-gen. Amyloïdafzettingen hopen zich op in het lichaam afkomstig van normale (wildtype) transthyretine-eiwitten. ATTRwt amyloïdafzettingen hopen zich voornamelijk op in het hart van oudere volwassenen. Patiënten bij wie deze aandoening voorkomt, hebben meestal langzaam verergerende hartsymptomen. Er wordt gedacht dat zowel erfelijke als wildtype TTR-gemedieerde amyloïdose meer voorkomt dan AL-amyloïdose, hoewel de diagnose vaak niet wordt gesteld. Zo worden ATTR-afzettingen in het hart bijvoorbeeld aangetroffen bij maximaal 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). Hoewel de term 'seniel' vroeger werd gebruikt om deze groep subtypes van amyloïdose te beschrijven, houdt deze aandoening geen verband met seniliteit of dementie.



ATTR veroorzaakt vaak hartfalen met behouden ejectiefractie (HFpEF).

ALECT2-amyloïdose

Een van de meest recente toevoegingen aan de lijst van amyloïd-eiwitten is ALECT2, dat is afgeleid van een eiwit dat wordt aangemaakt door witte bloedcellen (leukocyten). Deze ziekte wordt het vaakst gezien bij mensen van inheemse Amerikaanse, Mexicaanse en First Nations-afkomst. Het werd ook gezien in zowel India als het Midden-Oosten. Hoewel er doorlopend onderzoek is naar waarom LECT2 verkeerd vouwt en amyloïdafzettingen vormt bij getroffen mensen, is er geen duidelijk bewijs dat ALECT2 het resultaat is van genetische mutaties. Net als bij de leeftijdsgebonden vormen van systemische amyloïdose, namelijk ATTRwt en de vormen

vermeld in het onderstaande gedeelte ('Andere soorten amyloïdose'), worden amyloïdafzettingen gevormd uit niet-gemuteerde (wildtype) eiwitten. Deze vorm van de ziekte kan verkeerd of onvoldoende gediagnosticeerd worden. Uit één onderzoek bleek zelfs dat ALECT2 een vrij vaak voorkomend type amyloïdose van de nieren is, met name bij patiënten van Mexicaanse afkomst. In een analyse van amyloïdbevattende niermonsters was ALECT2 het op twee na meest voorkomende type (2,5%), vergeleken met AL (86%), AA (7%) en ATTR (1,4%).

Aβ_2M-amyloïdose

Aβ_2M-amyloïdose (ook wel dialysegerelateerde amyloïdose) kan optreden bij patiënten die lijden aan nierfalen, en die al jarenlang dialyse ondergaan. Een serumeiwit, bèta-2-microglobuline (β_2M), dat in het bloed circuleert, hoopt zich op in het bloed omdat het niet door de dialysefilter kan passeren. Dit is mogelijk minder vaak 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_2M bestaande fibrillen zich op in weefsels, vooral in de gewrichten en pezen. Dit veroorzaakt pijn, stijfheid en vloeistof in de gewrichten, evenals carpale tunnelsyndroom.

Andere soorten amyloïdose

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

Hoewel ATTRwt de meest voorkomende leeftijdsgebonden vorm van amyloïdose is, zijn andere voorbeelden van leeftijdsgebonden 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 amyloïdafzettingen kunnen voorkomen in afzonderlijke gebieden van het lichaam, zonder aanwijzingen voor een systemische ziekte. Deze gelokaliseerde, tumorachtige afzettingen komen het vaakst voor in de blaas en luchtwegen (bijv. luchtpijp of longen). Afzettingen zijn ook vastgesteld in en rond het oog, het maag-darmkanaal, de huid en de borst. Meestal bestaan de gelokaliseerde amyloïdafzettingen uit lichte keten immunoglobulinen (zoals bij AL-amyloïdose). Maar bij gelokaliseerde amyloïdose bevinden de afwijkende plasmacellen die de amyloïd lichte ketens produceren zich in de getroffen weefsels, niet in het beenmerg.

