

**XIIIth International
Symposium on Amyloidosis**

**From Misfolded Proteins to
Well-Designed Treatment**



ISA INTERNATIONAL SOCIETY OF AMYLOIDOSIS



**Groningen Unit for Amyloidosis
Research & Development (GUARD)**

Patiëntenmiddag Leven met amyloïdose

Donderdag 10 mei 2012

Universitair Medisch Centrum Groningen

Colofon

Editors: Bouke Hazenberg, Johan Bijzet, UMCG
Cover design: Douwe Buiter, UMCG

Titel: Leven met Amyloïd
Datum: 10 mei 2012
Locatie: UMCG te Groningen

Programma

13.30 - 14.00 Inschrijving met koffie/thee
14.00 - 14.05 Welkom, korte introductie van de middag
Dr. Bouke Hazenberg, reumatoloog UMC Groningen

Voorlichtingsgedeelte

14.05-14.20 **1.** Wat is amyloïd, typen amyloïdose, ziekteverschijnselen
Dr. Bouke Hazenberg, reumatoloog UMC Groningen
14.20-14.35 **2.** Neuropathie (polyneuropathie en autonome neuropathie) als
voorbeelden bij ATTR amyloïdose, behandelingsprincipes
Dr. Alexander Vrancken, neuroloog UMC Utrecht
14.35-14.50 **3.** Cardiomyopathie en nierziekte als voorbeelden bij AL amyloïdose,
behandelingsprincipes
Dr. Monique Minnema, internist-hematoloog UMC Utrecht
14.50 - 15.05 **4.** Nieuwe ontwikkelingen in de diagnostiek van amyloïdose
Prof. Dr. Martha Skinner, Boston University, USA
15.05 - 15.20 **5.** Nieuwe ontwikkelingen in de behandeling van amyloïdose
Prof. Dr. Giampaolo Merlini, Pavia, Italië
15.20 - 15.40 Pauze met thee of koffie met mogelijkheid tot het inleveren van vragen

Patiënteninformatie gedeelte

15.40-15.50 **6.** Ervaringen van een Australische patiëntenorganisatie voor
amyloïdose patiënten
*Mrs. Pat Neely, Amyloidosis Patient and Family Advocate
Leukemia Foundation, Australia*
15.50-16.05 **7.** Hoe patiënten en hun organisaties kunnen bijdragen aan medisch
onderzoek en zorg
Dr. Cor Oosterwijk, directeur VSOP
16.05-16.20 **8.** Mijn ervaringen met het opzetten van een organisatie voor een
zeldzame aandoening
*Dr. Cees Smit, ervaringsdeskundige
Jaqueline Noordhoek MA, MSc, directeur NCFS*
16.20-16.50 **9.** Vragenvuur
Panel met sprekers aangevuld met enkelen van voor de pauze
16.50-17.00 **10.** Samenvatting van de mogelijkheden/plannen en afsluiting
Dr. Bouke Hazenberg
17.00-17.45 Drankje achteraf in ruimte ernaast en mogelijkheid tot napraten

1.

Wat is amyloïd, typen amyloïdose, ziekteverschijnselen

Dr. Bouke P.C. Hazenberg, reumatoloog UMC Groningen

Amyloïdose

Amyloïdose is de verzamelnaam van een groep stapelingsziekten waarvan de oorzaken langzaam maar zeker ontrafeld worden. Hierbij worden eiwitten afgezet in de vorm van zeer kleine vezeltjes (fibrillen) in organen en in de wanden van bloedvaten. De oorzaak van deze afzetting is de veranderde manier waarop de eiwitten zich vouwen. De afzetting van fibrillen, amyloïd genaamd, is te herkennen na sterke vergroting onder de elektronenmicroscop. Eenmaal afgezet in het weefsel kan amyloïd slecht verwijderd worden door het lichaam.

Als meer amyloïd afgezet wordt dan kan worden afgebroken leidt dit gaandeweg tot problemen. Door een geleidelijke toename van amyloïd in een orgaan zwelt dit orgaan op en komen de cellen die hun normale werk doen in de verdrukking. De werking van organen zoals nieren, hart, lever en maagdarmkanaal kan gestoord raken en tot ziekteverschijnselen leiden zoals oedeem, kortademigheid, ritmestoornissen, geelzucht, gewichtsverlies en diarree.

Verschillende eiwitten kunnen als amyloïd worden neergeslagen. Het type eiwit bepaalt waar dat gebeurt. Bij gelokaliseerde amyloïdose blijft de afzetting van het amyloïd beperkt tot slechts één orgaan. Voorbeelden hiervan zijn de afzetting van bèta amyloïd proteïne in de hersenen bij de ziekte van Alzheimer en de afzetting van amyline in de alveesklier bij de ouderdoms-suikerziekte. Bij systemische amyloïdose vindt afzetting van amyloïd in allerlei organen plaats. De belangrijkste systemische typen zijn AL, AA, en ATTR amyloïdose.

De enige manier om amyloïd aan te tonen, is via een biopsie. Een biopsie is een klein stukje weefsel dat onderzocht kan worden onder de microscoop. Na behandeling met de kleurstof Congo rood wordt alleen het amyloïd rood gekleurd en de rest van het weefsel niet. Bekijk je het amyloïd vervolgens in gepolariseerd licht dan vindt een opvallende kleuromslag plaats van rood naar groen. Die kleuromslag is kenmerkend voor amyloïd. Nadat amyloïd hierdoor met zekerheid is aangetoond, worden aanvullende kleuringen verricht met antilichamen. Elk antilichaam kan slechts één type amyloïd eiwit herkennen. Zo wordt duidelijk welk type amyloïd eiwit aanwezig is. In bloed en urine wordt vervolgens gezocht naar voorloper-eiwitten die als bouwstenen fungeren voor dat specifieke type amyloïd.

Bij AL amyloïdose ontstaat amyloïd uit abnormale afweerstoffen, de zogeheten kappa of lambda lichte keten. Dit voorloper-eiwit van AL amyloïd wordt in het beenmerg gemaakt door plasmacellen. Bij dit type amyloïdose raakt de nier vaak beschadigd, maar ook andere

organen zoals hart, lever, maagdarmkanaal, zenuwen, schildklier en bijnieren kunnen beschadigd worden.

Bij AA amyloïdose ontstaat amyloïd uit ontstekingseiwitten die het lichaam maakt als antwoord op een ontstekingsproces. Het ontstekings eiwit serum amyloïd A is hierbij het voorloper-eiwit van AA amyloïd. Het achterliggende ontstekingsproces moet langdurig aanwezig zijn, zoals gezien wordt bij ziekten als tuberculose en reuma. Vooral nieren en darmen raken beschadigd door de afzetting van AA amyloïd.

Bij ATTR amyloïdose is sprake van een kleine wijziging of veroudering van een normaal bloedeiwit, het transthyretine (TTR). De belangrijkste weefsels die beschadigd raken zijn zenuwen en hart.

Het is belangrijk om de ernst van de afzetting van amyloïd te weten te komen. De omvang van de schade aan verschillende organen (zoals nieren, bijnieren, hart, lever, milt, maagdarmkanaal, schildklier en zenuwen) dient nauwkeurig te worden vastgesteld. De behandeling van amyloïdose richt zich totnogtoe op het bestrijden van de bron van zo'n voorloper-eiwit. Door het droogleggen van de bron van nieuwe bouwstenen stopt de verdere aangroei van amyloïd. Maar alleen het remmen van de aanmaak is niet voldoende en op dit moment zoeken verschillende onderzoeksgroepen naar medicamenten die op andere wijze op de afzetting en afbraak van amyloïd ingrijpen.

Amyloïdose

Leven met Amyloïd
10 mei 2012



Bouke Hazenberg, UMCG

UMC Groningen – Reumatologie & Klinische Immunologie



Onderwerpen

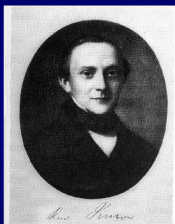
- Amyloïd en amyloïdose
- Onderverdeling in verschillende typen
- Orgaanbetrokkenheid en vooruitzichten
- Klinische evaluatie
- Behandeling



UMC Groningen – Reumatology and Clinical Immunology



Amyloid: "zetmeel-achtig" Rudolf Virchow (1821 - 1902)



zetmeel-achtige kleuring met jodium

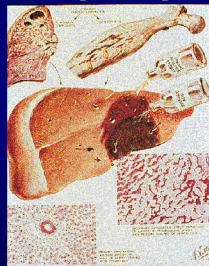


FIGURE 1. Rudolf Virchow (1821-1902) at the age of approximately thirty, when already world famous, he began to be interested in "amyloid". We could compare Virchow with Columbus, who headed for India and found America. Virchow searched for starch in the human body and discovered an immense field of pathology, the extension, richness and importance of which we have just begun to comprehend.



UMC Groningen – Rheumatology and Clinical Immunology



Amyloïdose

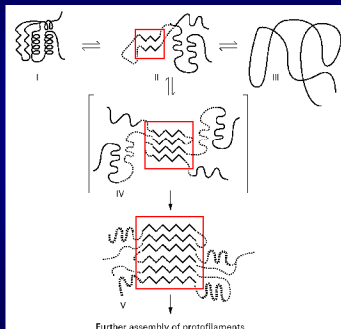
- Amyloïd: **Vouwprobleem van allerlei eiwitten** dat leidt tot extracellulaire afzetting van onoplosbaar **fibrillair** eiwithoudend materiaal
- Amyloïdose: **Afzetting van amyloïd** geeft **functiestoornis** v/h betrokken orgaan of weefsel = **ziekteverschijnselen**



UMC Groningen – Rheumatology and Clinical Immunology



Amyloïd: β -vouwblad structuur



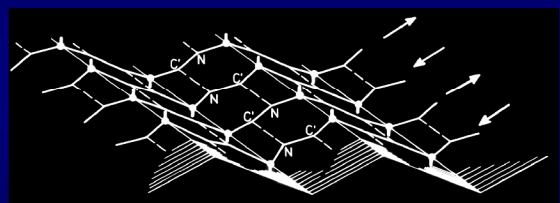
Gillmore, Thorax 1999



UMC Groningen – Rheumatology and Clinical Immunology



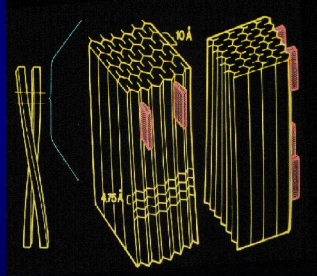
Amyloïd: β -vouwblad structuur



UMC Groningen – Rheumatology and Clinical Immunology



Amyloïd: structuur v/d fibril



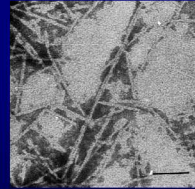
UMCG Groningen – Rheumatology and Clinical Immunology



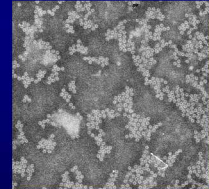
Amyloïd: fibrillaire structuur bij elektronen microscopie

Stijve, niet-vertakkende fibrillen
Onbepaalde lengte
Gedraaide polypeptide ketens

Amyloïd P-component
Pentagonaal eiwit
Ca-afhankelijke binding



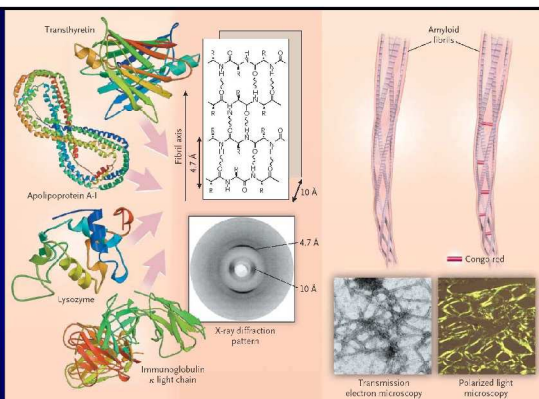
1 : 50.000



1 : 200.000



UMCG Groningen – Rheumatology and Clinical Immunology



Merlini, N Engl J Med 2003

UMCG Groningen – Rheumatology and Clinical Immunology



Onderwerpen

- Amyloïd en amyloïdose
- Onderverdeling in verschillende typen
- Orgaanbetrokkenheid en vooruitzichten
- Klinische evaluatie
- Behandeling



UMCG Groningen – Rheumatology and Clinical Immunology



Amyloïdose – indeling

☞ Twee onderling samenhangende indelingen van amyloïdose:

- Komt het lokaal of systemisch voor
- Indien systemisch: door welk type eiwit is het amyloïd gekenmerkt?



