

Informatie voor de huisarts over

Amyloïdose



Inhoud

INLEIDING	Pagina 1
TOTSTANDKOMING	Pagina 1
AMYLOÏDOSE	Pagina 2
Enkele feiten	Pagina 2
- Vóórkomen	Pagina 2
- Etiologie en erfelijkheid	Pagina 3
- Diagnose en beloop	Pagina 3
Symptomen	Pagina 5
- Symptomen algemeen	Pagina 5
- Symptomen AL-amyloïdose	Pagina 5
- Symptomen erfelijke ATTR-amyloïdose	Pagina 7
- Symptomen verworven ATTR-amyloïdose	Pagina 7
Beleid	Pagina 8
- Erfelijkheid, fertiliteit en zwangerschap	Pagina 9
- Aandachtspunten voor de huisarts	Pagina 10
- Algemene aandachtspunten	Pagina 10
- Specifieke aandachtspunten	Pagina 10
Consultatie en verwijzing	Pagina 12
LITERATUURLIJST	pagina 13
VERANTWOORDING	Pagina 14

Inleiding

Het hebben van een zeldzame, vaak chronische aandoening betekent dat mensen in veel gevallen frequent contact hebben met (verschillende) zorgverleners gedurende een langere periode. Medisch specialisten en huisartsen hebben daarbij hun eigen rol en mensen met een zeldzame aandoening hebben verschillende behoeften bij iedere zorgverlener.⁸ Een van de behoeften, van zowel patiënt als huisarts, is dat de huisarts bekend is met de betreffende aandoening. Deze huisartsenbrochure voorziet in die behoefte.

Primair is deze brochure dus geschreven voor huisartsen die in hun praktijk te maken hebben met iemand met Amyloïdose. De informatie kan echter ook gebruikt worden door andere zorgverleners. In de brochure is de relevante informatie gebundeld en worden expliciete *Aandachtspunten voor de huisarts* aangegeven. De inhoud richt zich met name op de fase nádat de diagnose is gesteld.

De brochure is met zorg samengesteld op basis van de actuele informatie vanuit medisch-wetenschappelijke literatuur en expert opinion (zie *Verantwoording*). Bij de expertisecentra is de meest recente stand van zaken bekend (zie *Consultatie en verwijzing*). Bij twijfel en/of patiënt-gerelateerde vragen: neem contact op met de behandelaar of met de regievoerend arts.¹²

Totstandkoming

Deze brochure is tot stand gekomen door een samenwerkingsverband tussen de Stichting Amyloïdose Nederland (SAN), de Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP) en het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG). De brochure maakt deel uit van een reeks huisartsenbrochures, die te downloaden zijn via www.nhg.org en www.zichtopzeldzaam.nl.

Stichting Amyloïdose Nederland

De Stichting Amyloïdose Nederland behartigt de belangen van de patiënten met Amyloïdose op een zo breed mogelijke wijze. Voor meer informatie zie *Verantwoording* en www.amyloidose.nl.

Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP)

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

Het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)

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

Deze brochure is mede tot stand gekomen dankzij de financiële bijdrage van het Innovatiefonds Zorgverzekeraars.

Soest, 2016

Amyloïdose

Amyloïdose is de naam van een groep van verschillende ziektebeelden die gekenmerkt worden door afzetting van amyloïdfibrillen (verkeerd gevouwen eiwitten). Deze lokale of systemische afzetting van fibrillen tussen de cellen in de weefsels leidt tot een gestoorde werking van één of meer organen (nieren, hart, zenuwstelsel en ook lever, milt, maagarmkanaal) en daarmee tot ziekteverschijnselen.

De klachten zijn afhankelijk van de betrokken organen en kunnen uiteenlopen van ernstige vermoeidheid tot gezwollen enkels en tintelingen in de handen. Onbehandeld kan de ziekte leiden tot de dood. Met name cardiale amyloïdose heeft een slechte prognose. Vroege herkenning en behandeling van de ziekte zijn een noodzaak.

Er zijn verschillende typen amyloïdose, die elk op een andere wijze klachten geven. De belangrijkste typen zijn AL (lichte keten), AA (bij inflammatoire aandoeningen), ATTR (familiaire/ erfelijke type en verworven/wild type (vaak op oudere leeftijd)) en Aβ₂M (dialyse). Amyloïdose is zeldzaam. AL-amyloïdose komt vaker voor dan de andere vormen van amyloïdose en heeft het meest uitgebreide klachtenpatroon.

Elk type vraagt een eigen behandelingsstrategie, afhankelijk van de betrokken organen en het achterliggende ziekteproces.

Vroegtijdige onderkenning en diagnostiek van amyloïdose zijn van groot belang, zodat eerder met behandeling kan worden gestart waardoor de kwaliteit van leven wordt verhoogd en de kans op langdurige stabilisering, of zelfs verbetering, vergroot wordt.

Deze brochure gaat over drie typen *systemische* amyloïdose:

- AL-amyloïdose,
- erfelijke ATTR-amyloïdose en
- verworven ATTR-amyloïdose.

Deze vormen hebben gemeenschappelijk dat er amyloïd stapelt in meerdere organen, maar na de typering verschilt de behandeling per type. Symptomen en Beleid worden daarom per type beschreven.

Bij **Aandachtspunten voor de huisarts** komen de (ziekte)specifieke zaken relevant voor de huisartsenzorg aan de orde.

Lokale typen amyloïdose en andere typen systemische amyloïdose (zoals AA-amyloïdose) worden in deze brochure niet besproken.

ENKELE FEITEN

Vóórkomen

- **Incidentie** Amyloïdose is een zeldzame aandoening met een incidentie van 50.000 mensen wereldwijd per jaar (vergelijkbaar met de ziekte van Hodgkin).^{6,7} In Nederland komen er per jaar circa 160 nieuwe patiënten met AL-amyloïdose bij.⁹ De incidentie van ATTR-amyloïdose is laag en afhankelijk van de aanwezigheid van families met die ziekte.¹⁰ Mogelijk is de incidentie van amyloïdose hoger aangezien veel van de klachten, zoals kortademigheid en vermoeidheid, in eerste instantie worden geduid als passend bij vaker voorkomende longproblemen of cardiovasculaire aandoeningen.

Geschat wordt dat een huisarts met een gemiddelde normpraktijk die dertig jaar werkt, ongeveer tien patiënten met amyloïdose zal zien in zijn praktijk.

- **Prevalentie** Over de prevalentie van de verschillende typen amyloïdose is weinig bekend. Schattingen geven aan dat verworven ATTR-amyloïdose bij 5-10% van de mannelijke 80-plussers zou kunnen voorkomen, maar niet altijd aanleiding geeft tot ziekteverschijnselen. Er is dus sprake van onderschatting. Door het erfelijkheidsaspect kunnen bij erfelijke ATTR-amyloïdose meerdere patiënten in één praktijk voorkomen.

- **Leeftijd** De gemiddelde leeftijd waarop amyloïdose zich openbaart, is afhankelijk van het type amyloïdose. Voor AL-amyloïdose en AA-amyloïdose is dat tussen de 55 en 60 jaar. Bij alle typen kan het zich ook al op een jongere leeftijd openbaren (30-40 jaar, incidenteel nog jonger).
- **Geslachtsverdeling** AL-amyloïdose komt mogelijk iets vaker voor bij mannen dan bij vrouwen (60:40). Bij erfelijke ATTR-amyloïdose is de geslachtsverdeling gelijk. Verworven ATTR-amyloïdose komt relatief vaker voor bij oudere mannen.