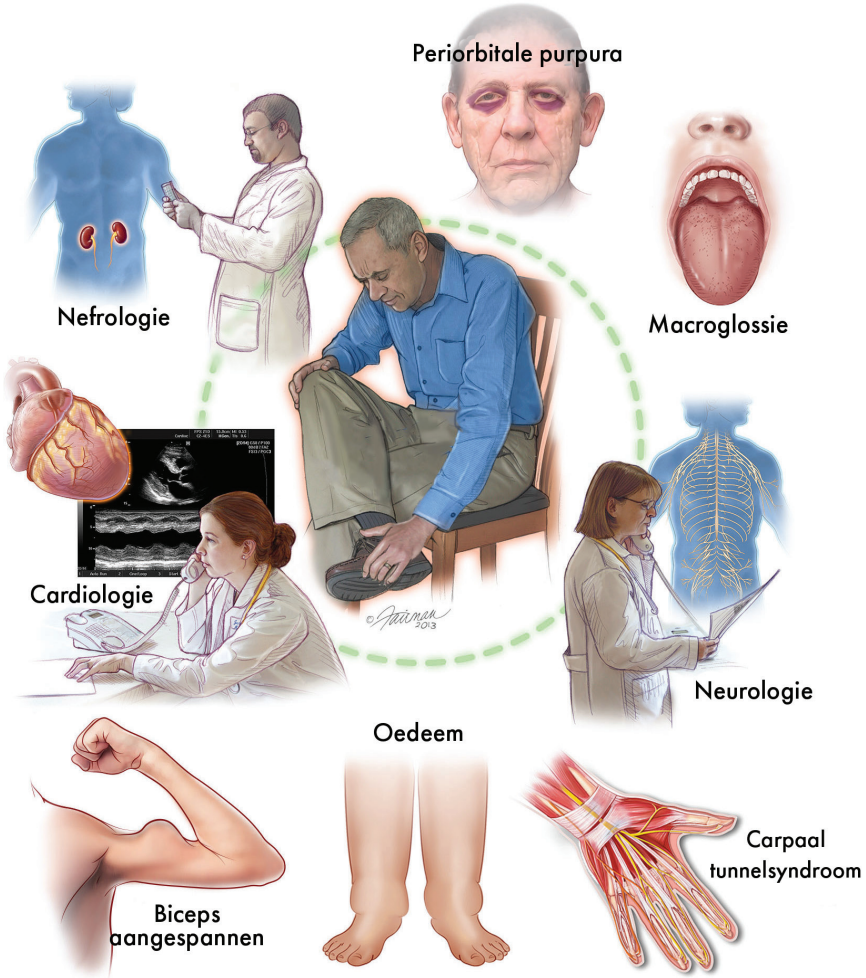
Andere niet-systemische soorten amyloïdose worden geassocieerd met hormooneiwitten, veroudering of specifieke gebieden van het lichaam. Een bijzonder geval van gelokaliseerde amyloïdose is cerebrale amyloïde angiopathie (CAA). Hoewel de oorzaak nog onbekend is, kan CAA bij sommige mensen erfelijk zijn. Amyloïd-eiwitten zetten zich af in de wanden van de slagaders in de hersenen. Hierdoor neemt het risico op een beroerte, dementie en bloedingen toe. 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 nierschade als gevolg van amyloïdose. Omdat veel vaker voorkomende ziekten zoals diabetes ook eiwitten in de urine kunnen veroorzaken, denken gezondheidszorgverleners meestal niet als eerste aan amyloïdose.

Amyloïdose verschijnt meestal op middelbare leeftijd en bij oudere mensen, maar kan ook bij iemand van in de 30 of 40 optreden, en soms zelfs op jongere leeftijd. Afhankelijk van waar in het lichaam ze zich voordoen, kunnen amyloïdafzettingen 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 (periorbitale 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 ziekte



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).

zoals amyloïdose, of denken daar niet aan. Het is niet ongebruikelijk dat een getroffen persoon gedurende een periode van vele maanden of zelfs jaren meerdere artsen bezoekt voordat de diagnose amyloïdose in overweging wordt genomen. Sommige patiënten ontwikkelen orgaanfalen voordat een juiste diagnose wordt gesteld. Met uitzondering van ATTR-amyloïdose waarbij het hart is aangetast, en die kan worden vastgesteld met behulp van een speciaal beeldvormend onderzoek dat verderop in deze brochure uitvoerig wordt besproken, wordt amyloïdose altijd bevestigd door middel van een biopsie. 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 gedeelte). 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. het tast meer dan één orgaansysteem aan). De organen die het vaakst betrokken zijn bij AL-amyloïdose, zijn de nieren (ongeveer 70% van de patiënten), het hart (60%), het zenuwstelsel (30%) en het maag-darmkanaal (10%). Daarom zou de combinatie van nier-, hart-, zenuw-, maag- of leverziekte, zonder een andere duidelijke oorzaak, de arts moeten aansporen om te testen op amyloïdose.