UMCG Groningen – Rheumatology and Clinical Immunology



Amyloïdose – indeling

- Lokale vormen, zoals:
 - Cerebraal (bèta amyloïd) – M. Alzheimer
 - Pancreas (amyline) – Diabetes Mellitus type II
 - Hart - in atrium (ANF) en in aorta (apo-A1)
 - Huid – lichen amyloidosis
- Larynx, ooglid, urinewegen (lichte ketens)
- Amyloïd tumoren (amyloïdomen – lichte ketens)



UMCG Groningen – Rheumatology and Clinical Immunology



Amyloïdose – indeling

- De belangrijkste systemische typen:

type	associatie	precursor eiwit
AA	ontsteking	serum amyloid A (SAA)
AL	plasmacel kloon	vrije kappa of lambda lichte ketens
AB2M	chronische dialyse	β -2-microglobuline
ATTR	1. ouderdom 2. familiair	transthyretine (normaal) transthyretine (mutaties)



UMCG Groningen – Rheumatology and Clinical Immunology



Belangrijkste oorzaken

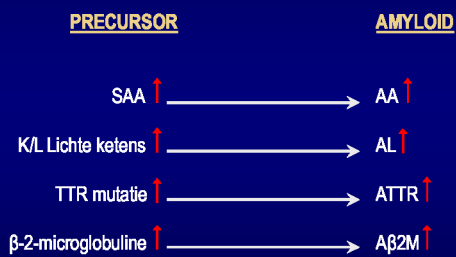
- AA: Langdurige ontsteking – hoog SAA
 - Westerse wereld: reumatische ziekten en andere typen chronische ontsteking
 - Middellandse zeegebied: FMF
 - Derde wereld: tuberculose en andere chronische infectieziekten
- AL: Plasma cel kloon – kappa of lambda
 - MGUS, M Myeloma, NHL, plasmocytom



UMCG Groningen – Rheumatology and Clinical Immunology



Relatie precursor en amyloïd



UMCG Groningen – Rheumatology and Clinical Immunology



Onderwerpen

- Amyloïd en amyloïdose
- Onderverdeling in verschillende typen
- Orgaanbetrokkenheid en vooruitzichten
- Klinische evaluatie
- Behandeling



UMCG Groningen – Rheumatology and Clinical Immunology



Klinische orgaanbetrokkenheid

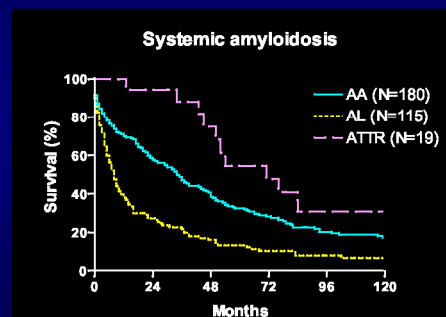
- AA
 - Milt en nier vooral
 - soms darm, lever, schildklier, bijnier, en hart
- AL zeer diverse organen
 - hart, zenuw, nier, lever, milt, darm, tong, beenmerg, gewrichten, etc.
- AB2M
 - Carpale tunnel, gewrichten
- ATTR
 - Zenuwen en hart vooral
 - soms nieren, ogen, darm en hersenvliezen



UMCG Groningen – Rheumatology and Clinical Immunology



Overleving bij amyloïdose



UMCG Groningen – Rheumatology and Clinical Immunology



Onderwerpen

- Amyloïd en amyloïdose
- Onderverdeling in verschillende typen
- Orgaanbetrokkenheid en vooruitzichten
- Klinische evaluatie
- Behandeling



UMCG Groningen – Rheumatology and Clinical Immunology



Klinische evaluatie

- Definitief bewijs van amyloïd in een biopsie
- Bewijs van systemische stapeling
- Karakterisering van het type amyloïd
- Meten van het aanbod van precursors
- Welke organen en weefsels zijn betrokken?
 - Anamnese en lichamelijk onderzoek
 - Grootte van organen
 - Werking van organen
 - SAP scan
- Behandeling en follow-up



UMCG Groningen – Rheumatology and Clinical Immunology



Biopsie mogelijkheden

- Buikvetpunctie
 - Aantonen van amyloïd en vervolgen van de verandering
- Rectumbiopsie
 - Aantonen en typeren v/h amyloïd
- Cristabiopsie
 - Vooral voor detectie v/d plasmacel kloon
- Biopsie v/h zieke orgaan (o.a. nier, hart)



UMCG Groningen – Rheumatology and Clinical Immunology



Opsporen van amyloïd

- Bekeken onder de microscoop:
 - Eosinofiel (rood) amorf materiaal, afgezet tussen cellen en in bloedvat wanden
 - Congo **rood** positief materiaal met appel-groene dubbelbreking in gepolariseerd licht
- Elektronen microscoop: typische fibrillen



UMCG Groningen – Rheumatology and Clinical Immunology



Vetpunctie procedure



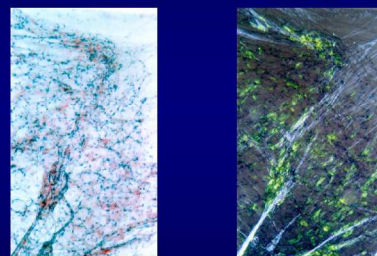
Simpele techniek – zie: www.amyloid.nl



UMCG Groningen – Rheumatology and Clinical Immunology



Congo rood gekleurd vet



Normaal licht

Gepolariseerd licht



UMCG Groningen – Rheumatology and Clinical Immunology



Klinische evaluatie

- Definitief bewijs van amyloïd in een biopsie
- Bewijs van systemische stapeling
- Karakterisering van het type amyloïd
- Meten van het aanbod van bouwstenen
- Welke organen en weefsels zijn betrokken?
 - Anamnese en lichamelijk onderzoek
 - Grootte van organen
 - Werking van organen
 - SAP scan
- Behandeling en follow-up



UMCG Groningen – Rheumatology and Clinical Immunology



Uitkomst van de evaluatie

1. Type en activiteit van de achterliggende ziekte
2. Amyloïdose zelf vastleggen:
 - Welk orgaan staat op de voorgrond
 - Ernst van orgaanbetrokkenheid
 - Aantal en type van organen die erbij betrokken zijn
 - Hart
 - Nieren
 - Lever
 - Zenuwen
 - Overig
 - Risico profiel met oog op behandeling
 - Uitgangssituatie vastleggen om later te vergelijken



UMCG Groningen – Rheumatology and Clinical Immunology



Onderwerpen

- Amyloïd en amyloïdose
- Onderverdeling in verschillende typen
- Orgaanbetrokkenheid en vooruitzichten
- Klinische evaluatie
- Behandeling



UMCG Groningen – Rheumatology and Clinical Immunology



Therapie bij amyloïdose

Huidig concept:

- Stoppen v/h aanbod van bouwstenen

Dit wordt het “**Precursor-Product**” concept genoemd



UMCG Groningen – Rheumatology and Clinical Immunology



Precursor-Product concept

PRECURSOR

PRODUCT

THERAPIE



UMCG Groningen – Rheumatology and Clinical Immunology



www.amyloid.nl



UMCG Groningen – Reumatologie & Klinische Immunologie



Polyneuropathie en autonome neuropathie bij erfelijke ATTR amyloïdose (TTR-Familiaire Amyloid Polyneuropathie): verschijnselen en behandel mogelijkheden

Dr. Alexander F.J.E. Vrancken, neuroloog UMC Utrecht

TTR-Familiaire Amyloïd Polyneuropathie (TTR-FAP) is een erfelijke aandoening op basis van een mutatie in het TTR-gen. De aandoening erft autosomaal dominant over, dat wil zeggen dat elk kind van iemand met een TTR-genmutatie 50% kans heeft op hetzelfde afwijkende TTR-gen. De meest voorkomende TTR-genmutatie is Val30Met, maar inmiddels zijn er ongeveer 120 verschillende mutaties bekend. Abnormaal transthyretine valt sneller uiteen in fibrillen, die als TTR-amyloïd neerslaan in voornamelijk het zenuwstelsel, hart, oogglasvocht, iris, nieren.

Als er in een familie meerdere personen kenmerkende verschijnselen hebben is de diagnose TTR-FAP waarschijnlijk, maar vaak lijkt iemand zich als enige met de aandoening te presenteren. Binnen een familie begint de ziekte vaak op ongeveer dezelfde leeftijd met verschijnselen van de zenuwen (polyneuropathie en autonome neuropathie) en het hart (hartfalen/cardiomyopathie: vermoeidheid, benauwdheid bij inspanning, hartritmestoornissen → pacemaker). De aard en ernst van de verschijnselen kan tussen familieleden verschillen. De polyneuropathie begint meestal in de voeten, stijgt snel op in de benen en breidt zich uit naar de handen en armen. Er is veel pijn met daarbij een verminderd gevoel. Bij presentatie op jonge leeftijd betreft het verminderde gevoel vaak eerst de pijnzin en temperatuurzin door aantasting van dunne zenuwvezels. Later vermindert ook de tastzin en het evenwicht door aantasting van dikke zenuwvezels. Afname van spierkracht en dunner worden van spieren zijn ook vaak vroege verschijnselen. Daarnaast is carpaaltunnelsyndroom (beknelling van een zenuw bij de pols) een bekende uiting met tintelingen in de handpalm/duim, wijs- en middelvinger en zwakte in de hand. Verschijnselen van autonome neuropathie kunnen vooraf gaan aan die van de polyneuropathie, maar zijn bij alle patiënten binnen 5 jaar na het begin van de ziekte aanwezig. Symptomen van autonome neuropathie zijn erectiestoornissen, problemen met plassen en ontlasting (veranderd gevoel van aandrang, moeite met uitplassen of ophouden, vaak obstipatie afgewisseld met diarree), verstoorde bloeddrukregulatie waardoor snel een licht gevoel in het hoofd of neiging tot flauwvallen bij opstaan, droge ogen/mond, verminderd zweten, en vertraagde maaglediging waardoor misselijkheid en een verminderde eetlust en aanzienlijke vermagering.

De zenuwpijnen en verschijnselen van autonome neuropathie kunnen met medicijnen worden onderdrukt, maar het is niet mogelijk de ziekte te genezen. Levertransplantatie kan de voornaamste bron van afwijkend transthyretine-eiwit wegnemen en de ziekteprogressie afremmen, waardoor meer mensen langer leven. Soms is er tijdelijk enige verbetering van de polyneuropathie en autonome neuropathie. Het optimale moment van levertransplantatie is lastig te bepalen, maar in ieder geval voordat er ernstige beperkingen zijn opgetreden. Een belangrijk nadeel van levertransplantatie is dat levenslang zeer sterke afweeronderdrukkende medicijnen gebruikt dienen worden die veel ernstige bijwerkingen hebben.