Etiologie en erfelijkheid

- **Etiologie en pathogenese** Wanneer de eiwitten in ons lichaam op de juiste manier gevouwen zijn, doen zij hun werk. Door verschillende oorzaken kan het gebeuren dat eiwitten zich verkeerd opvouwen:⁶
 1. door langdurig hoge bloedgehalten van eiwitten, zoals serum Amyloid A eiwit bij AA-amyloïdose of vrije lichte keten immunoglobuline bij AL-amyloïdose;
 2. door fouten in het DNA (een mutatie in het TTR-gen dat codeert voor het eiwit transthyretine (TTR)) zoals bij erfelijke ATTR-amyloïdose;
 3. door intrinsieke neiging van het eiwit om verkeerd te vouwen. Deze wordt duidelijk bij het ouder worden zoals bij verworven ATTR-amyloïdose (er is dan geen mutatie van het TTR-gen);
 4. door nog onbegrepen mechanismen;
 5. door een combinatie van deze vier mechanismen.

De verkeerd gevouwen eiwitten zijn niet meer in staat hun werk correct uit te voeren. Het lichaam ruimt deze verkeerd gevouwen eiwitten normaal gesproken weer op. Bij amyloïdose zijn deze eiwitten echter zodanig gevouwen dat zij onderling aggregeren en rigide, lineaire fibrillen vormen, die neerslaan in organen en weefsels. Extracellulaire afzetting van amyloïdfibrillen in organen en weefsels leidt tot zwelling en daarmee tot progressief functieverlies.

Op dit moment zijn er 30 verschillende oplosbare precursoreiwitten bekend die zich kunnen omvormen en na aggregatie neerslaan als onafbreekbare amyloïdfibrillen. Opvallend is dat de verscheidene precursoreiwitten allemaal neerslaan als dezelfde vorm amyloïd. Het type amyloïdose wordt bepaald op grond van het type precursoreiwit.^{6,11}

De oorzakelijke achtergrond vormt het aangrijpingspunt voor therapie: doel is de spiegels van de precursoreiwitten te laten dalen tot normale waarden.

- **Erfelijkheid** Bij erfelijke ATTR-amyloïdose treden de klachten op door een mutatie van het TTR-gen, dat codeert voor het eiwit transthyretine (TTR). Erfelijke ATTR-amyloïdose heeft een autosomaal dominante overervingswijze. Ook spontane mutaties (de novo) komen voor, maar dat is uitzonderlijk (zie *Erfelijkheid, fertiliteit en zwangerschap*).

Diagnose en beloop

- **Diagnose** De patiënt heeft meestal al ongeveer een jaar of langer aspecifieke klachten als gewichtsverlies en vermoeidheid voordat meer specifieke klachten optreden als oedeem, dyspneu, bloedingen of orthostatische hypotensie. Het is daarom van belang om bij *betrokkenheid van meerdere organen* bij het symptomencomplex aan amyloïdose te denken. Essentieel voor de prognose zijn vroegtijdig overwegen van de diagnose en detectie van amyloïd in een zo vroeg mogelijk stadium.

Amyloïdose moet worden overwogen bij:

- Forse proteïnurie (zeker bij patiënten zonder hypertensie).
- Decompensatio cordis op basis van biventriculaire hypertrofische/restrictieve cardiomyopathie, veelal met laag voltage op het ECG, ritme- en geleidingsstoornissen en met normale tot lage bloeddruk. Zelfs angineuze klachten komen voor.
- Hepatomegalie (vooral met het biochemisch beeld van een intrahepatische cholestase) of andere organomegalie zonder duidelijke verklaring.
- Perifere axonale polyneuropathie, zoals carpal tunnel syndroom (beide polsen), autonome of dunne vezel neuropathie en progressieve polyneuropathie zonder afdoende verklaring en vooral bij gecombineerd optreden.
- Orthostatische hypotensie.
- Malabsorptie.

Op grond van (een combinatie van) deze klachten verwijst de huisarts naar de tweede lijn. Afhankelijk van de klacht die op de voorgrond staat is dit de cardioloog, de neuroloog, of in voorkomende gevallen de internist (meer specifiek de nefroloog, de reumatoloog, de hematoloog of de gastro-enteroloog) voor nader onderzoek.

- **Onderzoek** Wanneer de diagnose amyloïdose op grond van het klinisch beeld wordt overwogen, is een stapsgewijze aanpak van verdere diagnostiek het beste: eerst histologisch onderzoek, dan bepaling van het type amyloïdose en vervolgens bepaling van de uitgebreidheid (systemisch/ lokaal).^{6,7,9}
- **Histologisch onderzoek** Het aantreffen van amyloïd in een biopt van aangedaan weefsel bevestigt de diagnose. Een eenvoudige en relatief patiëntvriendelijke methode is een dunne naald aspiraatiobiopsie van abdominaal subcutaan vetweefsel. Deze methode is zeer specifiek (bijna 100%) en sensitief voor het aantonen van AL-, AA- en erfelijke ATTR-amyloïdose (circa 80-90%). Voor de verworven ATTR-amyloïdose is de sensitiviteit lager (circa 50%). De sensitiviteit van het aankleuren van een biopt van aangedaan weefsel is tamelijk hoog (50-85%). Het wordt aanbevolen om eerst een screenend biopt te nemen van bijvoorbeeld subcutaan vetweefsel, rectum, beenmerg, speekselklier of tandvlees om zo een biopt van een aangedaan vitaal orgaan (zoals nier, lever, of hart) te vermijden vanwege het risico op bloedingen.

Het aankleuren gebeurt met een Congoroodkleuring. Dit geeft een karakteriek appelgroen dubbelbrekingseffect bij gepolariseerd licht.

- **Typering** Naast het histologisch vaststellen van amyloïdose is ook onderzoek naar het type noodzakelijk:
 - immunohistochemische typering van een biopt door gebruik te maken van specifieke antilichamen is vooral betrouwbaar om AA-amyloïdose vast te stellen;
 - DNA-onderzoek van het transthyretine (TTR) gen waarbij nieuwe en reeds bekende mutaties worden aangetoond of uitgesloten, vindt plaats bij verdenking op hereditaire ATTR-amyloïdose;
 - laboratoriumonderzoek naar precursoreiwit in bloed (M-proteïne, maar vooral verhoogde vrije lichte keten kappa of lambda), urine (Bence-Jones-eiwitten) en beenmergonderzoek naar het precursor producerend proces (immunofenotypering van plasmacellen) kunnen AL-amyloïdose aantonen.
- Vanwege de behandelconsequenties is het van groot belang om het type amyloïdose met zekerheid te karakteriseren. De behandeling verschilt enorm tussen de verschillende typen. Studies naar de biologische functies van eiwitten (proteomics) dragen bij aan ontwikkelingen die aanvullende accurate chemische typering van de amyloïdose in de nabije toekomst mogelijk maken.
- **Consensus systemische amyloïdose** Er is sprake van systemische amyloïdose wanneer:
 - amyloïdose histologisch is aangetoond op (meer dan) twee plaatsen of
 - amyloïdose in één biopt histologisch is bevestigd in combinatie met het klassieke beeld van amyloïdose (zoals proteïnurie, restrictief hartfalen, organomegalie of macroglossie) op een andere plaats.

Wanneer er ogenschijnlijk geen aanwijzingen voor systemische uitbreiding zijn, is het ondanks het ontbreken van een klassiek klinisch beeld van amyloïdose, aan te bevelen om een biopt te nemen van ander weefsel. Dit om eventuele systemische amyloïdose met meer zekerheid uit te sluiten of alsnog te bevestigen.

- **Beloop en prognose** Of de ziekte potentieel levensbedreigend is, wordt mede bepaald door de locatie en de reeds opgetreden schade aan de organen. De prognose voor onbehandelde patiënten is slecht. De gemiddelde overleving van AL-patiënten zonder behandeling is 12-18 maanden, maar voor AL-patiënten met ernstig hartfalen vaak nog slechter: 3-4 maanden. Bij deze patiënten is de lichamelijke conditie inmiddels zo slecht dat dit in een aantal gevallen de zware behandeling zelfs niet toelaat. Het kost bovendien tijd voordat de chemotherapie aanslaat. Bij een snelle achteruitgang kunnen patiënten daarom overlijden nog voor deze behandeling effect heeft. Als bij AL-amyloïdose de behandeling aanslaat, verbetert de overleving aanzienlijk (mediaan tot circa 5 jaar). Voor erfelijke ATTR-amyloïdose ligt de mediane overleving rond de 10 jaar, bij verworven ATTR-amyloïdose rond de 5 jaar.