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

1. *Verlies van grote 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*

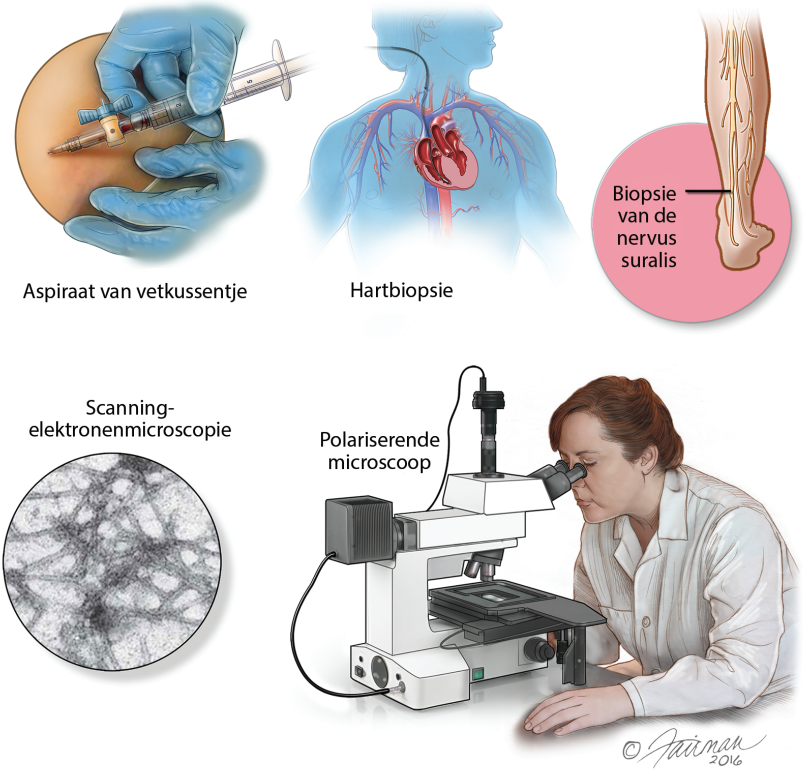
(aritmie) die niet reageert op conventionele behandeling, vaak in combinatie met normale of lage bloeddruk; of hartfalen zonder duidelijke oorzaak. Deze bevindingen wijzen op betrokkenheid van het hart.

3. *Vergrote lever (hepatomegalie) zonder alcoholgebruik of andere verklaring, vaak met afwijkende leverbloedtesten, waaronder verhoogde alkalische fosfatase. Dit wijst op betrokkenheid van de lever.*
4. *Gevoelloosheid, tintelend gevoel of pijn in de vingers of tenen (perifere neuropathie), carpale 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 betrokkenheid van de zenuwen.*

Testen op amyloïdose

Zodra het vermoeden van amyloïdose bestaat, zijn vroege opsporing en nauwkeurige evaluatie onontbeerlijk zodat patiënten kunnen profiteren van de vele therapieën die nu beschikbaar zijn (besproken in het volgende gedeelte). Bloed- en urinetests kunnen aanwijzingen geven voor de diagnose, maar de diagnose moet worden bevestigd met een weefselbiopsie of met een specifieke nucleaire scan (nucleaire scintigrafiescan) van het hart bij patiënten met vermoede cardiale ATTR-amyloïdose. Wanneer het hart is aangetast, moet AL-amyloïdose worden uitgesloten door het uitvoeren van bepaalde bloed- en urinetests.

Wanneer AL-amyloïdose wordt vermoed of niet is uitgesloten door bloed- en urinetests, is de gouden standaard voor het detecteren van amyloïdafzettingen het uitvoeren van Congorood-kleuring op een weefselmonster afkomstig van een aspiraat van de vetkussentjes en beenmergbiopsie. Hoewel biopten kunnen



De gouden standaard voor het opsporen van amyloïdose is het gebruik van Congorood-kleuring op een weefselmonster, dat appelgroen lijkt wanneer bekeken onder een polariserende microscoop. Lasermicrodissectie gevolgd door massaspectrometrie kan het type amyloïd in vrijwel 100% van de gevallen bepalen.

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. Bij deze minimaal invasieve procedure wordt de huid van de buik verdoofd met een plaatselijke verdoving, en wordt een naald 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 amyloïd, heeft deze een roze kleur bij Congorood-kleuring en onder een standaard microscoop wordt bekeken, en een karakteristiek appelgroen uiterlijk wanneer het wordt bekeken met een polariserende microscoop.
In het geval van AL-amyloïdose behoren het aspireren van de vetkussentjes en een beenmergbiopsie tot de eerste uitgevoerde tests. Als het aspireren van de vetkussentjes en de beenmergbiopsie negatief zijn voor amyloïdose, maar het vermoeden van de ziekte sterk blijft, dient een directe biopsie van het aangetaste orgaan (bijvoorbeeld, hart, nier of lever) plaats te vinden. Als amyloïdose aanwezig is in het biopsieweefsel, zal het gebruik van Congorood-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 Congorood-kleuring, omdat een te sterke kleuring van het weefselmonster foutieve resultaten kan geven. Het visualiseren van het weefsel met een elektronenmicroscoop zal de klassieke structuur van amyloïdfibrillen tonen, wat helpt om de aanwezigheid ervan te bevestigen.