Er zijn medicijnen in ontwikkeling die het afwijkende transthyretine-eiwit stabiel houden, waardoor de neerslag van amyloïd vermindert. Recente studies met tafamidis of diflunisal bij patiënten met een milde vorm van TTR-FAP wijzen op mogelijk een bescheiden vermindering van de progressie van de polyneuropathie en autonome neuropathie, maar het effect op lange termijn is niet bekend.

TTR - Familiaire Amyloid Polyneuropathie (TTR-FAP):

verschijnselen en behandelmogelijkheden

Dr.Alexander F.J.E.Vrancken, neuroloog

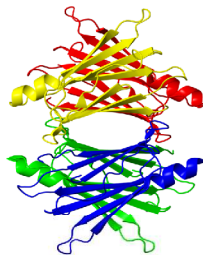
1

TTR-FAP

- ▶ Erfelijk, autosomaal dominant
- ▶ Mutatie transthyretine (TTR)-gen
 - Val30Met
 - ~120 andere mutaties bekend
- ▶ Afwijkend transthyretine-eiwit

2

Afwijkend TTR
eiwit is
instabiel →
Fibrillen →
TTR amyloid



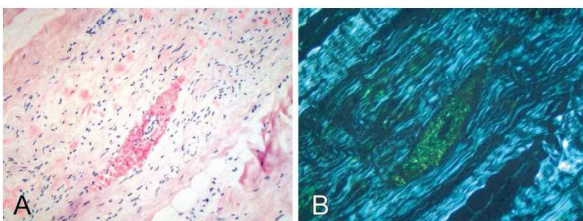
3

TTR-amyloid neerslag

- ▶ Zenuwstelsel
 - Polyneuropathie, autonome neuropathie
 - Hersenen
- ▶ Hart (hartfalen/cardiomyopathie)
- ▶ Oogglasvocht en iris
- ▶ Nieren (nierfalen/-insufficiëntie)

4

(TTR)-amyloid: zenuwbiopt



5

TTR-amyloid: iris, glasvochttroebeling

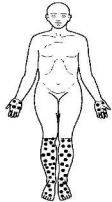


6

Universitair Medisch Centrum Utrecht

TTR – Familiäre Amyloid
Polyneuropathie

Polyneuropathie in TTR-FAP



Symmetrisch



Niet symmetrisch

7

Universitair Medisch Centrum Utrecht

TTR – Familiäre Amyloid
Polyneuropathie

Polyneuropathie in TTR-FAP

<u>Leeftijd 30-40</u>	<u>Leeftijd >50</u>
• Snel progressief	• Progressief
• Pijn	• Pijn
• ↓Scherp/temperatuur	• ↓Gevoel
• ↓Tast/evenwicht	• ↓Spierkracht
• ↓Spierkracht	

8

Universitair Medisch Centrum Utrecht

TTR – Familiäre Amyloid
Polyneuropathie

Autonome neuropathie in TTR-FAP

- ▶ Binnen 5 jaar na begin ziekte
- ▶ Progressief

• Impotentie	• ↓Maaglediging
• Bloeddruk dalen	• ↓Zweetproductie
• Mictieproblemen	• Droge ogen/mond
• Obstipatie/diarree	

9

Universitair Medisch Centrum Utrecht

TTR – Familiäre Amyloid
Polyneuropathie

Behandel mogelijkheden TTR-FAP

- ▶ Geen genezing
- ▶ Symptomatisch
- ▶ Levertransplantatie
- ▶ TTR-stabilisatoren
- ▶ (Gentherapie)

10

Universitair Medisch Centrum Utrecht

TTR – Familiäre Amyloid
Polyneuropathie

Symptomatisch

- Bestrijding neuropathische pijn
- Bestrijding autonome verschijnselen
- Hulpmiddelen
- Pacemaker implantatie
- Dialyse, niertransplantatie
- Vitrectomie

11

Universitair Medisch Centrum Utrecht

TTR – Familiäre Amyloid
Polyneuropathie

Levertransplantatie

- Minder aanmaak TTR-amyloid
- Remming ziekteprogressie
 - Betere levensverwachting
 - Soms stabilisatie neuropathie
- Bijwerkingen afweeronderdrukkende medicijnen na Tx
- Timing en effect op lange termijn?

12

► **Transthyretine stabilisatoren**

- Verhindere uiteenvallen TTR-eiwit
- Minder TTR-amyloidvorming
 - Tafamidis, Diflunisal
 - Bescheiden effect op progressie polyneuropathie/autonome neuropathie

3.

Cardiomyopathie en nierziekte als voorbeelden bij AL amyloïdose, behandelings-principes

Dr. Monique Minnema, internist-hematoloog UMC Utrecht

Het hart en de nieren zijn de 2 organen in het lichaam die meestal zijn betrokken bij AL amyloïdose. Overige organen die aangedaan kunnen zijn, zijn de lever, het zenuwstelsel, het maag-darmstelsel, de longen en longbladen en overig “zacht weefsel” zoals de lymfeklieren, tong, huid en vetweefsel en spieren.

Bij amyloïd neerslag in de nieren krijgen patiënten last van vocht vasthouden in bijvoorbeeld de benen, handen en buik, van gewichtstoename en schuimende urine. Dit komt omdat de nieren gezonde eiwitten gaan lekken en die komen in de urine terecht. De medische term daarvoor is “nefrotisch syndroom”. Met urine onderzoek kan dit worden aangetoond. Soms zijn daarbij ook de bloedtesten voor de functie van de nieren gestoord en werken de nieren in het algemeen minder goed. Het kan nodig zijn om een biopsie van een nier te doen om zeker te zijn dat de oorzaak van het nefrotisch syndroom door amyloïdose komt.

Bij amyloïd neerslag in het hart wordt deze dikker en gaat de elektrische geleiding van het hart minder goed. Patiënten kunnen daarom hartritme stoornissen hebben en dat kan op een ECG gezien worden. De dikkere hartspier blijft wel krachtig en pompt het bloed dus goed rond maar kan moeilijk ontspannen om weer bloed in het hart te laten stromen. Er zijn daarom klachten van kortademigheid bij inspanning en wederom vocht vasthouden. Die dikke hartspier kan met een echo of een MRI van het hart aangetoond worden. Ook wordt daarbij gekeken naar de hartkleppen en of de pompfunctie goed is en naar de mate van “ontspanning” van het hart. Aanvullend daarbij zijn bloedtesten waardoor gezien kan worden in welke mate het hart is aangedaan. Ook blijken deze bloedtesten bij diagnose te voorspellen hoe de overleving op lange termijn is. Hoe meer het hart is aangedaan, des te hoger de uitslag van de bloedtest en des te slechter het vooruitzicht. Gelukkig zijn de laatste jaren de vooruitzichten zowel voor patiënten zonder als met hart betrokkenheid steeds beter geworden.

Omdat eenmaal neergeslagen amyloïd niet met medicijnen kan worden verwijderd is het belangrijk om verdere neerslag te voorkomen. Bij AL amyloïdose kan dat door de plasmacellen die “vrije lichte ketens” vormen te doden met dexamethason en chemotherapie. Deze “vrije lichte ketens” zijn namelijk de basis waaruit amyloïd neerslag ontstaat. Bij jonge en redelijk fitte patiënten kan daarna een autologe (=met eigen stamcellen)

stamceltransplantatie worden uitgevoerd. De prognose na een autologe stamceltransplantatie is goed.

De nieuwe “HOVON 104” studie onderzoekt wat de beste therapie is voorafgaand aan de autologe stamceltransplantatie: bortezomib of dexamethason. Deze studie wordt uitgevoerd in Nederland, België en Duitsland voor patiënten die nog geen eerdere behandeling hebben gehad.

Cardiomyopathie en nierziekte als voorbeelden bij AL amyloid, behandelingsprincipes

Monique Minnema
Hematoloog



De 7 organen betrokken bij AMYLOIDOSE

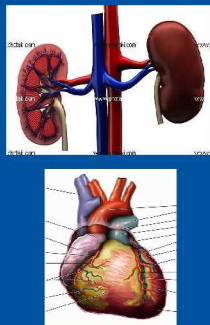


- Hart : hartspeer dikker, elektrische geleiding slechter
- Nier : verlies van eiwit in de urine, nieren werken slechter
- Zenuwstelsel : tintelingen voeten/handen, lage bloeddruk
- Lever : vergroot, werkt slechter
- Darmen : diarree, niet goed zakken van eten, afvallen
- Long : lokaal of diffuus verspreid, longbladen
- "zacht weefsel" : tong, vaten, spieren, lymfeklieren

Nederlandse studie: HOVON 41



- Betrokken orgaan:
 - nier 84%
 - hart 46%
 - lever 17%
 - zenuwstelsel 26%
- Hoeveel organen:
 - 1: 46%
 - 2: 33%
 - 3: 19%
 - 4: 3%



Nieren: verlies van eiwit in de urine



- = Nefrotisch Syndroom
- Klachten
 - Vocht vasthouden in enkels, handen, buik
 - Minder plassen, schuimende urine
 - Gewicht neemt toe
- Onderzoek
 - Eiwit meten in urine ; is verhoogd
 - Eiwit en albumine in bloed; is verlaagd
 - Hoog cholesterol en triglyceriden in bloed
 - Nierbiopsie

Behandeling nefrotisch syndroom



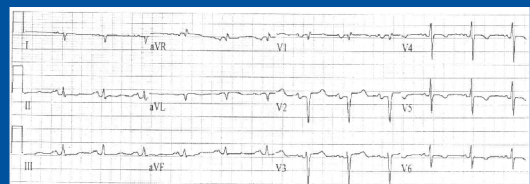
- Afhankelijk van oorzaak
- ACE-remmer of angiotensine-II-receptor blokker of een combinatie van beide : vermindering eiwit uitscheiding
- Zoutbeperking, soms met plaatjes tegen het vocht
- Cholesterol verlaagders
- Soms antistolling

hart



Klachten: sneller kortademig bij inspanning, vocht vasthouden, ritmestoornis, lage bloeddruk

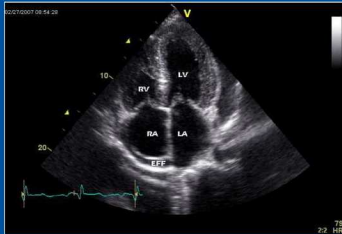
Testen: bloedonderzoek, ECG, echo, biopsie, soms MRI



Hart

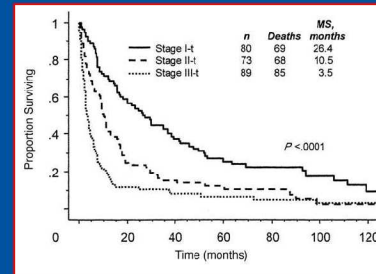
Hart wordt dikker en stijver: kan wel goed uitpompen maar niet goed ontspannen en weer vullen met bloed

Ondersteuning: plaatjes, evt zout beperken



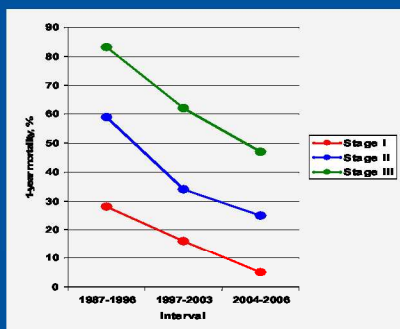
Hart is belangrijkste voor uitkomst

Troponine en NT-pro-BNP



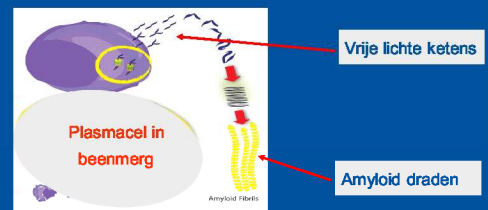
Dispenzierl, J Clin Oncol. 2004;22:3751-7

Prognose steeds beter



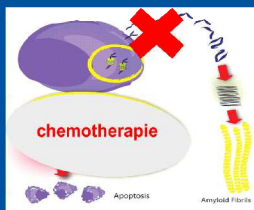
Behandeling

- Behandeling amyloid in de organen zelf niet mogelijk
- STOP toevoer van eiwitten die amyloid ketens vormen
- Bij AL amyloidose zijn dat de vrije lichte ketens die uit de kanker plasmacellen van het beenmerg komen



Behandeling

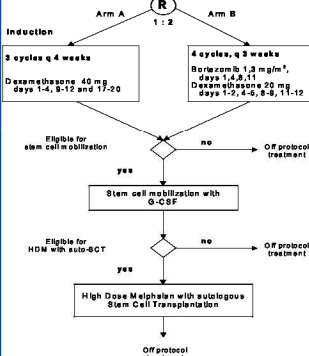
- De plasmacellen kunnen we doden met chemotherapie
 - Nieuwe studie voor niet eerder behandelde pt
- Verbetering van de werking van de organen kan dan later optreden in 30-50% van de patienten.