SYMPTOMEN

Symptomen algemeen

- **Eerste klachten** De klachtenpresentatie bij amyloïdose is niet heel specifiek en begint meestal met gewichtsverlies en vermoeidheid. De organen die het meest frequent zijn aangedaan zijn: nieren (70%), hart (40%), zenuwstelsel (30%) en maag-darmstelsel. De meeste klachten doen denken aan vaak voorkomende aandoeningen zoals coronaire vaataandoeningen. De specifiekere klachten zijn oedeem, dyspneu, bloedingen en orthostatische hypotensie.
- **Samenvattend** kunnen de volgende klachten doen denken aan amyloïdose (de verdenking hierop neemt sterk toe naarmate meer verschillende klachten aanwezig zijn):
 - vergrote tong (macroglossie, vrijwel pathognomonisch) geeft moeite met slikken en praten;
 - blauwe plekken rond de orbita (periorbitale purpura, vrijwel pathognomonisch), maar ook op andere lokalisaties (ecchymose);
 - gewichtsverlies;
 - vermoeidheid;
 - kortademigheid;
 - duizeligheid bij overeind komen (orthostatische hypotensie);
 - schuimende urine;
 - enkeloedeem (ten gevolge van hartfalen, nefrotisch syndroom);
 - gevoelloosheid van vingers en voeten (perifere neuropathie);
 - tintelende handen met krachtsverlies (of dubbelzijdige carpaletunnelsyndroom in recente voorgeschiedenis);
 - impotentie;
 - afwisselend obstipatie en diarree;
 - snel een 'vol' gevoel (vooral slechte maagontlediging door autonome neuropathie);
 - verminderde smaak;
 - hese of zwakke stem;
 - visusstoornissen;
 - gehoorstoornissen;
 - dementie.

Symptomen AL-amyloïdose

- **AL-amyloïdose** is het meest voorkomende type amyloïdose (circa 85% van de gevallen). Zie ook [Enkele feiten](#). AL-amyloïdose begint gewoonlijk in het beenmerg en wordt veroorzaakt door een monoklonale plasmaceldyscrasie. Dit is een plasmacelkloon die slechts één type immunoglobuline of lichte keten produceert. De meest voorkomende oorzaak is een laaggradige plasmacelkloon (circa 80%), maar ook het maligne multiple myeloom (ziekte van Kahler, circa 15%), plasmocytoom, non-Hodgkin lymfoom of de ziekte van Waldenström kunnen leiden tot deze vorm van amyloïdose. Het

precursoreiwit is een deel van een immunoglobuline, het betreft ofwel de vrije lambda of kappa lichte keten.⁹

De klinische manifestaties zijn zeer uitgebreid en divers. Omdat amyloïdose zich (met uitzondering van de bloedingen en oedemen) niet direct zichtbaar uit en de klachten per dag in ernst kunnen wisselen, kan het zeker in het begin lastig zijn de symptomen op juiste waarde te schatten. De afname van de fysieke conditie kan ernstig zijn en soms tot rolstoelgebondenheid leiden.

Vermoeidheid, algehele malaise en gewichtsverlies zijn veel voorkomende algemene klachten naast de onderstaande specifiekere verschijnselen:^{6,7}

- **Oedeem** Dit kan een uiting zijn van *nefrotisch syndroom* (of zelfs *nierfalen*), en/of van *cardiomyopathie*. Meest opvallend is het oedeem aan de enkels/benen.
- **Nefrotisch syndroom** Nefrotisch syndroom of zelfs **nierfalen**, komt voor bij 70-90% van de patiënten met AL- en AA-amyloïdose. De nierfunctie kan verminderd zijn en soms is er sprake van eiwitverlies via de urine. Bij AL-amyloïdose komt heel zelden metabole acidose door nierfalen voor.
- **Infiltratieve (restrictieve) cardiomyopathie (cardiale amyloïdose)** Betrokkenheid van het hart leidt meestal tot geleidingsstoornissen, maar ook pompfunctiestoornissen en ritmestoornissen (m.n. ventriculaire tachycardie) komen voor. Vaak worden verschijnselen gevonden die passen bij rechtsfalen zoals: perifere oedeem, verhoogde centraal veneuze druk en hepatomegalie. Hypotensie is een kenmerkend verschijnsel. De combinatie van een laaggevolteerd ECG en verdikte ventrikelwanden (zowel links als rechts) is typisch voor een infiltratieve cardiomyopathie zoals bij amyloïdose. Soms zijn er atypische angineuze klachten. Kenmerkend voor cardiale betrokkenheid bij het AL-type is de snelle progressie, in tegenstelling tot de langzame progressie van het hartfalen bij het ATTR-type amyloïdose.
- **Carpaletunnelsyndroom** De tintelingen, pijn en krachtsverlies aan de beide handen zijn soms een manifestatie van de neuropathie, maar meestal wijst het op inklemming van de zenuw in de pols(en) door stapeling van amyloïd in het synovium (*artropathie*).
- **Neuropathie** Bij amyloïdose kunnen op verschillende manieren neuropathische klachten optreden.
 - *Perifere sensorische neuropathie* Hierbij treden gevoelsveranderingen op aan de voetzolen en tenen en deze stijgen geleidelijk omhoog richting de knieën. Ook de handen kunnen betrokken zijn. Vaak is sprake

van verminderd gevoel of tintelingen, verminderd gevoel van warmte of koude, pijnscheuten en uiteindelijk krachtsverlies als gevolg van verminderde aansturing van de spieren.

- **Autonome neuropathie** komt bij bijna alle typen amyloïdose voor. Bij autonome neuropathie kan de bloeddruk scherp dalen bij opstaan (*orthostatistische hypotensie*), wat duizeligheid kan geven. Andere uitingen van autonome neuropathie zijn: impotentie (frequent beginsymptoom), blaasontledingsstoornis, incontinentie, diarree of verstopping, stoornissen in de darmbewegingen (gastroparese, intestinale pseudo-obstructie), slikstoornissen, veranderde transpiratie, droge mond en droge ogen, verminderde smaak en reuk.
- **Maag-darmklachten** Bij betrokkenheid van het gastro-intestinale stelsel doen zich in lichte tot ernstige mate klachten en afwijkingen voor als:
 - opgeblazen ('vol') gevoel;
 - misselijkheid;
 - diarree;
 - obstipatie;
 - voedingsopnamestoornissen (malabsorptie);
 - uitstulpingen in de darm;
 - darmbloedingen (beschadiging van de darmcellen, ulceraties);
 - perforaties van de darmwand;
 - pseudo-obstructie beeld.De maag-darmklachten en -afwijkingen kunnen ernstig gewichtsverlies veroorzaken. Ook autonome neuropathie kan een aantal van deze maag-darmklachten en -afwijkingen geven. Zo komt *intestinale pseudo-obstructie* vrij weinig voor en is dan vaker het gevolg van de neuropathie door amyloïdose dan door stapeling van amyloïd in de darm.
- **Hepatomegalie** Vergroting van de lever (door intrahepatische stapeling van amyloïd en/of door rechtsdecompensatie) geeft bij een deel van de patiënten leverfunctiestoornissen: verlaging albumine (eiwit), cholinesterase en stollingsfactoren. Cholestase, icterus en ascites zijn hiervan symptomen.
- **Bloedingen** De verhoogde bloedingsneiging, enerzijds door verlaagde stollingsfactoren (ten gevolge van binding aan het amyloïd), en anderzijds vanwege (door nog onbekende oorzaak) verhoogde kans op trombose en embolieën maakt dat blauwe plekken en bloedingen makkelijk optreden. Kenmerkend zijn bloedingen rond de oogkas: zogenaamde 'raccoon-eyes' (wasbeerogen).^{1,3}
- **Splenomegalie/hyposplenisme** Vergroting of verkleining van de milt met verlies van functie en daardoor verhoogde kans op infecties.
- **Artropathie** Door stapeling van amyloïd kunnen zwellingen van de schouders ('shoulder pads'), pseudo-reumatoïde artritis van de handen en polsen (carpale tunnel syndroom) ontstaan. Artropathie is vaker de oorzaak van het carpale tunnel syndroom dan de neuropathie door amyloïdose.