Het soort amyloïdose vaststellen

Aantonen dat amyloïd aanwezig is in een orgaan is slechts het begin van het proces. Nu moet worden vastgesteld wat voor soort amyloïd de ziekte veroorzaakt om een passende, geïndividualiseerde behandeling te plannen. In alle gevallen

moet het identificeren van het soort amyloïd gebaseerd zijn op evaluatie van de afwijkende eiwitafzettingen in de getroffen weefsels. Het wordt aanbevolen dat deze aanvullende tests op het weefselmonster worden uitgevoerd in een gespecialiseerd amyloïdosecentrum (zie hoofdstuk 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 nog steeds wordt vermoed maar niet is bevestigd.

Bij 98% van de patiënten met AL-amyloïdose zal 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) disproportioneel verhoogde niveaus van het ene of het andere type aantonen bij ongeveer 98% van de patiënten met AL-amyloïdose. Deze test behoort vaak tot de eerste tests die worden uitgevoerd. Een beenmergbiopsie, zoals hierboven vermeld, toont vaak amyloïdafzettingen en in bijna alle gevallen de afwijkende (klonale) plasmacellen die de defecte, amyloïdvormende lichte ketens produceren. Deze cellen worden geïdentificeerd met speciale kleuringstechnieken (immunohistochemie) of celsorteertechnieken (flowcytometrie).

Indien deze testen negatief zijn, moeten andere vormen van de ziekte worden onderzocht, waaronder de ATTR-types. Met moleculaire en genetische testen op bloedmonsters kan worden nagegaan of de patiënt een erfelijke vorm van amyloïdose 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 kans van 50% 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, hoewel zeldzaam, 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 te ontrafelen, 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 op het geboed van werk of ziektekostenverzekering. Patiënten worden aangemoedigd om voorafgaand aan het testen een bevoegde genetisch adviseur te raadplegen.

Belangrijk is dat de overige medische voorgeschiedenis van een patiënt soms aanwijzingen geeft over het meest waarschijnlijke type amyloïdose Voor patiënten met chronische ontstekings- of infectieziekten, of langdurige nierdialyse, moet de primaire overweging respectievelijk AA- of $A\beta_2M$-amyloïdose zijn. Herhaalde beroertes of progressieve dementie met bewijs van herhaalde kleine hersenbloedingen op een MRI wijzen op cerebrale amyloïde angiopathie (CAA). Bij een persoon ouder dan 50 jaar, met congestief hartfalen en een toegenomen wanddikte op een echocardiogram zonder dat er sprake is van hypertensie, moet de primaire overweging wildtype ATTR-amyloïdose (ATTRwt) zijn.

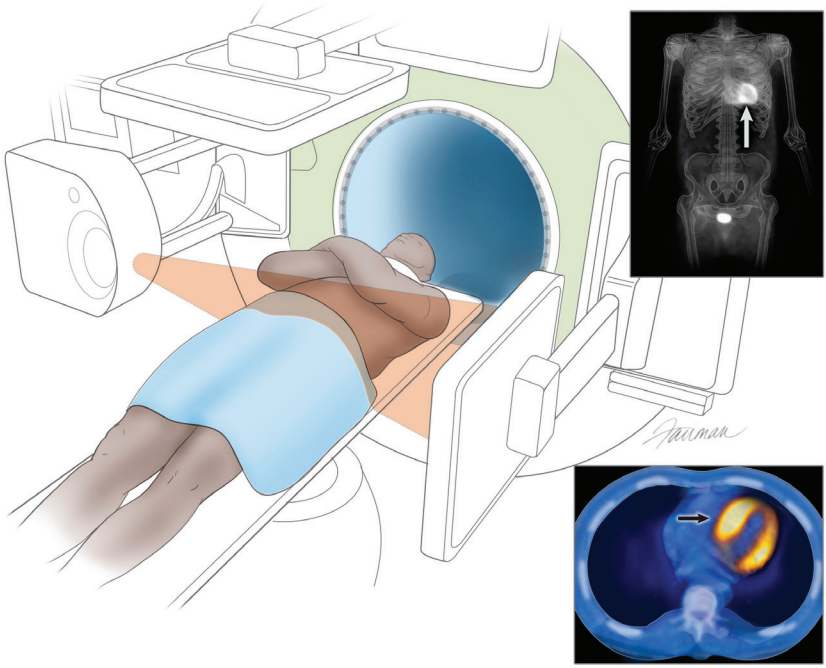
Ondertussen beloven recente ontwikkelingen op het gebied van proteomica een revolutie teweeg te brengen in de exacte diagnose van amyloïdose. Proteomica is de studie van het volledige geheel

aan 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, kan 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 vaststellen van het soort amyloïdose. Om de test uit te voeren, worden Congorood-positieve monsters ontleed en afgebroken tot kleinere fragmenten van eiwitmoleculen (peptiden genaamd). De peptiden worden vervolgens geanalyseerd met behulp van een proces dat bekend staat als 'vloeistofchromatografie in combinatie met tandem-massaspectrometrie', ook kortweg massaspectrometrie of LMD-MS genoemd. Onderzoeken hebben aangetoond dat LMD-MS de mogelijkheid heeft om de meeste bekende amyloïd-eiwitten te identificeren met bijna 100% nauwkeurigheid, evenals het vermogen nieuwe eiwitten te karakteriseren. Bepaalde vormen van amyloïdose die in het verleden vaak niet werden herkend, zoals Val122Ile, de TTR-variant die cardiale amyloïdose 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.