HOVON 104 & Heidelberg



Newly diagnosed AL Amyloidosis, age 18-70 years inclusive



FASE 3 studie

114 pt in 4 jaar

Bortezomib sc betere therapie?

Primaire eindpunt:

- verdwijnen plasmacellen
- orgaan verbetering
- veiligheid

Dank voor uw aandacht!



4.

Een overzicht van nieuwe ontwikkelingen in de diagnostiek van amyloïdose

Prof. Dr. Martha Skinner, Boston University, USA

Goedemiddag vrienden,

Vanmiddag wil ik u meenemen langs belangrijke ontwikkelingen die de afgelopen jaren hebben plaatsgevonden bij de diagnostiek naar amyloïdose.

Ik wil u eraan herinneren dat de deskundige op dit gebied Dr. Hazenberg is.

Er vallen verschillende stappen te onderscheiden bij de diagnostiek van amyloïdose en vanmiddag wil ik er enkele van noemen: overweegt de arts de mogelijkheid van amyloïdose, de feitelijke diagnose, het bepalen van het type amyloïdose en waarom verwijzing naar een amyloïdosecentrum belangrijk is.

Zoals u wellicht weet is het allereerste symposium over amyloïdose in 1967 hier in Groningen gehouden. In die tijd was van amyloïd weliswaar bekend dat het in lichaamsweefsels gestapeld werd, maar niemand wist waaruit het opgebouwd was en evenmin dat het door verschillende ziekten veroorzaakt kon worden. De afgelopen week maken we het 13e symposium mee en realiseren wij ons hoeveel vooruitgang er sinds die tijd is gemaakt.

In 1967 werd de diagnose amyloïdose zelden bij het leven gesteld, tenzij bij toeval gevonden. Tegenwoordig overwegen veel artsen deze diagnose en verwijzen hun patiënten voor een biopsie.

Meestal zijn de beginsymptomen van amyloïdose vaag en het begin is sluipend en kan lijken op veel andere ziekten. Dankzij onze amyloïdose onderzoekers, onze patiënten en onze amyloïd support groepen is de bekendheid met amyloïdose toegenomen waardoor meer artsen aan de mogelijkheid van amyloïdose denken.

De volgende stap is het verrichten van een biopsie om de diagnose te kunnen stellen. Vooral op dit gebied is veel vooruitgang geboekt.

Een buikvetpunctie is een eenvoudige test waarbij een beetje vetweefsel vlak onder de buikhuid wordt verwijderd, in stukjes verdeeld op glaasjes, gekleurd met Congo rood kleurstof, en bekeken onder een polarisatiemicroscoop. De appelgroene kleurverandering van de roodgekleurde amyloïdafzettingen is bewijzend voor amyloïd.

Wanneer een biopsie positief is voor de aanwezigheid van amyloïd - in vetweefsel of ander weefsel - moet vervolgens het type amyloïd worden vastgesteld.

Bij deze diagnostische stap moet een actief denkproces plaatsvinden. De arts kijkt nog een keer naar de ziektegeschiedenis, klachten en ziekteverschijnselen van de patiënt. Allereerst overweegt de arts het meest voorkomende type, namelijk AL. Vervolgens overweegt hij het type dat geassocieerd is met ontstekingsziekten en daarna overweegt hij de verschillende erfelijke typen.

Voor de bepaling van het type amyloïd zijn verschillende gespecialiseerde testen beschikbaar. Tegenwoordig zijn immunohistochemie, immunogoud en massaspectrometry als betrouwbare testen beschikbaar om dit probleem op te lossen. Enkele van deze testen zal ik u laten zien.

Tenslotte kan het voor het krijgen van optimale zorg nuttig zijn om de patiënt met amyloïdose naar een amyloïdcentrum te verwijzen.

Verwijscentra hebben extra middelen om gespecialiseerd testen mogelijk te maken en deskundige specialisten die in staat zijn om te beoordelen of de testresultaten ook inderdaad passen bij de ziekteverschijnselen van de patiënt.

Zoals u wellicht weet heeft iedere persoon met amyloïdose een ziektegeschiedenis die wat van elkaar verschilt. Het is belangrijk dat artsen die kennis hebben van alle typen amyloïdose de situatie van de patiënt in kaart brengen en de testresultaten interpreteren. Behandelingen bestaan uit zowel de behandeling van het type amyloïdose als ondersteunende behandeling om de symptomen en orgaanfunctiestoornissen die door de amyloïdose veroorzaakt worden te bestrijden.

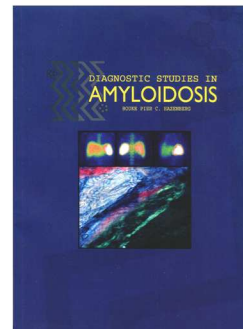
Nieuwe diagnostische ontwikkelingen: een overzicht

Leven met Amyloïdose
XIIIth International Symposium on Amyloidosis
Donderdag 10 mei 2012

Martha Skinner, M.D.
Boston Amyloid Treatment and Research Center



Dr. Hazenberg's proefschrift uit 2007

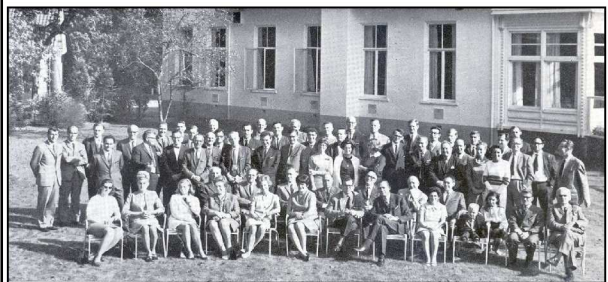


De discussie van vandaag...

- Overweegt de arts amyloïdose?
- Feitelijke diagnose amyloïdose
- Vaststellen van het type amyloïd
- Verwijzing naar amyloïdcentrum



Eerste Symposium, Groningen 1967



Eerste stap...

- **Overweegt de arts amyloïdose?**

Een belangrijke recente ontwikkeling is de toegenomen gerichtheid op de mogelijkheid van amyloïdose bij artsen.



Patiëntensymptomen en bevindingen

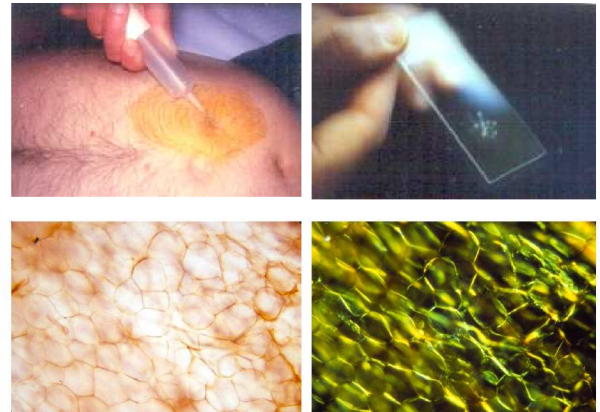
- | | |
|-----------------------|-------------------------|
| ▪ Zwelling | Moeheid |
| ▪ Kortademigheid | Pijn in de benen |
| ▪ Gebrek aan eetlust | Eiwit in de urine |
| ▪ Verdikte hartwanden | Vergrote lever |
| ▪ Vergrote tong | Carpaal tunnel syndroom |

Soms zijn alleen maar vage symptomen aanwezig en is het een uitdaging voor de arts om amyloïdose te overwegen.



Volgende stap...

- Overweegt de arts amyloïdose?
- Feitelijke diagnose amyloïdose** vereist een weefselbiopt – punctie van vetweefsel of ander weefsel.



Wat daarna?...

- Overweegt de arts amyloïdose?
- Feitelijke diagnose amyloïdose
- Vaststellen van het type amyloïd**

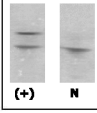
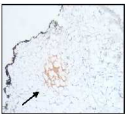
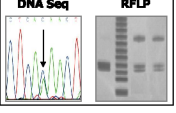
Vaststellen van het type amyloïd...

- Opnieuw kijken naar de klinische presentatie
- Uitsluiten van AL en AA amyloïdose
- Bevestigen van het type amyloïd m.b.v. immunohistochemie met een antilichaam tegen een specifiek eiwit (of via massaspectrometrie indien beschikbaar)
- Vaststellen van een erfelijk type amyloïdose m.b.v. genetische analyse v/h patiënten DNA

Diagnostische tests op amyloïd deposities voor identificatie v/h typerende eiwit

- Immunohistochemie op amyloïd in een weefselstukje (biopt)
- Immunogoud elektronenmicroscopie op amyloïd in een weefselstukje
- Chemische analyse van geïsoleerd amyloïd uit een weefselstukje m.b.v. massaspectrometrie.

Diagnostische testen

- Isoelectrische focusering: opsporen van variant TTR eiwit in serum
 
- Immunohistochemie: identificatie van afgezet eiwit in vet- of ander weefsel (biopten)
 
- Genetische analyse: identificatie van een genmutatie
 

Laatste stap...

- Overweegt de arts amyloïdose?
- Feitelijke diagnose amyloïdose
- Vaststellen van het type amyloïd
- **Verwijzing naar amyloïdcentrum**

Verwijscentra zijn belangrijk...

- Centra hebben middelen voor gespecialiseerde testen van weefselbiopten om het type amyloïd vast te stellen
- Centra hebben middelen om DNA te testen om erfelijke typen amyloïdose te kunnen vinden
- Het is van immens belang dat de diagnostische testen overeenkomen met de klinische presentatie v/d patiënt
- Centra hebben specialisten die bekend zijn met deze zeldzame ziekte amyloïdose

Samenvatting

- Ieders ziekte verschilt en veel stukjes van de legpuzzel moeten worden bekeken voordat een finale diagnose kan worden gesteld en met de juiste behandeling begonnen
- De belangrijkste behandeling en klinische trials zijn vooral te vinden in verwijscentra
- Adviezen voor ondersteunende behandeling van amyloïd-specialisten in hematologie, cardiologie, nefrologie, neurologie, etc. kunnen zeer belangrijk zijn voor de kwaliteit van leven van mensen met amyloïdose

5.