- **Macroglossie** Door stapeling van amyloïd ontstaat een vergrote tong met afdrucken van de tanden en kiezen in de tongrand (indentaties). Dit is vrijwel pathognomonisch. Praten, kauwen en slikken worden beperkt door de stugge, dikke tong. Zelden leidt het tot bemoeilijkte ademhaling. De mondhygiëne geeft meestal geen problemen.

Minder frequent voorkomende verschijnselen

Onderstaande ziektebeelden komen minder frequent voor, ongeveer 5% van de patiënten met AL-amyloïdose heeft ook een van deze ziektebeelden. Waarschijnlijk komen deze ziektebeelden vaker voor, maar worden ze door een subklinisch verloop niet altijd onderkend.

- **Bijnierschorsinsufficiëntie** Gebrek aan bijnierschors hormonen (o.a. cortisol) geeft een scala van klachten, waarbij vermoeidheid/energieverlies en gewichtsverlies op de voorgrond staan. De cortisolaanmaak schiet tekort bij lichamelijke en psychische stress (ziekte (koorts), operaties, pijn, emoties). Ernstig tekortschieten van de cortisolaanmaak (of onvoldoende suppletie) bij verhoogde cortisolbehoefte kan leiden tot het ernstige beeld van een Addison-crisis. Het ziektebeeld heeft behoorlijke impact op het dagelijks leven, dit hangt o.a. samen met het succesvol instellen van de hormoonsuppletie en het risico op een Addison-crisis. Zie de brochure '[Informatie voor de huisarts over Bijnierziekten](#)'.
- **Struma en/of hypothyreoïdie** Vergroting van de schildklier kan voorkomen door stapeling van amyloïd. Wanneer dit ten koste gaat van gezond schildklierweefsel, kan ook de schildklierfunctie afnemen. Vermoeidheid, traagheid en gewichtstoename zijn kenmerken van hypothyreoïdie. Mede afhankelijk van het succes van eventueel noodzakelijke schildklierhormoonsuppletie heeft het ziektebeeld al dan niet invloed op het dagelijks leven.
- **Longproblemen** De stapeling van amyloïd in de longen geeft het beeld van toegenomen interstitiële tekening (grens van bloed en longblaasjes wordt beter zichtbaar) op de thoraxfoto. De amyloïdstapeling geeft een verstoring van de gasuitwisseling in de longen. Ook pleuravocht wordt waargenomen. De longproblemen kunnen dusdanig zijn dat kortademigheid met eventueel zuurstoftekort optreedt en het fysieke uithoudingsvermogen ernstig afneemt.
- **Bot-/beenmergproblemen** Door stapeling van amyloïd in het beenmerg kan botontkalking met soms verdringing van eigen beenmerg ontstaan. Botontkalking leidt tot een verhoogde kans op fracturen. Wanneer ook het beenmerg verdrongen raakt, treedt verstoring van de hematopoësis op. Omdat alle cellijnen aangedaan kunnen zijn, zijn bloedarmoede, stollingsstoornissen en stoornissen in de afweer potentiële gevolgen hiervan.

- **Myopathie** Zowel hypertrofische, als ischemische myopathie komen voor: een schijnbare toename van spierweefsel ('pseudo-atletische bouw'), of juist het dunner worden van de spieren. De spierzwakte geeft beperkingen in het dagelijks leven. Een deel van de patiënten raakt op den duur rolstoelgebonden.

Symptomen Erfelijke ATTR-amyloïdose

- **ATTR amyloïdose** Dit type wordt veroorzaakt door een mutatie van het gen dat codeert voor transthyretine (TTR). TTR is het acroniem van een transporteiwit voor thyroxine en retinol (vitamine A) bindend eiwit, en wordt geproduceerd in de lever. Er zijn circa 100 mutaties die verantwoordelijk worden gehouden voor deze aandoening. Het gaat veelal om *autosomaal dominant erfelijke puntmutaties*. De meest voorkomende is de TTR-Met30 mutatie.^{6,7} De klinische manifestaties hiervan zijn:
 - **Perifere neuropathie:** zie *Symptomen AL-amyloïdose*;
 - **Autonome neuropathie:** zie *Symptomen AL-amyloïdose*;
 - **Cardiomyopathie:** dit is soms het eerste symptoom, zie *Symptomen AL-amyloïdose*;
 - **Nierfalen:** zie *Symptomen AL-amyloïdose*;
 - **Glasvochttroebelingen** De oogafwijkingen kunnen velerlei zijn, maar *glasvochttroebelingen (myodesopsie)* zijn het meest karakteristiek. Dit leidt tot het zien van figuren (streepjes, sliertjes etc.) die vertraagd meebewegen met de bewegingen van het oog. Omdat geringe glasvochttroebelingen bij heel veel mensen voorkomen, wordt het meestal niet gezien als een afwijking, maar hier gaat het om een ernstige onderliggende oorzaak en een vaak snel progressief beloop.
 - **Verdikte hersenvliezen** De klachten hiervan zijn vaak aspecifiek en nemen sluipend toe. Dementie, visusstoornissen en/of gehoorstoornissen kunnen gevolgen zijn.

Symptomen verworven ATTR-amyloïdose

- Er bestaat ook een verworven type ATTR-amyloïdose ('wildtype'-ATTR-amyloïdose), dit komt vooral voor bij oudere mannen en zelden bij vrouwen. Schattingen geven aan dat het wel bij 5-10% van de mannelijke 80-plussers zou kunnen voorkomen, maar niet altijd aanleiding geeft tot ziekteverschijnselen. Het gen dat codeert voor transthyretine eiwit (TTR) is niet gemuteerd, maar het eiwit vormt toch amyloïd. Het mechanisme hierachter is nog niet opgehelderd.^{6,7}
- De klinische manifestaties zijn:
 - *langzaam progressieve cardiomyopathie:* in het tempo van achteruitgang verschilt de verworven vorm van ATTR-amyloïdose van andere typen (zie verder *Symptomen AL-amyloïdose*);
 - vaak gaat het **carpaletunnelsyndroom** er 5 tot 10 jaar jaren aan vooraf (zie *Symptomen AL-amyloïdose*).