Zoals eerder vermeld, is er één situatie waarin cardiale amyloïdose zonder biopsie kan worden gediagnosticeerd. Als cardiale ATTR-amyloïdose wordt vermoed, kan een diagnose worden gesteld met behulp van een nucleaire scan, Tc-99m PYP (pyrofosfaatscan) in de Verenigde Staten en DPD/HMDP in Europa. Als er sprake is van een afwijkende opname van de tracer in het hart, in combinatie met typische echocardiografische of cardiale MRI-bevindingen, en als bloed- en urinetests bij de screening voor AL negatief zijn, kan de diagnose van ATTR worden bevestigd. Er moet worden opgemerkt dat andere

soorten amyloïdose, zoals AL of apolipoproteïne, soms kunnen leiden tot een positieve nucleaire scan, evenals andere technische problemen, zoals bloedophoping. Het stellen van de diagnose amyloïdose op basis van alleen beeldvormend onderzoek van het hart vereist aanzienlijke expertise en er moeten cardiologen en/of specialisten in nucleaire geneeskunde met ervaring in het evalueren van amyloïdose bij worden betrokken.

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.



Nadat AL-amyloïdose is uitgesloten met onderzoek naar vrije lichte ketens in het serum en eiwitelektroforese en immunofixatie van serum en urine, kan een botscan met technetium-99m-pyrofosfaat (Tc-99m-PYP-scan) worden gebruikt als niet-invasieve methode om ATTR-amyloïdose vast te stellen.

5. BEHANDELINGEN

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

Bij het werken met een team van artsen – waaronder 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. Ook factoren zoals de conditie, leeftijd en persoonlijke voorkeuren van de patiënt moeten in acht worden genomen. Indien niet tijdig behandeld, zullen amyloïdafzettingen weefsels blijven beschadigen met als gevolg orgaanfalen, en mogelijk overlijden.

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 amyloïd-eiwit om verdere vorming van amyloïdafzettingen te voorkomen.

In sommige gevallen kunnen, als de productie van afwijkend eiwit wordt gestopt, bestaande amyloïdafzettingen 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 amyloïd-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 en een amyloïd vormt. Een derde strategie, die op het

moment van schrijven in klinische onderzoeken worden bestudeerd, bestaat erin om amyloïdafzettingen rechtstreeks aan te pakken, hetzij door experimentele immuunstrategieën of door de amyloïdfibrillen te destabiliseren zodat ze gemakkelijker door het lichaam worden afgebroken. Experts op het gebied van amyloïdose kunnen helpen bij het beoordelen van de beste behandelingen voor elk geval en bij het beoordelen van eventuele bijwerkingen.

AL-amyloïdose

Bij AL-amyloïdose (of primaire amyloïdose), een vaak gediagnosticeerde vorm van de ziekte, is vaak sprake van aantasting van meerdere organen. Zonder behandeling is de gemiddelde overlevingstijd ongeveer 12-18 maanden, en slechts ongeveer 6 maanden voor patiënten met ernstig verminderde hartfunctie. Wanneer de diagnose vroeg genoeg wordt gesteld en de juiste behandeling wordt toegepast, kunnen veel patiënten nog tientallen jaren een goede kwaliteit van leven behouden. Het doel van de behandeling is om het aantal afwijkende lichte keten-antilichaameiwitten dat door de plasmacellen wordt aangemaakt, te verminderen.

In het verleden waren de chemotherapiemiddelen melfalan (ook bekend als Alkeran) of cyclofosfamide (Cytoxan) vaak de eerste keuze, meestal in combinatie met dexamethason, een steroïd dat samenwerkt met deze middelen om de plasmacellen te doden. Deze en andere geneesmiddelen werden gebruikt bij de behandeling van multipel myeloom (een vorm van plasmacelkanker). Aangezien chemotherapie bijwerkingen kan hebben, waaronder misselijkheid, braken, haaruitval, infecties en extreme vermoeidheid, werden de dosering(en) en/of het toedieningsschema van het/de geneesmiddel(en) vaak aangepast of stopgezet ten gunste van nieuwere geneesmiddelen en behandelingen.