Een overzicht van nieuwe ontwikkelingen in de behandeling van amyloïdose

Prof. Dr. Giampaolo Merlini, Amyloidosis Research and Treatment Center, Foundation Research Institute Policlinico San Matteo, Department of Molecular Medicine, University of Pavia, Italië

In de laatste tien jaren hebben belangrijke ontwikkelingen in het begrip van moleculaire mechanismen van systemische amyloïdose de weg gebaad naar de ontwikkeling van vernieuwde en meer effectieve behandelingen van deze groep van ziekten. Tot op heden is de meest effectieve behandeling erop gericht om de aanvoer en productie van de eiwitten die de amyloïdafzettingen veroorzaken te reduceren en zo mogelijk te elimineren. Het meest voorkomende type systemische amyloïdose wordt veroorzaakt door cellen (zogenoemde "klonale plasmacellen") in het beenmerg die een eiwit (de lichte ketens van de antilichamen) produceren, dat giftig is en dat zich kan afzetten in de vorm van amyloïd. De behandeling bestaat eruit dat deze cellen aangepakt worden met dezelfde chemotherapie behandelingschema's die ontwikkeld zijn tegen een sterk verwante vorm van kanker die multiple myeloom genoemd wordt (ook wel de ziekte van Kahler geheten). We kunnen de spiegels van de lichte ketens in het bloed meten in de ziekenhuislaboratoria en daarmee het effect van de chemotherapie nauwkeurig vervolgen. De amyloïdose die veroorzaakt wordt door lichte ketens beschadigt vaak het hart, waarna een hormoon vrijkomt, NT-proBNP geheten, en ook een biomarker van hartspierceldood, troponine geheten. Hoe hoger de bloedspiegels van NT-proBNP en troponine zijn, hoe groter de schade is die het hart doormaakt en hoe korter de overleving is. Chemotherapie moet goed verdragen worden en daarnaast snel effectief zijn. Er zijn verschillende medicijncombinaties ontwikkeld die ook door patiënten met ernstig hartlijden goed verdragen worden en die daarnaast in staat zijn gebleken om snel een daling van de giftige vrije lichte keten te bewerkstelligen, waardoor in circa de helft van de patiënten een complete respons optreedt. Eliminatie van de giftige vrije lichte keten vertaalt zich in een snelle daling van de biomarkers uit het hart en een toename van de overleving tot meer dan 10 jaar na het stellen van de diagnose.

Belangrijke vooruitgang is ook geboekt bij de behandeling van erfelijke vormen van amyloïdose, waarvan de familiale amyloïd polyneuropathie (FAP) in het bijzonder moet worden genoemd. Deze ziekte wordt veroorzaakt door een eiwit (transthyretine geheten) dat door de lever wordt gemaakt (en daarnaast in minimale hoeveelheden in de ogen en in de hersenen) en dat op andere wijze ruimtelijk kan worden gevouwen, veroorzaakt door een verandering in de volgorde van het DNA (mutatie). Deze DNA mutatie kan aan het

nageslacht worden overgeërfd. Tot voor kort was de enige beschikbare behandeling levertransplantatie in geselecteerde gevallen. Er worden nu pogingen ondernomen om de productie door de cellulaire productieketen van dit afwijkende transthyretine te hinderen (met behulp van zogeheten “small interfering RNAs”). De ontdekking van de keten van moleculaire gebeurtenissen die resulteren in de vorming van amyloïd afzettingen heet geleid tot de ontwikkeling van medicijnen die de productieketen al bij het begin uitputten. Sommige van deze medicijnen worden in klinische trials nader uitgetest, terwijl al enkelen in de kliniek beschikbaar zijn gekomen.

Klinische trials zijn inmiddels gaande om medicijnen uit te testen die de vorming van amyloïd tegengaan (zogeheten glycosaminoglycaan-mimetische medicijnen) of die de afbraak van amyloïd doen toenemen (zoals tetracycline, een bekend antibioticum). Een ander kleinmoleculair middel - in combinatie met antilichamen die gericht zijn tegen SAP, een alom in amyloïdfibrillen aanwezig bestanddeel - geeft bij proefdieren een snelle verdwijning van de amyloïd afzettingen.

Nieuwe, krachtige, remedies tegen amyloïdose zijn nu in de pijplijn en in klinische trials. Er lijkt gefundeerde hoop te zijn, dat deze nieuwe medicijnen de vooruitzichten van patiënten met systemische amyloïdose al in de nabije toekomst radicaal zullen verbeteren.

Leven met Amyloïd

10 mei 2012 UMC Groningen

Nieuwe ontwikkelingen in de behandeling: een overzicht

Giampaolo Merlini
gmerlini@unipv.it

Amyloid Research and Treatment Center
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo
University of Pavia, Italy



Meest frequente typen systemische amyloïdose

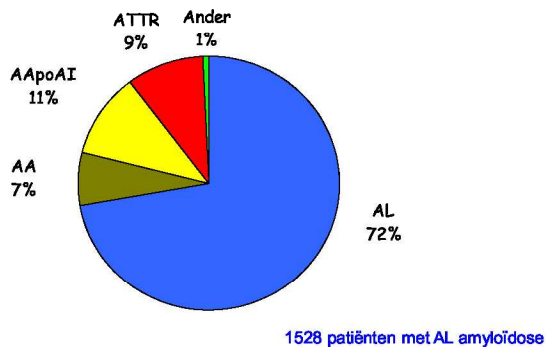
Verworven amyloïdose

Type	Voorlopereiwit (plaats van aanmaak)	Syndroom/betrokken weefsel
Immunoglobuline Lichte Keten amyloïdose (AL)	Monoklonale Lichte Keten (beenmerg plasmacellen)	Primaire amyloïdose, myeloma-geassocieerd: 10%
Reactieve amyloïdose (AA)	Serum amyloïd A (lever)	Ontsteking (reumatoïde arthritis, infecties, kanker)
Ouderdoms systemische amyloïdose	Wild type transthyretine (lever > 90%)	Hart in oudere mannen

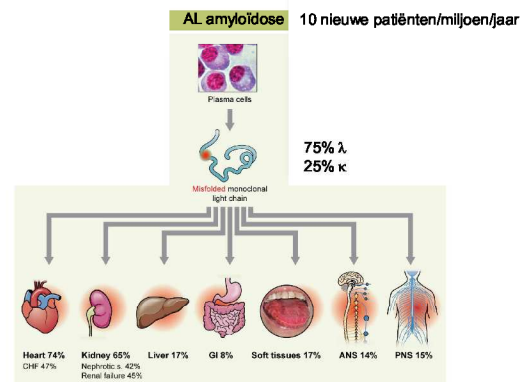
Erfelijke amyloïdose

Type	Voorlopereiwit (plaats van aanmaak)	Syndroom/betrokken weefsel
Familiaire transthyretine amyloïdose (ATTR)	Variant transthyretine (lever > 90%)	Perifere and autonome neuropathie, hart
Familiaire apolipoproteïne A-I amyloïdose (AApoA-1)	Variant apolipoproteïne A-I (lever, darm)	Hart, lever, nier, testis
Familiaire fibrinogeen A α keten amyloïdose (AFib)	Variant fibrinogeen A α keten (lever)	Nier (hart, maagdamkanaal, bloedvaten)

2152 patiënten verwezen naar het Pavia Centrum voor Amyloïdose



AMYLOÏDOSE: EIWIJ MISVOUW ZIEKTE



Specifieke aspecten van AL amyloïdose

- Voor de overgrote meerderheid (>80%) van AL patiënten is een:
 - **Goed verdraagbare**
 - Effectieve
 - Snelle
 behandeling noodzakelijk

Behandeling van AL amyloïdose

Behandeldoel:

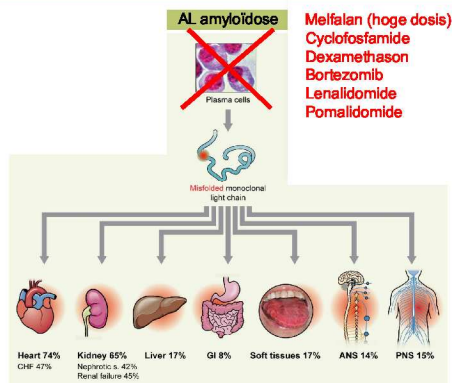
- o snelle eliminatie van de misgevouwen lichte ketens
- o Verbetering van hartfunctie
- o Reductie van behandelings-toxiciteit
- o Ondersteuning van de functie van beschadigde organen

Klonale,
hematologische
respons

Orgaan
(hart)
respons

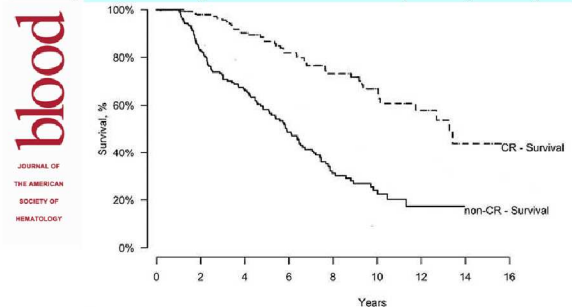
Verbeterde
overleving én
kwaliteit van leven

VERSCHIEDENE ACTIEVE MEDICIJNEN VOOR AL AMYLOÏDOSE



Melfalan (hoge dosis)
Cyclofosamide
Dexamethason
Bortezomib
Lenalidomide
Pomalidomide

Overleving van patiënten die een hematologische CR* bereikten (n = 145) na hoge-dosis melfalan-autologe stamcel transplantatie vergeleken met diegenen die dat niet deden (non-CR, n = 195).

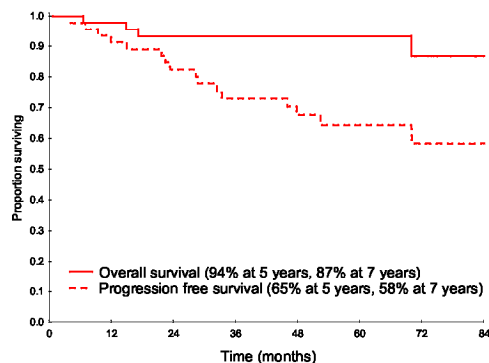


Cibele MT et al. Blood 2011;118:4348-4352

* CR betekent een complete respons, d.w.z. dat de achterliggende plasmacelkloon na behandeling met chemotherapie geen meetbare verhoging van de vrije lichte keten meer laat zien

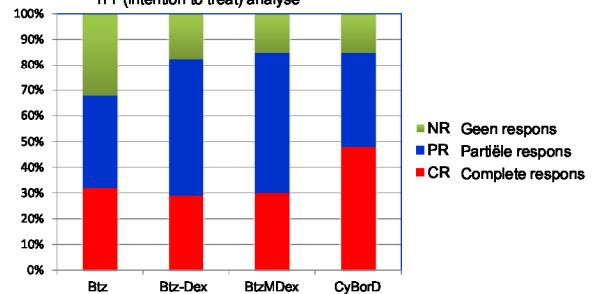
©2011 by American Society of Hematology

Globale overleving en overleving zonder ziektevoortgang in 46 patiënten die een complete respons bereikten na melfalan and dexamethason (MDex)



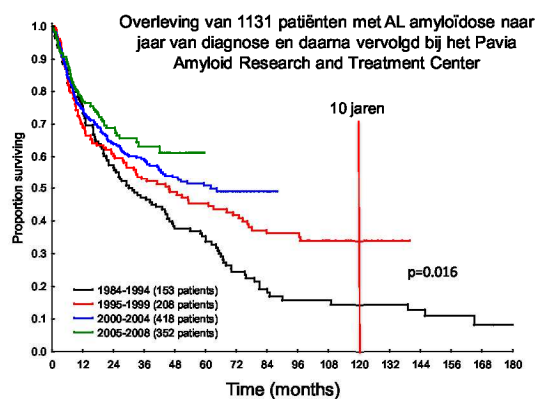
Amyloid Center, Pavia, niet gepubliceerd

ITT (intention to treat) analyse



Bortezomib samen met alkyliserende middelen en dexametason produceert een snelle, diepe en langdurige respons in de meerderheid van patiënten met AL, zelfs bij cardiale en multi-organ ziekte, met een laag toxiciteitsprofiel

Boeken we vooruitgang bij de behandeling van AL amyloïdose?