- **Algemeen** De huidige basis voor de behandeling is het zogenaamde precursor-product concept. Het idee hierachter is dat de aanwas van amyloïddepositie stopt wanneer de toevoer van de precursoreiwitten stopt. Het is van groot belang dat de diagnose accuraat en vroegtijdig wordt gesteld om de juiste behandeling zo snel mogelijk te kunnen starten. Het doel van de behandeling van amyloïdose is tweeledig:
 - symptoombestrijding om de kwaliteit van leven te verhogen en
 - de depositie van amyloïd stoppen om de functie van de aangedane organen niet verder te laten verslechteren, soms geheel of gedeeltelijk te laten verbeteren en de kans op overleven te vergroten.^{6,7,9}Amyloïdose is lastig te behandelen. Het gaat immers om een systemische aandoening die een mix van ernstige problemen kan opleveren, die elkaar bovendien veelal versterken. Het is de kunst om een acceptabele oplossing te vinden voor alle problemen.
- **Multidisciplinair team** Een goede intercollegiale samenwerking is van groot belang, waarbij één specialist de zorg coördineert, de zogenaamde regievoerend arts. Meestal is dit de internist. Het is gezien de complexiteit verstandig om patiënten te laten behandelen in het expertisecentrum voor amyloïdose, dan wel bij vragen dit centrum te consulteren (zie [Consultatie en verwijzing](#)).
- **Behandeling AL-amyloïdose** Het doel van de behandeling van AL-amyloïdose is gericht op het behandelen van de achterliggende plasmaceldyscrasie.⁹ Hierdoor daalt de abnormaal verhoogde spiegel van kappa of lambda lichte keten eiwitten. Dit gebeurt indien mogelijk door hoge doseringen *melfalan* toe te dienen. Bij geselecteerde patiënten wordt deze behandeling gevolgd door een *autologe stamceltransplantatie*. Nieuwere medicamenten zijn *thalidomide*, *bortezomib*, *lenalidomide*, *pomalidomide* en *ixazomib*, die worden gegeven in combinatie met *dexamethason*. Aan patiënten met AL-amyloïdose wordt een vergelijkbare behandeling gegeven als aan onbehandelde patiënten met een multipel myeloom die in aanmerking komen voor een hooggedoseerde chemotherapie (inductiebehandeling) met een stamceltransplantatie. De chemotherapie bestaat uit een combinatie van 1) *bortezomib* met *dexamethason*, of van 2) *bortezomib* met *dexamethason* en *thalidomide* (zie [Aandachtspunten voor de huisarts](#)).
- **Behandeling erfelijke ATTR-amyloïdose** Tot voor kort was de enige mogelijke behandeling van erfelijke ATTR-amyloïdose *levertransplantatie*, waarbij 99% van het afwijkende TTR uit de circulatie wordt genomen. Deze methode is helaas niet altijd succesvol. Na de transplantatie blijkt de ziekte dan verder te gaan in het hart. Om deze reden zijn patiënten met ziekteactiviteit op

latere leeftijd (vaak mannen met cardiomyopathie) minder geschikt voor levertransplantatie.

Levertransplantatie helpt overigens niet tegen de glasvochttroubelingen en waarschijnlijk evenmin bij eventuele betrokkenheid van de hersenvliezen. Bij glasvochttroubelingen is bij ernstige klachten een oogheelkundige operatie (*vitrectomie*) geïndiceerd. Op dit moment zijn twee nieuwe medicijnen beschikbaar gekomen *diflunisal* (NSAID) en *tafamidis* die de vorming van amyloïd uit TTR afremmen door binding aan en stabilisatie van het eiwit. TTR is namelijk een tetrameer die pas na uiteenvallen in dimeren en monomeren amyloïdogen wordt. Door het stabiliseren van het tetrameer wordt remming van amyloïdvorming beoogd.

Twee recente klinische trials laten inderdaad een remmend effect zien op de progressie van polyneuropathie door deze twee middelen. Diflunisal remt bij patiënten met erfelijke ATTR-amyloïdose ook de progressie van de cardiomyopathie.

Nieuwe technieken als gene silencing (zoals anti-sense en siRNA) maken het mogelijk om de vorming van alle (zowel het afwijkende als normale) TTR geheel tegen te gaan. Trials met deze middelen zijn van start gegaan in 2014 en 2015.

- **Behandeling verworven ATTR-amyloïdose** De therapie voor dit type is beperkt tot ondersteuning van het hartfalen.

Hoewel een *harttransplantatie* kan worden overwogen, zijn in Nederland tot 2015 nog geen harttransplantaties toegestaan in verband met de schaarste aan donororganen.

Mogelijk kunnen de bij erfelijke ATTR-amyloïdose werkzame medicijnen *diflunisal* en *tafamidis*, of de in ontwikkeling zijnde anti-sense en siRNA ook bij verworven ATTR-amyloïdose de vorming van amyloïd tegengaan.

- **Pacemaker** In het geval van cardiale betrokkenheid (cardiale amyloïdose) is bij geleidingsstoornissen een pacemaker een behandelingsmogelijkheid.⁵

ERFELIJKHEID, FERTILITEIT EN ZWANGERSCHAP

- **Familie onderzoek bij erfelijke ATTR-amyloïdose** De erfelijke variant van ATTR-amyloïdose kan met DNA-onderzoek van het transthyretine (TTR) gen worden vastgesteld. De erfelijkheidsaspecten van de ziekte worden door de behandelend arts (bijvoorbeeld de internist, de cardioloog of de neuroloog) en bij voorkeur vervolgens meer specifiek door de klinisch geneticus met de patiënt en diens partner besproken. Het is daarbij aan te bevelen dat eerstegraads familieleden van de patiënt op de hoogte worden gebracht van het feit dat ook zij een verhoogd risico hebben op ATTR-amyloïdose. Deze kans is 50% in verband met de autosomaal dominante overervingswijze. Wanneer bij het familielid al sprake is van klinische verschijnselen, kan een genetisch onderzoek zowel door diens behandelend arts maar bij voorkeur door de klinisch geneticus worden aangevraagd. Zonder ziekteverschijnselen kan voor iemand uit een familie met amyloïdosepatiënten door de klinisch geneticus genetisch onderzoek worden aangevraagd in het kader van pre-symptomatische diagnostiek. De huisarts kan de familieleden hiervoor verwijzen (zie [Consultatie en verwijzing](#)).
- **Zelfbeschikkingsrecht** Elke patiënt heeft zelfbeschikkingsrecht. Daarom is de wens van de betrokkene om zich wel of niet genetisch te laten onderzoeken bepalend. Soms heeft dit gevolgen voor familieleden, die hierdoor niet weten of de erfelijke vorm van amyloïdose in hun familie voorkomt en wat voor risico zij zelf hebben op de aandoening.
- **Informerer familieleden** De patiënt kan met begeleiding van de klinisch geneticus en met behulp van een door de klinisch geneticus opgestelde familiebrief zijn/haar familieleden informeren. De patiënt moet worden gewezen op het belang voor de familieleden en de morele verantwoordelijkheid hen te informeren.
Kinderwens en reproductieve opties Voor bekende dragers van de genmutatie of voor mensen met een erfelijke vorm van amyloïdose in de familie die zelf niet (willen) weten of ze drager zijn en die een kindwens hebben, luidt het advies zich te laten voorlichten/ adviseren. De klinisch geneticus kan informeren over de opties die er zijn om de aandoening bij hun ongeboren kind vast te stellen en/of te voorkomen. Ouders zullen zelf een, voor hen passende, keuze moeten maken. Een klinisch geneticus (en/of genetisch consulent) kan hulp bieden bij dit beslissingsproces (zie [Consultatie en verwijzing](#)). Keuzemogelijkheden zijn:
 - natuurlijke zwangerschap met het risico dat het kind aangedaan is;
 - prenatale diagnostiek met zwangerschapsafbreking bij een aangedaan kind;
 - preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD);
 - adoptie;
 - ei-/zaadceldonatie;
 - kinderloos blijven.
- **PGD** staat voor preïmplantatie genetische diagnostiek. Dit is een IVF-procedure waarbij voor de terugplaatsing van het embryo een cel wordt afgenomen en onderzocht op de mutatie. Een niet-aangedaan embryo wordt teruggeplaatst.
- **Fertiliteit** Impotentie bij mannen is vaak een van de eerste symptomen. Wanneer het gezin nog niet voltooid is, kan dit problemen geven. Meestal is er op de leeftijd van het optreden van de symptomen echter geen kindwens meer.
- **Zwangerschap** Op de vruchtbare leeftijd hebben de meeste vrouwen nog geen symptomen. Als ze wel symptomen hebben, kan dat een reden zijn om niet zwanger te (willen) worden. Voor vrouwen met symptomen die zwanger willen worden is naast genoemde erfelijkheidsadvies bij erfelijke ATTR-amyloïdose een inventarisatie van de mogelijke risico's op basis van de betrokken organen nodig. Dan kan besloten worden of gynaecologische begeleiding en eventuele maatregelen tijdens de zwangerschap en/of bevalling nodig zijn. Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die immunomodulerende medicatie gebruiken moet men er rekening mee houden dat sommige medicijnen (o.a. *thalidomide* en analogen) teratogeen zijn. Zwangeren mogen deze medicatie daarom niet gebruiken. Ook het gebruik van *tafamidis* tijdens de zwangerschap wordt ontraden. Bij fertiele vrouwen en hun mannelijke partners dienen afdoende anticonceptieve maatregelen te worden genomen, gedurende de behandeling én tot ten minste drie maanden erna. Borstvoeding geven wordt afgeraden.