De huidige eerstelijnsbehandeling die de voorkeur geniet, onlangs goedgekeurd door de FDA, is een combinatie van daratumumab (Darzalex-Faspro) met bortezomib (Velcade), cyclofosfamide (Cytoxan) en dexamethason (Decadron). Daratumumab richt zich op het CD38-molecuul op de plasmacellen. Nieuwere antilichamen die zich op

verschillende manieren op plasmacellen richten, worden ontwikkeld als behandeling voor multipel myeloom en andere vormen van bloedkanker, en het is waarschijnlijk dat ze uiteindelijk ook bij AL-amyloïdose zullen worden getest. Aan het einde van dit gedeelte is een QR-code opgenomen die kan worden gescand voor een overzicht van een aantal behandelingen die op het moment van dit schrijven bij AL worden toegepast. Veel van deze behandelingen maken deel uit van klinische onderzoeken en onderzoeken voor patiënten met AL-amyloïdose.

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 afwijkende lichte ketens aanmaken, zoals daratumumab dat doet). Deze 'depleters' vormen een experimentele benadering die momenteel wordt onderzocht in klinische onderzoeken. Door zich op deze manier te richten op de amyloïdafzettingen, kan het immuunsysteem deze mogelijk identificeren, destabiliseren en op meer doeltreffende wijze verwijderen.

Tot de nieuwere immunotherapieën behoren bispecifieke antilichamen en behandeling met chimere antigeenreceptor-T-cellen (CAR-T). Bispecifieke antilichamen vormen een klasse van antilichamen die zich op twee verschillende moleculen kunnen richten, waarvan er één CD3 is, een eiwit dat op T-cellen tot expressie komt. Het andere doelwit is vaak een eiwit dat op plasmacellen tot expressie komt, zoals BCMA, GPRC5D of FCRH5. Er zijn momenteel meerdere bispecifieke antilichamen goedgekeurd voor multipel myeloom, die ook kunnen worden gebruikt bij AL-amyloïdose, waaronder teclistamab (BCMA x CD3), elranatamab (BCMA x CD3), linvoseltamab (BCMA x CD3) en talquetamab (GPRC5D x CD3). CAR-T-therapie is een nieuwere soort behandeling waarbij T-cellen bij patiënten worden afgenomen en vervolgens worden aangepast om een nieuwe receptor tot expressie te brengen die moleculen zoals BCMA op plasmacellen kan herkennen. Twee tegen BCMA gerichte CAR-T-therapieën zijn momenteel goedgekeurd voor multipel myeloom, namelijk ide-cel en cilta-cel, en deze zijn ook toegepast bij AL-amyloïdose. Er zijn lopende klinische onderzoeken waarin bispecifieke antilichamen en CAR-T-therapieën voor AL-amyloïdose worden getest.

Bij zorgvuldig geselecteerde patiënten is gebleken dat een zeer hoge dosis chemotherapie (intraveneus melfalan) in combinatie met een stamceltransplantatie doeltreffend is. Stamcellen worden aangetroffen in het beenmerg. 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 overzicht van de (goedgekeurde en experimentele) behandelingen die momenteel worden gebruikt en/of in klinische onderzoeken worden getest, kan worden gedownload door de volgende QR-code te scannen:

AA-amyloïdose

AA-amyloïdose (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 familiaire mediterrane koorts). Bij AA-amyloïdose verloopt 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 amyloïd door het precursoreiwit serumamyloïde A dat in het bloed circuleert te verminderen. Voor patiënten met nierfalen zijn dialyse en niertransplantatie mogelijke behandelingen. Belangrijk is dat bij niertransplantatie, als het afwijkende eiwit dat de oorspronkelijke nierbeschadiging veroorzaakte niet wordt aangepakt, uiteindelijk amyloïd 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 vaakst getroffen. Wanneer voornamelijk het hart is aangetast, wordt dit aangeduid als ATTR-CM, en wanneer voornamelijk de zenuwen zijn aangetast, wordt dit aangeduid als ATTR-PN. Zonder interventie, afhankelijk van de specifieke mutatie, varieert de overlevingskans tussen 5-15 jaar vanaf het begin van de symptomen van de ziekte.

Jarenlang was levertransplantatie met de lever van een overleden donor of een gedeelte van de lever van een gezonde levende donor de definitieve behandeling, aangezien het meeste transthyretine-eiwit in de lever wordt geproduceerd. Mogelijke obstakels voor levertransplantatie zijn onder meer de slechte gezondheidstoestand van veel patiënten met ATTRv, en ook het gebrek aan beschikbare donorlevers. Nu er goedgekeurde therapeutische behandelingen beschikbaar zijn en nieuwe geneesmiddelen worden ontwikkeld, 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).