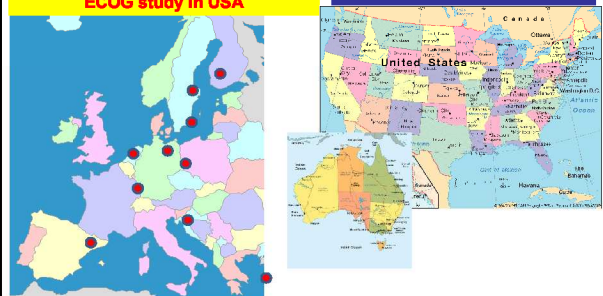


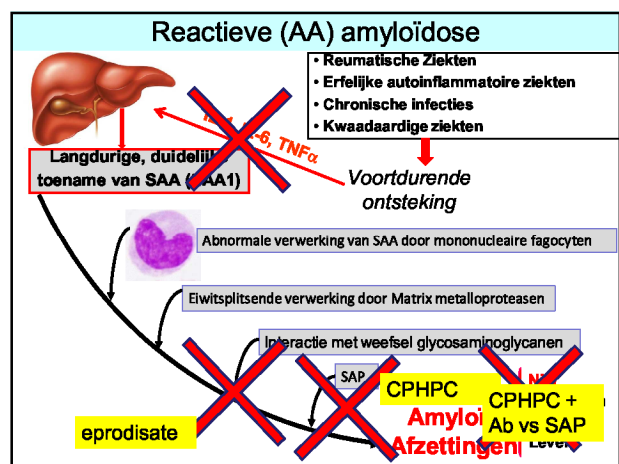
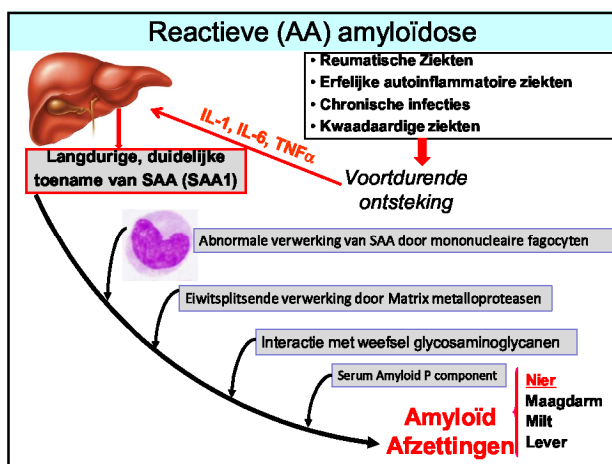
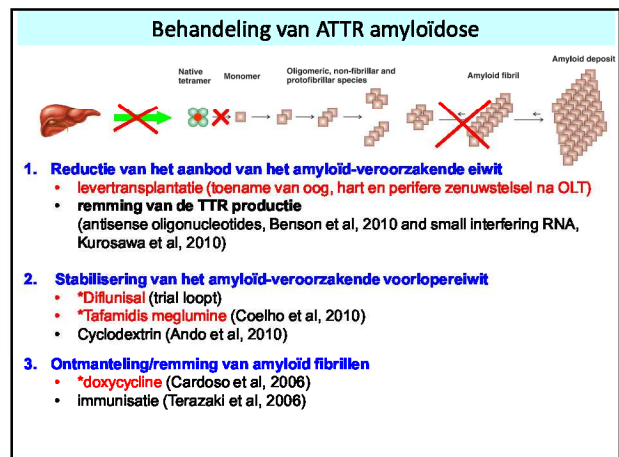
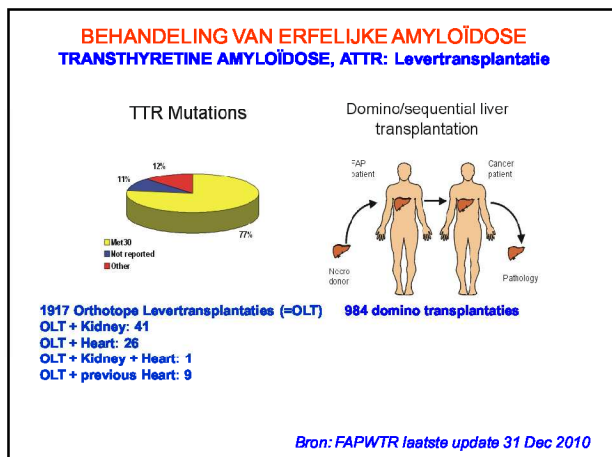
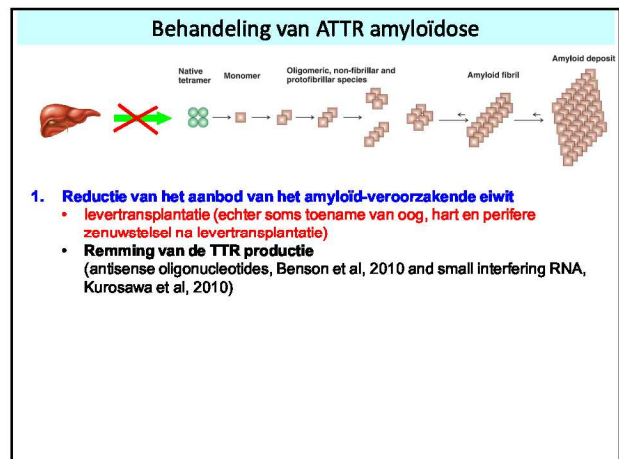
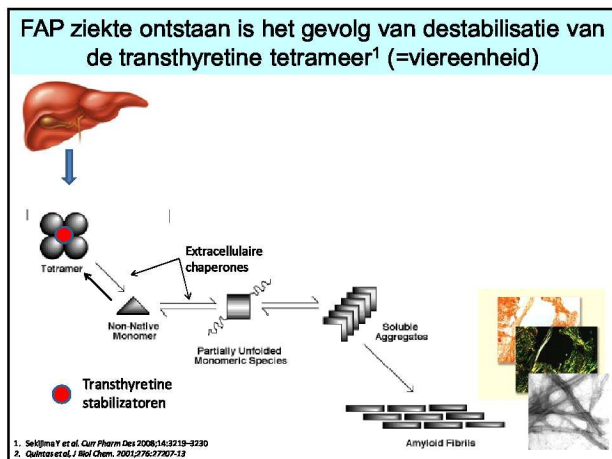
AL amyloïdose is een zeldzame ziekte. Om vooruitgang te boeken is nationale en internationale samenwerking nodig

ISA
INTERNATIONAL SOCIETY OF AMYLOIDOSIS

Europees Netwerk voor Fase III trial
vergelijkend MDex vs BortezMDex
ECOG study in USA

Eastern Cooperative
Oncology Group





Nieuwe ontwikkelingen in de behandeling: een overzicht

Conclusies

- Vroege diagnose is de sleutel voor verbetering van de zorg voor amyloïdose
- Effectieve therapieën zijn beschikbaar voor de meeste typen van systemische amyloïdose
- Behandeling moet worden afgestemd op de mate van orgaanschade
- Nieuwe en krachtige remedies voor amyloïd ziekte zijn nu in de pijplijn en worden in klinische trials uitgetest
- Er is gefundeerde hoop, dat deze medicijnen de vooruitzichten van patiënten met systemische amyloïdose, al in de nabije toekomst radicaal kunnen verbeteren

6.

Ervaringen van een Australische patiëntenorganisatie voor amyloïdose patiënten: de opbouw van steun- en educatiediensten in een partnerschap met patiënten en families

Mrs. Pat Neely, Amyloidosis Patient and Family Advocate, Leukemia Foundation, Australia

In mijn voordracht, ondersteund via een PowerPoint presentatie, zal ik ingaan op hoe een steun- en educatiedienst voor Australische patiënten met alle typen amyloïdose ontwikkeld wordt. Dit vindt plaats via een samenwerkingsverband tussen patiënten en families, zoals vertegenwoordigd door mijzelf als belangenbehartiger van de Amyloïdose Patiënten en Familie enerzijds, en de Leukemia Foundation anderzijds.

Al een aantal jaren heeft de Leukemia Foundation in Queensland huisvestingsmogelijkheden geboden aan patiënten van elders die behandeling voor AL amyloïdose nodig hadden.

Apart van deze activiteiten onderkennen - na de dood van mijn echtgenoot in 1998 - zijn behandelende artsen en ik de noodzaak om te komen tot een hulpdienst voor de rest van Australië vanwege:

- Gebrek aan steun- en educatiediensten voor Australische patiënten en families
- Gebrek aan kennis over deze groep van ziekten binnen de medische professie en de samenleving in het algemeen
- Gebrek aan gedrukte informatie over amyloïdose in Australië

In het bespreken van de volgorde van gebeurtenissen die geleid hebben tot de ontwikkeling van sommige diensten die het antwoord zijn op de bovengenoemde problematiek, wil ik het volgende aan de orde laten komen:

- Hoe en waarom bepaalde beslissingen werden genomen toen een amyloïdose service voor het eerst werd overwogen.
- De problemen om tot een vorm van steunverlening te komen voor mensen met een zeldzame ziekte.
- Hoe en waarom een partnerschap met de Leukemia Foundation eruit rolde en waar de Amyloïdose diensten precies passen binnen de organisatorische structuur van de organisatie.
- Het belang van een zich ontwikkelende partnerschap met patiënten en families en wat dit in de praktijk betekent.
- Of deze twee partnerschappen wel hebben geleid tot succesvolle uitkomsten.

- Een overzicht van de huidige diensten.
- Het belang van samenwerking met andere organisaties die niet geaffilieerd zijn met de Leukemia Foundation.
- Wat de toekomst lijkt te brengen.

Het is belangrijk dat het voor iedereen duidelijk is dat ik toegestemd heb om deze voordracht te houden in mijn hoedanigheid als vrijwillige belangenbehartiger voor de Amyloïdose Patiënten en Families en als zodanig ook voor de Leukemia Foundation. Ik doe het als persoon die nauw betrokken is bij de ontwikkeling van de diensten die door de Foundation worden geleverd. Maar u dient mij geenszins te zien als officiële woordvoerder van deze uitnemende liefdadigheidsinstelling.

Opbouw van Support en Educatie Diensten in Partnerschap met Patiënten en Families

Een Australische Ervaring

Pat Neely

**Amyloidosis Patient and Family Advocate
Leukaemia Foundation in Australia**

Hoe ik betrokken raakte bij de Amyloïdose Diensten.

In 1998 stierf mijn echtgenoot aan AL Amyloïdose 5 weken na de diagnose.

Op dat moment werd het mij acuut duidelijk dat:

- **Hoe weinig mijn medische collega's en die van mijn echtgenoot wisten over amyloïdose**
- **Hoe weinig informatie in Australië beschikbaar was, behalve via het Internet.**
- **Het gebrek aan hulpdiensten voor patiënten met Amyloïdose en hun families in Australië**

Hoe konden deze zaken worden veranderd?

De behandelaars van mijn echtgenoot suggereerden mij om mijn kennis op het Medisch Maatschappelijk werk te gebruiken om bovenstaande problemen op te lossen.