AANDACHTSPUNTEN VOOR DE HUISARTS

Algemene aandachtspunten

Uit een enquête onder huisartsen van mensen met zeldzame spierziekten komen aandachtspunten naar voren die ook gelden voor de huisartsenzorg bij mensen met een zeldzame aandoening als Amyloïdose.^{4,8}

- Benader de patiënt op korte termijn actief, zodra de diagnose bekend is.
- Vraag zo nodig na hoe de aanpak van de huisarts in de fase voorafgaand aan de diagnosestelling door de patiënt is ervaren. Ga vervolgens na hoe die aanpak of de opstelling van de huisarts de arts-patiëntrelatie heeft beïnvloed.
- Vraag na in hoeverre de patiënt en naasten de diagnose verwerkt en geaccepteerd hebben. Herhaal deze vraag gedurende de ziekte om na te gaan of, en hoe, het lukt om te kunnen omgaan met veranderingen, vooral wanneer er sprake is van achteruitgang.
- Vraag na welke afspraken met de patiënt gemaakt zijn over een taakverdeling tussen de behandelaars en over de zorgcoördinatie.
- Bespreek de verwachtingen van de patiënt ten aanzien van de huisarts. Hoe loopt de communicatie en wat kan de huisarts de patiënt bieden? Stel zo nodig verwachtingen bij.
- Vraag actief na bij de patiënt wie de hoofdbehandelaar is in het ziekenhuis.⁴
- Pas indien het hoofdbehandelaarschap is overgedragen de contactgegevens aan. Vraag naar eventuele veranderingen in de afspraken met betrekking tot de taakverdeling.
- Vraag of een regievoerend arts is aangesteld. Bij sommige zeldzame aandoeningen heeft de patiënt een regievoerend arts, die de coördinatie en inhoudelijk overzicht heeft en proactief optreedt. Voor volwassenen kan het één van de verschillende specialisten zijn. Soms is de hoofdbehandelaar tevens regievoerend arts, maar niet altijd.⁴
- Spreek het beleid af (en blijf dit afstemmen) met de hoofdbehandelaar/regievoerend arts (en overige behandelend artsen); maak bij voorkeur gebruik van de HASP-richtlijn.²
- Geef aan dat u het eerste aanspreekpunt bent voor de patiënt, tenzij anders afgesproken met de hoofdbehandelaar/regievoerend arts.
- Zorg ervoor dat de dienstdoende huisartsen (o.a. de huisartsenpost) via het beschikbare dossier bekend kan zijn met de patiënt en vooral met de speciale kenmerken en omstandigheden (zie *Specifieke aandachtspunten*).
- Behandel/begeleid/verwijs bij medische klachten of problemen zonder specifieke ziektegebonden risico's, tenzij anders afgesproken met de hoofdbehandelaar/regievoerend arts. Indien de relatie tussen de klachten en de aandoening onduidelijk is, neem contact op met hoofdbehandelaar/regievoerend arts.

- Zorg dat u kennis heeft van de effecten van de aandoening op andere klachten of behandelingen (zie *Specifieke aandachtspunten*). Overleg bij twijfel met de behandelend arts.
- Let op de extra ziektegebonden risico's en attendeer de patiënt daarop (zie *Specifieke aandachtspunten*).
- Verwijs door naar de juiste hulpverleners bij complicaties, bij voorkeur na afstemming met de hoofdbehandelaar/regievoerend arts.

Specifieke aandachtspunten

- **Multidisciplinaire zorg** Vooral bij AL-amyloïdose kan het aantal disciplines dat bij de zorg betrokken is groot zijn: ziekenhuisspecialisten met daarbij ook extramurale zorg door o.a. fysiotherapeuten. Het is voor de patiënt soms moeilijk om door de bomen het bos te zien met zoveel periodieke controles bij verschillende specialisten. Een regievoerend arts (bij AL-amyloïdose meestal de hematoloog) heeft daarom de voorkeur (zie *Beleid*).
- **Rol huisarts** De patiënt zal met regelmaat voor controle bij de specialist(en) in het ziekenhuis komen. Voor amyloïdose-gerelateerde klachten komt de patiënt daarom niet meer bij de huisarts. Het is voor de behandeling van andere klachten van belang dat de huisarts op de hoogte is van de actuele situatie rond de amyloïdose. Aanvullend op de beschikbare informatie (via de betrokken specialisten) kan het nodig zijn om via de patiënt, of via de regievoerend arts geïnformeerd te zijn over de actuele stand van zaken.
- **Hartfalen** De behandeling van hartfalen bij amyloïdose verschilt van hartfalen door andere oorzaken. De NHG-Standaard Hartfalen is niet zonder meer van toepassing. Kernboodschap is dat men een balans zoekt bij het voorschrijven van diuretica. Het is de enige werkzame behandeling, maar hypotensie en een verminderde nierfunctie kunnen gevolgen zijn. ACE-remmers worden niet voorgeschreven. Ook het gebruik van calciumantagonisten bij hypertensie is (relatief) gecontra-indiceerd.
- **Verminderde afweer** Bij o.a. verminderde functie van de milt of aantasting van het beenmerg, maar ook bij bijvoorbeeld een verminderde longfunctie kunnen patiënten eerder een infectie krijgen. Ook een eventuele behandeling met chemotherapie of een autologe beenmergtransplantatie ondermijnen de afweer. Het is van belang om hygiënische maatregelen te treffen om infecties zo veel mogelijk te voorkomen. Daarnaast is het nodig laagdrempelig met antibiotica te starten. Belangrijke leefregels zijn:
 - *Niet roken en vermijd passief roken*
 - *Persoonlijke hygiëne* Denk daarbij aan regelmatig handen wassen en mouw voor de mond bij hoesten.
 - *Blootstelling aan ziekteverwekkers beperken* Op plaatsen waar veel mensen samenkomen en waar weinig ventilatie is, bevat de omgevingslucht een groot aantal micro-organismen (winkels, openbaar vervoer,