Uit onderzoek blijkt dat het verminderen van de hoeveelheid afwijkend eiwit waaruit amyloïd kan ontstaan, de orgaanfunctie kan verbeteren. Twee gendempers die momenteel door de FDA zijn goedgekeurd voor behandeling zijn vutrisiran (Amvuttra) en eplontersen (Wainua). 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 hergebruikt, 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 van hun symptomen.

De eerste door de FDA goedgekeurde stabilisator voor ATTR-patiënten is tafamidis (Vyndamax). Dit geneesmiddel voorkomt dat het mutante TTR verkeerd gevouwen wordt en amyloïd vormt. De tweede stabilisator die goedkeuring van de FDA kreeg, was acoramidis (Attruby), terwijl diflunisal (Dolobid) een andere stabilisator is die mogelijk off-label kan worden gebruikt. Deze orale geneesmiddelen zijn kleine moleculen die zich binden aan de precursoreiwitten en hun structuur stabiliseren, zodat ze geen amyloïdfibrillen 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. Ze worden vaak ‘depleters’ genoemd en worden momenteel bestudeerd in klinische onderzoeken. Door zich op deze manier te richten op de amyloïdafzettingen, kan het immuunsysteem deze mogelijk identificeren, destabiliseren en op meer doeltreffende wijze verwijderen.

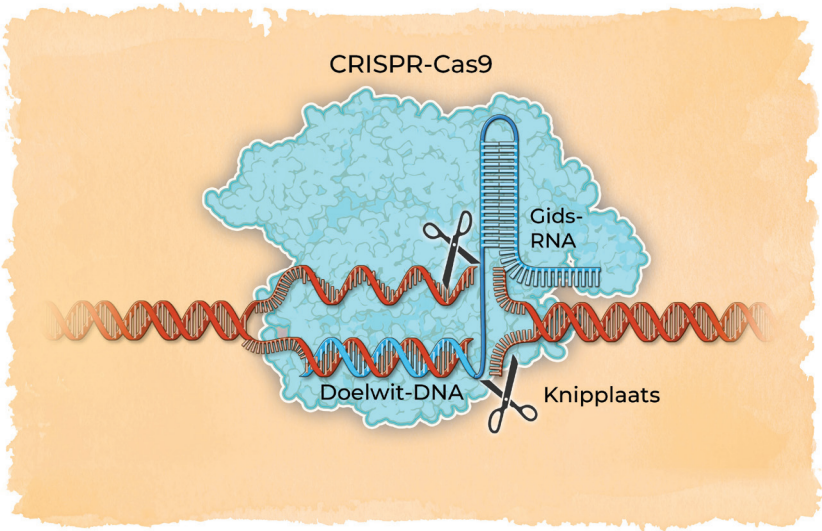
ATTRwt (Wildtype amyloïdose)

(Voorheen aangeduid als 'seniele systemische amyloïdose of leeftijdsgebonden amyloïdose')

Bij wildtype transthyretine-amyloïdose (ATTRwt), vaak ATTR-CM genoemd, is vooral het hart aangetast. De prognose hangt doorgaans af van de mate waarin het hart is aangetast op het moment dat de diagnose bij de patiënt wordt gesteld.

De huidige door de FDA goedgekeurde behandelingen in de Verenigde Staten zijn de twee stabilisatoren tafamidis (Vyndamax) en acoramidis (Attruby), en de demper vutrisiran (Amvuttra). Deze behandelingen werden in meer detail besproken in het vorige gedeelte over ATTRv. In sommige van de ernstigere gevallen, wanneer de patiënt voldoet aan strenge criteria, kan harttransplantatie worden overwogen.

Een ander klinisch onderzoek voor zowel ATTRv als ATTRwt is CRISPR. Aangezien sommige vormen van amyloïdose het gevolg zijn van een mutatie in een gen dat in het DNA van een persoon aanwezig is, zou men zich kunnen afvragen of er een manier is om zich rechtstreeks op het gen zelf te richten of het aan te passen om het probleem op te lossen. Theoretisch gezien kan dit voordelen hebben ten opzichte van sommige van de eerder besproken behandelingsbenaderingen. Terwijl de 'gendempers' 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 stabilisatoren, die zich op het eiwit zelf richten) continu worden gebruikt om doeltreffend te zijn. Als het DNA zelf echter permanent aangepast



Genbewerking voor ATTR-amyloïdose momenteel in klinisch onderzoek

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 doorbraak met de naam CRISPR, kan dit binnenkort mogelijk zijn. CRISPR kan worden gebruikt om genen nauwkeurig aan te passen en is een dusdanig belangrijke vooruitgang ten opzichte van oudere genbewerkingstechnieken dat de uitvinders van CRISPR hiervoor de Nobelprijs voor de Scheikunde 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 die ernstige bijwerkingen kunnen veroorzaken.