Maar waar moet je beginnen?

De drie volgende jaren:

- Leerde ik alles wat ik kon vinden over amyloïdose en de behandeling.
- Luisterde ik goed naar patienten en families die uit heel Australië naar mij werden verwezen.
- Ontwierp ik samen met een cardioloog een onderwijs website voor huisartsen.

Het werd me uit de gesprekken met patienten en families duidelijk dat zij zich over dezelfde zaken zorgen maakte als ik.

Een vragenlijst naar 15 patients illustreerde deze zorgen:

- Gebrek aan kennis binnen de medische professie en de samenleving
- Gebrek aan hulp- en educatiediensten voor patienten en families in Australië.
- Gebrek aan Australisch patient-vriendelijk, eerlijk, maar hoopvol voorlichtingsmateriaal.

Zaken ter overweging voordat je met zo'n dienst begint:

- Problemen verbonden aan de opbouw van een dienst voor een groep met zeldzame ziekte
- Wat kan en moet zo'n dienst bieden?
- Moet het een dienst zijn voor alle typen amyloïdose?
- Moet het een dienst zijn voor alle Australiërs?
- Aan wat voor type dienst hebben patienten en hun families behoefte?
- Geloofwaardigheid van zo'n dienst.
- Hoe kunnen patienten kennis nemen van zo'n dienst?
- Zouden medische en verpleegkundige staf patienten naar zo'n dienst verwijzen?
- Waar komt de financiële dekking vandaan?
- Praktische zaken, secretariële diensten, kantoorruimte, vergaderkamer
- Is het de moeite waard?

Partnerschap met de Leukaemia Foundation

In 2003 werd ik door de **Leukaemia Foundation** uitgenodigd om eens te discussiëren over amyloïdose diensten.

De CEO arrangeerde een bijeenkomst met een aantal specialisten om hun visie op diensten te bespreken.

Bijeenkomst met de Medisch Specialisten

Deze bijeenkomst ondersteunde de noodzaak om tot amyloïdose diensten te komen en gaf suggesties voor manieren om bekendheid te genereren:

- Een eminente spreker uit het buitenland uitnodigen om workshops te leiden voor dokters in de 4 oostelijke staten van Australië en patiënten en familiegroepen uit elke staat.
- Om een samenwerkende medische amyloïdose groep te vormen in Queensland in de hoop dat dit initiatief navolging zou gaan vinden in de rest van Australië.
- Om een project of behandeltrial te vinden die Australische dokters zou samenbrengen voor discussie en genereren van bekendheid en standaarden voor behandeling.
- Om officieel een vrijwillige amyloïdose coordinator te benoemen om in partnerschap te gaan samenwerken met de Leukaemia Foundation en diensten opbouwen voor patiënten en families.

Benoeming van een vrijwillige Coordinator van de Amyloïdose Services

Na deze medische bijeenkomst werd ik uitgenodigd om in partnerschap met de Leukaemia Foundation te werken als een vrijwillige co-coordinator voor amyloïdose diensten om:

- De suggesties van de bijeenkomst nader uit te werken.
- Aan amyloïdose patiënten en families educatie, psychologische hulp, adviezen en praktische hulp aan te bieden.
- Met patiënten en families uit heel Australië samen te werken om aan educatie, hulp en bekendheidproblemen te werken.
- Met medisch specialisten, verpleegkundigen en patiënten te werken aan bekendheid.
- Met de Leukaemia Foundation te werken aan staf om amyloïdose diensten te verlenen.
- Aan de Leukaemia Foundation staf bijgewerkte informatie over amyloïdose te verstrekken.

De **Leukaemia Foundation** is een zeer gerespecteerde liefdadigheidsorganisatie die educatie aanbiedt

(To be added by Susie)

Dan nu: welke vooruitgang is tot nu toe geboekt m.b.t.

- Opbouw van bekendheid bij de medische beroepsgroep en de samenleving.
- Opbouw van de support en educatie diensten voor patiënten en families.
- De productie van Australisch patiënt-vriendelijk voorlichtingsmateriaal.

1) Opbouw van bekendheid bij de medische beroepsgroep en de samenleving.

Overzeese Gast Spreker

2005 De Directeur van het Nationale Amyloïdose Behandelings Centrum in Londen, Professor Philip Hawkins, bezocht Australië als gast van de Leukaemia Foundation and leidde:

- Workshops voor Dokters en Health professionals in de 4 Staten
- Bijeenkomsten met patiënten en families in de 4 Oostelijke Staten.

Amyloïdose Specialist

2006 De benoeming van een hematoloog in Brisbane met speciale interesse in amyloïdose

Opbouw van bekendheid binnen de samenleving - vervolg

Amyloïdose T Shirts

Vanaf 2006 worden amyloïdose T shirts, ontworpen door patiënten en geproduceerd door de Leukaemia Foundation, verkocht voor bekendheid en fondswerving.

Verlicht de Nacht Vieringen

Veel patiënten dragen deze T-shirts bij "Light the Night" viering run een keer per jaar dwars door heel Australië door de Leukaemia Foundation

Deze ceremonie eert amyloïdose patiënten en anderen met bloedziekten:

- Die aan de ziekte overleden zijn
- Die aan de ziekte lijden en onder behandeling staan
- Die in remissie zijn

1) Opbouw van bekendheid bij de medische beroepsgroep en de samenleving - vervolg

Amyloïdose Medische Bijeenkomst

2008 Een Medische bijeenkomst werd georganiseerd door de Leukaemia Foundation voor dokters uit heel Australië om na te denken over: "**Hoe ver is de behandeling van Amyloïdose in Australië verbeterd de laatste 10 jaar en hoe zal het zich de komende 10 jaar ontwikkelen?**"

Deze bijeenkomst van een volledige dag werd door 8 sprekers toegelicht met de volgende onderwerpen:

- Diagnose,
- Orgaan betrokkenheid
- Behandelingen
- Research
- Emotionele impact van de diagnose en behandeling

Deze bijeenkomst ondersteunde de noodzaak om te komen tot centra van excellentie in amyloïdose m.b.t. diagnose en behandeling in Australië.

Opbouw van bekendheid bij de medische beroepsgroep en de samenleving en de opbouw van behandelingsstandaarden- vervolg

Amyloïdose centra voor evaluatie en behandeling

• Westmead Centre, Sydney, NSW

In 2007 werd de Adam Gardiner Memorial Amyloidosis evaluatie en behandeling Kliniek geopend in Westmead Hospital in Sydney, New South Wales, gefinancierd uit giften.

• Princess Alexandra Hospital, Brisbane, QLD

In 2009 werd de Princess Alexandra Hospital amyloïdose evaluatie en behandeling kliniek in Brisbane, Queensland, geopend, gefinancierd door de Overheid.

Educatie en steun aan patiënten en families via gedrukte informatie

Vanaf 2007 levert de Leukaemia Foundation een tweejaarlijks bulletin "**Amyloidosis News**", met patiëntenverhalen en voorlichtingsmateriaal voor alle typen Amyloïdose.

Deze publicatie (ook verkrijgbaar on line via www.leukaemia.org.au) wordt aan ziekenhuizen, specialisten en patiënten in heel Australië en overzee gestuurd voor:

- informatie en voorlichting
- toenemende bekendheid
- steun te bieden

Een redactiegroep, bestaande uit patiënten uit heel Australië die samenwerkt met de editor (Amyloidosis Patient and Family Advocate) levert verhalen en onderwerpen aan en beoordeelt de copij.

Commentaar van de patiënten:

- Het geeft inzicht hoe anderen omgaan met hun ziekte en behandeling.
- Het helpt om mijn ziekte beter te begrijpen.
- Ik geef copieën aan vrienden en dokters.
- Het helpt enorm om te zien hoe anderen met hun ziekte omgaan.
- Het helpt mij om de goede vragen aan mijn dokter te stellen.

Educatie en steun via gedrukte informatie

Boekje “Understanding Amyloidosis”

In 2010 werd door de Leukaemia Foundation het boekje “**Understanding Amyloidosis**” uitgebracht.

De definitieve tekst was bij elkaar gebracht nadat

- Geluisterd was naar vragen van patiënten en families
- Informatie was verkregen via de psychosociale tak van de MM8 trial (Deze trial liet zien dat patiënten bij diagnose behoefte hadden aan gebruikervriendelijke, eerlijke, hoopvolle informatie die ze in alle rust, zo vaak als nodig konden nalezen)
- Een aantal proefexemplaren door dokters, verpleegkundigen en patiënten uit heel Australië van commentaar waren voorzien.

Dit boekje kan gedownload worden via www.leukaemia.org

Andere boekjes

De Leukaemia Foundation heeft veel meer boekjes. B.v. Stamcel Transplantatie

2) Educatie en steun diensten aan patiënten en families

Leukaemia Foundation Support and Education Services

Nieuwe patiënten met elk type amyloïdose, verwezen naar de Leukaemia Foundation in Australië zullen:

- Contact krijgen met een steun stafid die individuele steun zal bieden, informatie, voorlichting en praktische hulp.
- Het boekje “Understanding Amyloidosis” aangeboden krijgen
- Opgenomen worden in de data base om “Amyloidosis News” en alle andere LF uitgaven te ontvangen.
- Het aanbod krijgen om, indien gewenst, in contact te komen met de huidige Patient and family Advocate om meer informatie te krijgen over hun eigen ziekte of amyloïdose in het algemeen.

Het leveren van steun en educatie diensten via steunbijeenkomsten.

Lunch steunbijeenkomsten

Vanaf **2004** zijn 4 amyloïdose steunbijeenkomsten per jaar gehouden in Brisbane, Queensland.

- 2 bijeenkomsten met gastsprekers
- 2 voor algemene discussie en steun.

Commentaar van Patiënten en Families op deze bijeenkomsten:

- **Ontmoeten van andere patiënten is nuttig om het gevoel van eenzaamheid door een zeldzame ziekte wat kwijt te raken.**
- **Ik heb erg veel van andere patiënten geleerd.**
- **Het bijwonen van de bijeenkomsten heeft mij geholpen om beter begrip te krijgen van de vragen die bij me leven en om ze beter aan mijn dokters te kunnen stellen.**

2 amyloïdose bijeenkomsten per jaar worden nu gehouden in South Australia.

Amyloïdose patiënten uit geheel Australië worden uitgenodigd om LF's algemene voorlichtingsbijeenkomsten in alle Staten bij te wonen.

Een aantal patiënten komen nu informeel bij elkaar, los van de Leukaemia Foundation offices.

Het leveren van steun en educatie diensten via telefoon forums

Leukaemia Foundation's Patient and Family Amyloidosis Telephone Forum

In 2011 introduceerde de Leukaemia Foundation een telefoon forum.

Patiënten uit heel Australië kunnen inbellen naar een voorbereid forum vanuit hun eigen huis om te:

- Luisteren naar gastsprekers
- Vragen te stellen
- Met elkaar te praten.

Amyloidosis Foundation's Patient Education Telephone Forum

Australische patiënten kunnen nu inbellen naar een voorbereid telefoon forum om:

- Te luisteren naar gastsprekers
- Vragen te stellen
- Te weten te komen wat er gebeurt in onderzoek en behandeling in Amerika.

Het leveren van steun en educatie diensten via internet

2005 De website "**Amyloidosis Australia**" werd gelanceerd door de familie Reid. Deze familie site biedt voorlichting en support en links naar andere support diensten. Patiënten kunnen hun eigen verhalen op deze site plaatsen.

2012 De Leukaemia Foundation's website is op dit moment bezig om geupdate informatie over Amyloïdose te plaatsen.

Talking blood cancer

Amyloïdose patiënten kunnen op deze Leukaemia Foundation's website hun vragen plaatsen

American Support Network

Veel Australische amyloïdose patiënten en families plaatsen hun verhalen op deze site en communiceren via e-mail met patiënten van over de gehele wereld.