- vliegtuigen). Transmissie treedt in die omstandigheden gemakkelijker op. De luchtvochtigheid kan sowieso invloed hebben op de klachten.
- *Lichamelijke activiteit* Het is van belang om toch lichamenlijk actief te zijn. Aerobe trainingen worden daarom aanbevolen. De specialist of de huisarts verwijst indien van toepassing naar de fysiotherapeut voor advies en begeleiding.
 - *Voeding* Een gebalanceerd dieet is van belang om enerzijds ondervoeding en anderzijds ook overgewicht te voorkomen of te bestrijden. Een diëtiste kan hierbij adviseren, zeker omdat een dieet samenstellen lastig kan zijn wanneer verschillende adviezen elkaar tegenspreken door de systemische aard van de ziekte. De huisarts of de specialist kan verwijzen. Het aantal diëtisten met ervaring op dit gebied is beperkt (zie [Consultatie en verwijzing](#)).
 - *Griepvaccinatie* Op grond van de individuele situatie wordt bepaald of de patiënt in aanmerking komt voor de jaarlijkse seizoensgriepvaccinatie. Onder andere na autologe stamceltransplantatie, bij hartpatiënten, longpatiënten of patiënten met bijnierinsufficiëntie is de jaarlijkse griepvaccinatie geïndiceerd.
 - **Verhoogde bloedingsneiging** Om verschillende redenen kan er sprake zijn van een hoge bloedingsneiging (zie [Symptomen](#)). Anticipeer hierop bij kleine ingrepen en wijs bij verwijzing voor een operatieve ingreep op aanwezigheid van deze conditie.
 - **Vermoeidheid** speelt net als bij veel andere chronische aandoeningen een grote rol. Echter de ernst van de vermoeidheid is (zeker bij cardiale betrokkenheid) echt iets heel anders dan bij allerlei andere aandoeningen. Het wordt wel als een dodelijke vermoeidheid ervaren. Het is van belang de patiënt serieus te nemen en de vermoeidheid te erkennen. Belangrijk is om een goede balans te vinden tussen activiteit en rust (voor relevante websites: zie [Consultatie en Verwijzing](#)).
 - **Bijwerkingen medicatie** *Thalidomide* en de analogen *lenalidomide* en *pomalidomide* zijn teratogeen (zie [Erfelijkheidsadvisering, Fertiliteit en Zwangerschap](#)). De belangrijkste bijwerkingen zijn van hematologische aard en vaak ernstig (o.a. bij gebruik in combinatie met *dexamethason*: trombo-embolische aandoeningen). *Bortezomib* geeft als belangrijkste bijwerking verhoogde kans op infecties en gevoelsstoornissen. Bij het gebruik van *tafamidis* komt zeer vaak een urineweginfectie of vaginale infectie voor, evenals diarree en buikpijn. Over teratogeniciteit van *tafamidis* is evenals bij *bortezomib* nog weinig bekend. *Diflunisal* is een NSAID, dus bij chronisch gebruik is een maagbeschermer (*omeprazol*) nodig.
 - **Autologe Stamceltransplantatie (SCT)** Voor deze zeer zware behandeling is een langdurige opname nodig. De risico's worden nauw gewogen omdat niet alle patiënten deze ingrijpende behandeling aan kunnen. Uitgebreide informatie voor patiënten staat o.a. in een [patiëntenfolder van het LUMC](#).
 - **Levertransplantatie** Bij patiënten met ATTR-amyloïdose is levertransplantatie tot nu toe de meest gebruikte behandeling. De risico's moeten daarbij goed worden afgewogen.
 - **Psychosociale aspecten** De ziekte is een sluipende en 'ongrijpbare' aandoening en geeft verlies van kwaliteit van leven door de impact op het dagelijks leven (sociale contacten, hobby's, werk). Door de onzichtbaarheid van de aandoening en omdat de ernst per dag kan verschillen, is het moeilijk voor de omgeving/naasten om een inschatting van de impact van de klachten te maken. Patiënten ervaren daarom soms onbegrip voor de situatie. Signaleer psychosociale problemen. Anticipeer hierop en vraag naar eventuele behoefte aan hulpverlening. Kijk actief naar bestaande mogelijkheden van hulpverlening.
 - **Psychosociale ondersteuning naasten** Vraag actief en herhaaldelijk naar fysieke en emotionele belastbaarheid van de naaste omgeving. Geef zo nodig advies of verwijst voor psychosociale hulpverlening; vooral wanneer mantelzorgtaken eventueel zwaarder worden.
 - **Lotgenotencontact** is voor veel patiënten (en ook voor naasten) van belang. Verwijs hiervoor naar Stichting Amyloïdose Nederland; er is een forum en er worden contactdagen georganiseerd (zie [Consultatie en Verwijzing](#)).
 - **Dagelijks leven/ Beroep** Een deel van de patiënten is op oudere leeftijd en/of door de ernst van de klachten niet meer werkzaam. Het is verstandig dat werkzame patiënten rekening houden met hun ziekte (o.a. vermoeidheid en eventueel hygiëne leefregels) bij het uitvoeren van hun beroep. Bovendien is de ziekte progressief, waardoor aanpassingen (bijvoorbeeld in aard werkzaamheden/aantal werkuren) of het vaststellen van (gedeeltelijke) arbeidsongeschiktheid op den duur nodig kunnen zijn (zie Welder bij [Consultatie en Verwijzing](#)).
 - **Thuiszorg** Schakel indien de omstandigheden van de patiënt dit noodzakelijk maken thuiszorg in.
 - **Erfelijkheidsaspecten** Tijdens het diagnostische traject wordt in veel gevallen onderzoek gedaan naar de aanwezigheid van een erfelijk type van amyloïdose. Door DNA-onderzoek van het transthyretine (TTR) gen kan bij de erfelijke variant de pathogene mutatie worden aangetoond of uitgesloten. Familieonderzoek kan plaatsvinden als een mutatie is aangetoond (zie [Erfelijkheid, fertiliteit en zwangerschap](#)). Het is van belang als huisarts alert te blijven op de aanwezigheid van (symptomen van) amyloïdose bij familieleden. Als er meer familieleden zijn met klachten die passen bij amyloïdose of als er in de loop van de tijd meer familieleden dit klachtenpatroon krijgen, is het raadzaam deze familieleden te verwijzen voor nader onderzoek. Bij de patiënt is herhaling van het erfelijkheidsonderzoek te overwegen, wanneer eerder op basis van de toen bekende mutaties een erfelijke vorm (voorlopig) werd uitgesloten.

Bij aanwezigheid van symptomen bij meerdere personen binnen een familie is de kans groot dat er toch sprake is van een erfelijke vorm. Voortschrijdende inzichten en nieuwe technische mogelijkheden maken dat herhaling van erfelijkheidsonderzoek mogelijk toch iets oplevert.

- **Rondom het levenseinde** Bij ernstige achteruitgang (vooral bij cardiale betrokkenheid) is het belangrijk om te anticiperen op vragen rond het levenseinde.
 - Het is belangrijk om de wensen rond het levenseinde tijdig te bespreken en alert te zijn op mogelijke (latere) veranderingen hierin. Op www.thuisarts.nl/levenseinde staat patiënteninformatie die hierbij kan ondersteunen.
 - Let op extra ziektegebonden risico's in deze fase (o.a. de cardiale conditie) en attendeer de patiënt en de betrokkenen hierop.

- Schakel zo nodig thuiszorg in, gespecialiseerd in deze fase.
- Spreek het beleid af voor crisissituaties.
- Zorg dat de dienstdoende huisartsen (o.a. de huisartsenpost) in deze fase bekend zijn met de specifieke wensen van de patiënt en met omstandigheden en kenmerken die amyloïdose met zich meebrengt. Het is belangrijk dat zij kennis hebben van de gemaakte afspraken.
- Anticipeer op een eventuele opname in een ziekenhuis, verpleeghuis of hospice, mochten de omstandigheden in deze fase dit noodzakelijk maken.
- Verleen palliatieve zorg/stervensbegeleiding en (na) zorg aan nabestaanden zoals beschreven in het NHG-dossier Palliatieve zorg/levenseinde (zie *Consultatie en verwijzing*).

CONSULTATIE EN VERWIJZING

- **Diagnostiek, behandeling en begeleiding** De diagnose wordt gesteld door een internist (hematoloog of reumatoloog). Deze zijn meestal verbonden aan een universitair medisch centrum. Een in amyloïdose gespecialiseerd centrum (aandachtgebieden: alle typen systemische en lokale-amyloïdose) is gevestigd in het UMC Groningen. In het UMC Utrecht is een centrum gevestigd dat gespecialiseerd is in AL-amyloïdose.
- **Erfelijkheid** Erfelijkheidsonderzoek kan soms aangewezen zijn in geval van een familiair voorkomen van de ziekte. Hiervoor kan de patiënt terecht bij de klinisch geneticus in een van de universitair medische centra.
- **Patiëntenvereniging** Patiënten kunnen bij Stichting Amyloïdose Nederland terecht voor voorlichting en onderling contact.
- **Diëtisten** Het aantal diëtisten met expertise op het gebied van amyloïdose is beperkt. De expertisecentra in Groningen en Utrecht beschikken over adressen van deze diëtisten.
- **MEE** MEE geeft informatie, advies en/of praktische ondersteuning aan mensen met een verstandelijke beperking, lichamelijke handicap of een chronische ziekte. De ondersteuning is voor ouders met kinderen, maar ook voor volwassenen. Landelijk informatienummer 0900-9998888 (lokaal tarief).
- **Welder** Welder geeft als landelijk onafhankelijk kenniscentrum informatie over werk, uitkeringen en verzekeringen in relatie tot gezondheid en handicap. Het onderdeel VraagWelder is bereikbaar via het landelijk informatienummer: 0900-480 03 00 (30 cent/minuut).