Een overzicht van de (goedgekeurde en experimentele) behandelingen die momenteel worden gebruikt, kunt u downloaden door de volgende QR-code te scannen:

$A\beta_2M$-amyloïdose

Bij $A\beta_2M$-amyloïdose (of dialysegerelateerde amyloïdose) wordt niertransplantatie beschouwd als de beste behandelingsoptie om de symptomen onder controle te houden. Dialysemembranen met een laag kopergehalte kunnen het begin van de ziekte voorkomen of vertragen.

Gelokaliseerde amyloïdose

Voor amyloïdafzettingen die zich voordoen in afzonderlijke 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), die de hersenen aantast, bestaat de gebruikelijke aanpak erin ervoor te zorgen dat hoge bloeddruk, ook wel hypertensie genoemd, goed wordt behandeld en dat eventuele geneesmiddelen die de bloedstolling verminderen, zoals bloedverdunners of aspirine, zorgvuldig worden beoordeeld om na te gaan of de voordelen ervan opwegen tegen de risico's op bloedingen. Er bestaan ook behandelingen die de symptomen van CAA kunnen helpen verminderen, zoals geneesmiddelen die het geheugen helpen verbeteren of die de tijdelijke neurologische episodes behandelen die bij sommige patiënten met CAA optreden. Er zijn nog geen geneesmiddelen waarvan is aangetoond dat ze de progressie van CAA vertragen.

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 diureticum 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. Soms hebben patiënten die eerder een hoge bloeddruk hadden, geen bloeddrukverlagende middelen meer nodig, aangezien de bloeddruk om verschillende redenen laag kan worden. Patiënten die een zeer lage bloeddruk hebben, kunnen medicijnen nodig hebben om hun bloeddruk te verhogen en zo duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd te voorkomen.
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-pijngeleidende zenuwen en blokkeren de pijngeleidende zenuwen. Het is vaak nuttig om specialisten (cardioloog of nefroloog) die ervaring hebben met amyloïdose in te schakelen bij de behandeling van de symptomen. Andere nuttige diensten zijn onder meer fysiotherapie of ergotherapie om tijdens de behandeling kracht en functie te behouden of te herstellen. Lymfoedeemtherapeuten die gespecialiseerd zijn in de behandeling van vochtophoping in de benen of andere weefsels, kunnen eveneens van grote waarde zijn. In ernstigere gevallen wordt ook een orgaantransplantatie als optie overwogen.

Deelnemen aan klinisch onderzoek

Klinische onderzoeken zijn studies waarin nieuwe manieren worden getest om ziekten te diagnosticeren en te behandelen. 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 amyloïdosecentra of www.ClinicalTrials.gov bezoeken. Patiënten kunnen ook zoeken in PubMed.gov om wetenschappelijke, door vakgenoten beoordeelde artikelen te vinden over onderzoek dat al is afgerond.



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

We begrijpen dat er verschillende redenen zijn waarom sommige patiënten de regio waar zij wonen niet kunnen verlaten voor behandeling of een second opinion. 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 begeleiding. Stuur een e-mail naar Info@AmyloidosisSupport.org.

De International Society of Amyloidosis (ISA) beschikt over een overzichtslijst van centra voor amyloïdose. Hun website is https://www.isaamyloidosis.org/. Indien u een centrum voor amyloïdose bent maar niet in de ISA-overzichtslijst bent opgenomen, of indien u vragen heeft, kunt u contact opnemen via info@isaamyloidosis.org.

Als u een patiënt of verzorger bent en geen centrum bij u in de buurt kunt vinden, stuur dan een e-mail naar info@AmyloidosisSupport.org voor meer informatie.

Het onderzoeksconsortium voor amyloïdose (Amyloidosis Research Consortium) heeft ons het volgende hulpmiddel ter beschikking gesteld om behandelcentra en klinische onderzoeken te vinden waarvoor patiënten mogelijk in aanmerking komen. Scan de QR-code voor meer informatie. https://directory.isaamyloidosis.org/provider-directory-list/

7. ONLINE HULPMIDDELEN

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

Amyloidosis Support Groups

AmyloidosisSupport.org

Andere nuttige bronnen zijn:

- Amyloidosis Alliance
  amyloidosisalliance.org
- Amyloidosis Army
  amyloidosisarmy.org
- Amyloidosis Foundation
  amyloidosis.org
- Amyloidosis Research Consortium
  arci.org
- Amyloidosis Speakers Bureau
  mm713.org//asb/
- Amyloidosis Support Groups
  amyloidosissupport.org
- Amyloid Support Group UK
  amyloidosisuk.org
- Canadian Amyloidosis Support Network Facebook Group
  facebook.com/groups/194563300561853
- National Organization for Rare Disorders
  rarediseases.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:

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



AMYLOÏDOSE-ONDERSTEUNINGSGROEPEN

amyloidosissupport.org

amyloidaware.com