Relevante websites

- Patiëntenvereniging Stichting Amyloïdose Nederland: www.amyloidose.nl
- Links naar (inter)nationale websites over amyloïdose: <http://www.amyloidose.nl/content/links>
- Website van de Groningen Unit for Amyloidosis Research & Development (GUARD), een samenwerkingsverband van medische disciplines verbonden aan het Universitair Medisch Centrum Groningen die zich bezig houden met de diagnostiek en therapie van systemische en lokale amyloïdose: www.amyloid.nl
- NHG-dossier Palliatieve zorg/levenseinde: www.nhg.org/actueel/dossiers/dossier-palliatieve-zorg-levenseinde
- NHG-Website met patiënteninformatie over levenseinde: www.thuisarts.nl/levenseinde
- Patiëntenfolder van het LUMC over autologe stamceltransplantatie: www.lumc.nl/patientenzorg/patienten/patientenfolders/autologe-stamcel-transplantatie
- Mee: www.mee.nl
- Welder: www.welder.nl
- Websites over hulp en hulpmiddelen: www.regeltante.nl www.wehelpen.nl
- Website over zeldzame aandoeningen met korte beschrijvingen, relevante documentatie en adressen van patiëntenorganisaties: www.zichtopzeldzaam.nl

Literatuurlijst

1. Bever KM, Masha LI, Sun F, Stern L, Havasi A, Berk JL, Sanchorawala V, Seldin DC, Sloan JM. Risk factors for venous thromboembolism in immunoglobulin light chain amyloidosis. *Haematologica*. 2015 Oct pii: haematol.2015.133900 [Epub ahead of print].
2. Buiting C, Njoo K. Richtlijn Informatie-uitwisseling tussen Huisarts en Specialist bij verwijzingen (HASP). 2008 Nederlands Huisartsen Genootschap.
<https://www.nhg.org/themas/artikelen/richtlijn-informatie-uitwisseling-tussen-huisarts-en-specialist-bij-verwijzingen>.
3. Croles FN, Beerenhout CH, Mulder AB, Meijer K, Nijziel MR. Factor X-deficiëntie bij AL-amyloidose. *Casuïstiek. Ned Tijdschr Geneeskd*. 2014;158:A6678.
4. Eijssens EC. Rapport 'Spierziekten als zeldzame ziekten in de huisartsenpraktijk'. 2006.
5. van Galen KP, van Dijk J, Regelink JC, Huijgens PC, Minnema MC, Zweegman S. Implantable defibrillators in cardiac amyloidosis. *Int J Cardiol*. 2013 May 10;165(2):371-3.
6. Hazenberg BP. Amyloidosis: a clinical overview. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013 May;39(2):323-45.
7. Hazenberg BPC, van Gameren II, Bijzet J, Jager PL, van Rijswijk MH. Diagnostic and therapeutic approach of systemic amyloidosis. *Neth J Med*. 2004 Apr;62(4):121-8.
8. Hendriks SA. Generieke zorgthema Huisartsgeneeskundige zorg. 2014.
www.zorgstandaarden.net/nl/wat-is-een-zeldzame-aandoening/generieke-zorgthemas.
9. Minnema MC, Hazenberg BPC, Croockewit A, Zweegman S, Kersten MJ, Sinneveld P, von dem Borne PA, Bos G, van de Waal E, Vellenga E, Lokhorst HM. De behandeling van AL-amyloidose in Nederland anno 2013. Adviezen van de HOVON-werkgroep Multiple Myeloom. (the treatment of AL amyloidosis in the Netherlands in 2013). *Ned Tijdschr voor Hematol* 2013;10:165-79.
10. Patel KS, Hawkins PN. Cardiac amyloidosis: where are we today? *J Intern Med*. 2015 Aug;278(2):126-44.
11. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Amyloid fibril protein nomenclature: 2012 recommendations from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid* 2012;19:167-70.
12. Vajda I. Visiedocument Concentratie en organisatie van zorg bij zeldzame aandoeningen. 2015
www.zorgstandaarden.net/nl/wat-is-een-zeldzame-aandoening/generieke-zorgthemas.

Websites

1. Website van de Stichting Amyloidose Nederland:
www.amyloidose.nl
2. Website van Groningen Unit for Amyloidosis Research & Development (GUARD):
www.amyloid.nl

Verantwoording

Deze brochure is tot stand gekomen door een samenwerkingsverband tussen de Stichting Amyloïdose Nederland (SAN), die het patiëntenperspectief heeft ingebracht, de Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP) als projectleider en penvoerder en het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) voor het huisartsenperspectief. Huisartsenbrochures zijn in te zien via www.nhg.org, www.zichtopzeldzaam.nl en www.vsop.nl.

Stichting Amyloïdose Nederland

De Stichting Amyloïdose Nederland is opgericht 2013. De doelstellingen van de Stichting Amyloïdose Nederland zijn onder andere:

- Het behartigen van de belangen van de patiënten met amyloïdose.
- Meer bekendheid geven aan deze aandoening door het geven van voorlichting en informatie aan patiënten en professionals.
- Het stimuleren en mogelijk maken van contacten met lotgenoten, niet alleen tussen patiënten onderling maar ook met diens naasten.
- Het organiseren en bijwonen van bijeenkomsten en/of congressen.
- Het leggen van contacten met de diverse patiëntenverenigingen in andere landen.
- Het bevorderen en ondersteunen van wetenschappelijk onderzoek.

Stichting Amyloïdose Nederland

E-mail: contact via de website www.amyloidose.nl

Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP)

De VSOP ondersteunt ongeveer 70 patiëntenorganisaties – voor aandoeningen met een zeldzaam, erfelijk of aangeboren karakter – en behartigt hun gezamenlijke belangen op het terrein van de kwaliteit van zorg, diagnostiek en preventie, medisch wetenschappelijk onderzoek, erfelijkheid en zwangerschap.

VSOP

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

Het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)

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

Nederlands Huisartsen Genootschap

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

Redactie

Mevrouw drs. S.A. Hendriks, arts/auteur VSOP
Mevrouw drs. I. Roelofs, projectmedewerker VSOP
Mevrouw D. Müller, bestuurslid Stichting Amyloïdose Nederland
Mevrouw drs. L. te Hennepe, wetenschappelijk medewerker Preventie & Patiëntenvoorlichting NHG
Mevrouw dr. H. Woutersen-Koch, arts/wetenschappelijk medewerker Afdelingen Richtlijnontwikkeling & Wetenschap en Implementatie NHG

Deze uitgave is tot stand gekomen met bijdragen en adviezen van

De heer Prof. Dr. M.P. van den Berg, cardioloog, UMCG te Groningen,
De heer Dr. B.P.C. Hazenberg, internist/reumatoloog, UMCG te Groningen,
Mevrouw Dr. M.C. Minnema, internist/hematoloog, UMCU te Utrecht,
De heer Dr. A.F.J.E. Vrancken, neuroloog neuromusculaire ziekten, UMCU te Utrecht.

Namens de Stichting Amyloïdose Nederland gaf de heer J. Warringa commentaar vanuit het patiëntenperspectief.

Deze brochure is tot stand gekomen mede dankzij de financiële bijdrage van het Innovatiefonds Zorgverzekeraars.

Soest, 2016