Amyloidosis Foundation

Patiënten plaatsen hun verhalen op deze website en communiceren via e-mail met patiënten

Myeloma UK

Patiënten gebruiken deze website om voorlichtingsmateriaal te downloaden.

Amyloidosis Treatment Centers' web sites.

Patiënten en families gebruiken deze site vaak bij diagnose.

Dus, waar naar toe vanaf hier?

De bekendheid van amyloïdose laten toenemen

- Nog een flink eind te gaan.

Het verstrekken van voorlichting en steundiensten

- Nog een flink eind te gaan

Samenwerken om veranderingen te bewerkstelligen

- Nog een flink eind te gaan

Het verstrekken van geschreven gebruiker vriendelijk, eerlijk en hoopvol materiaal

- Het "Amyloidosis News" en het boekje Understanding Amyloidosis hebben al een hel eind van de kloof gedicht

Zaken die aandacht behoeven

- Problemen van het werken met een groep ziekten die zeldzaam zijn en niet tot de bloedziekten behoren.
- Waar moet je de amyloïdosen plaatsent?
- Opbouwen van een sterk service model voor amyloïdose support dat uit zichzelf verder kan groeien en niet meer persoonsafhankelijk hoeft te zijn.
- Het verzekeren aan alle amyloïdose patiënten en families tot toegang voor identieke steun en voorlichtingsdiensten ongeacht hun type amyloïdose en woonplaats.
- Het verzekeren aan alle patiënten en families dat er echt naar hen geluisterd wordt en de verschillende groepen patiënten worden onderscheiden.
- Erkennen dat patiënten en families bij uitstek degenen zijn die kennis kunnen helpen vermeerderen en verandering kunnen genereren.
- Een dienst in het leven roepen die namens families zaken aan de kaak kunnen stellen van sociale ongelijkheid, zoals verschil in vergoeding van dure geneesmiddelen zoals revlimid en velcade.
- Nauwere banden aangaan met andere organisaties zoals - Hartstichting, Nierstichting, etc
- Nauwere banden aangaan met andere patiënten en families rondom de wereld.
- Nauwere banden aangaan met de "International Society of Amyloidosis"
- Goede herkenning van de emotionele impact van de diagnose amyloïdose dient te worden herkend en steun en voorlichting moeten automatisch worden aangeboden door het behandelteam.

DANKBETUIGINGEN

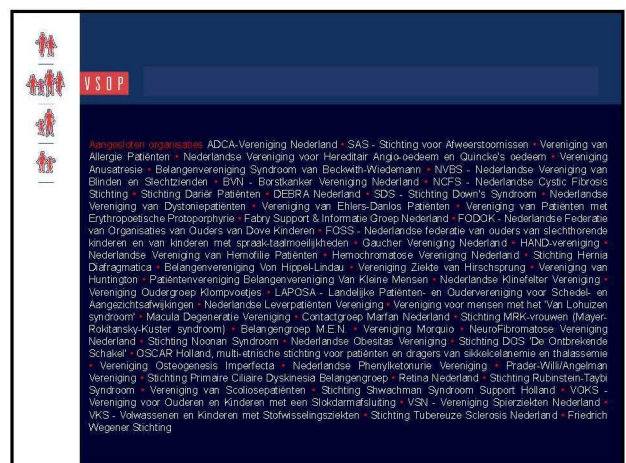
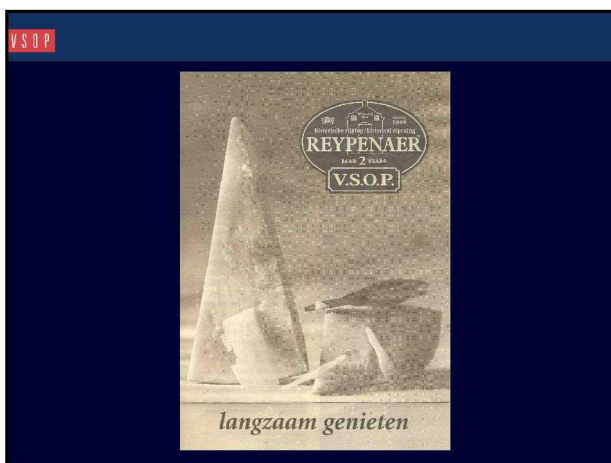
Ik wil graag dank betuigen voor de geweldige steun die ik de afgelopen jaren heb gekregen van:

- De staf van de Leukaemia Foundation in Australië
- De cardioloog, nefroloog, e hematoloog van mijn overleden man en alle dokters die ik ontmoet heb de afgelopen jaren, zoals Philip Hawkins, Ray Comenzo, Peter Mollee en vele anderen, te talrijk om allemaal te kunnen noemen
- De patiënten en families van wie k zoveel geleerd heb over Amyloïdose
- Tenslotte wil ik Professor Hazenberg bedanken voor zijn uitnodiging om hier vandaag te moegen spreken en u allemaal die naar mij hebt willen luisteren.

7.

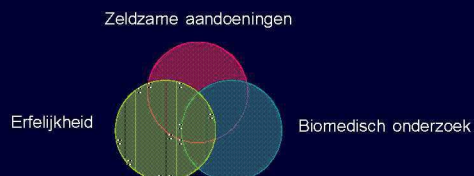
Hoe patiënten en hun organisaties kunnen bijdragen aan medisch onderzoek en zorg

Dr. Cor Oosterwijk, directeur VSOP



VSOP Missie en aandachtsgebieden

vanuit het patiëntenperspectief stimuleren
dat genetische kennis en biomedische toepassingen
voor iedereen toegankelijk zijn en
optimaal bijdragen aan welzijn en gezondheid
van zowel huidige als toekomstige generaties



VSOP Zeldzame aandoeningen

- 7.000 zeldzame aandoeningen
- 1 miljoen patiënten in Nederland, 30 miljoen in Europa
- 80% erfelijk, of genetische oorzaak
- (Te) late diagnose :
 - Onbekendheid bij medici
 - Geen (genetische) test
- Geen therapie
 - geen interesse industrie
 - kosten voor overheid

VSOP Belang van tijdige diagnose en behandeling

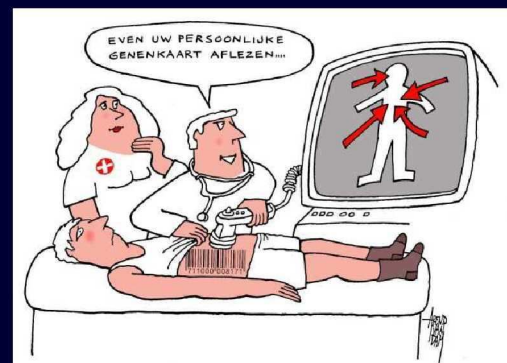


Benthe: medicatie
vanaf 2 weken



Lucas: medicatie vanaf 9
maanden

VSOP Uitgangspunten



VSOP Participation ladder



VSOP Patiënt als financier

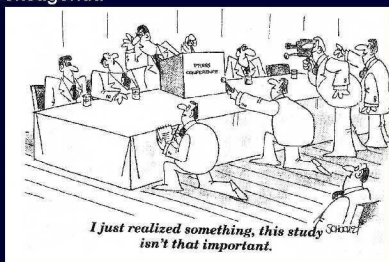
- Peter Kapitein (leukemie) & zijn vrienden begonnen in 2007 met de organisatie van een fietstocht naar Alpe d'Huez (6 keer omhoog, 6 keer omlaag op een dag)
- Opbrengst in 2007: 370.000 Euro
- Opbrengst in 2011: 20 million Euro (2012: 30 mln. ?)
- Internationaal actieplan tegen kanker

VSOP Patient & Beleid

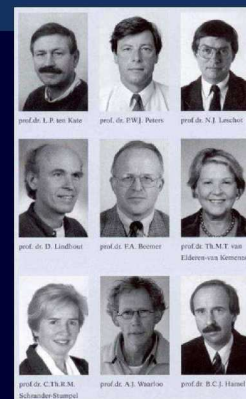
- Men kan nu ook profiteren van het speciale beleid, dat is ontwikkeld voor mensen met zeldzame aandoeningen door de Europese Commissie en de lidstaten van de EU
- In Nederland: www.npzz.nl
- Patiënteninbreng van belang:
 - Concentratie van (zorg)onderzoek en expertise
 - Kwaliteit van zorg
 - Continuïteit
 - Coördinatie
 - Weesgeneesmiddelen

VSOP Agenda

- Uw agenda is nodig:
 - uw belang naast die van beleid, onderzoek, zorg en industrie
 - uw onderzoeksagenda



VSOP VSOP Hoogleraren



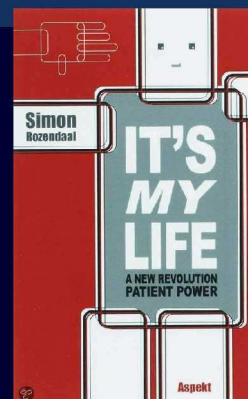
VSOP Medische producten: nieuw en nodig!



Een investeringsagenda voor onderzoek naar innovatieve en relevante medische producten



VSOP





De sleutel voor succes van actieve patiënten is zelfbewuste samenwerking met artsen en onderzoekers: vanuit het besef van de eigen, unieke meerwaarde!

- VSOP → www.vsop.nl
- Erfocentrum → www.erfelijkheid.nl
- Eurordis → www.eurordis.nl
- NORD → www.rarediseases.org

8.

Amyloïdose, het voordeel van een latere start

Dr. Cees Smit, ervaringsdeskundige*

Het starten met een patiëntengroep voor amyloïdose in 2012, heeft veel voordelen vergeleken met patiëntengroepen die opgericht werden begin jaren zeventig van de vorige eeuw. Eén van die patiëntengroepen was voor mensen met hemofilie, een zeldzame bloedziekte waarbij een stollingsfactor (factor VIII or IX) ontbreekt.

Het eerste voordeel is, dat je veel kunt leren van patiëntengroepen die eerder gestart zijn. Een gedeelte van de geschiedenis en de veranderingen binnen de Nederlandse patiëntenbeweging is recent beschreven in mijn boek, getiteld: 'Een nieuwe horizon, de toekomst van de patiëntenbeweging in Nederland' (ISBN 978-94-6008-135-4).

Een tweede voordeel is dat communicatie tegenwoordig een stuk sneller verloopt dan veertig jaar geleden. Toen we begonnen als patiëntengroep hadden we een telefoon, stencilmachine en ponskaarten. De postbode was van belang voor het vervoer van kranten en brieven aan de leden en supporters van de patiëntengroep. Tegenwoordig heb je wereldwijd internet, sociale media, internetgroepen zoals 'Patiënten zoals ik', wiki's, etcetera. Nu kun je mensen die in je ziekte geïnteresseerd zijn bijna onmiddellijk bereiken in de gehele wereld.

Het derde voordeel is dat in de afgelopen 15 jaar speciale maatregelen zijn ontwikkeld in Europa voor patiëntengroepen met zeldzame ziekten, evenals voor producenten van gespecialiseerde 'weesgeneesmiddelen' voor deze ziekten. Dit heeft geleid tot enorme groei in kennis en substantiële politieke steun binnen de EU en de meeste van zijn lidstaten. Ook Nederland is nu bezig een plan te ontwikkelen voor zeldzame ziekten (www.npzz.nl) als onderdeel van een plan voor zeldzame ziekten voor heel Europa.

Als gevolg van dit derde punt hebben een aantal vooraanstaande patiëntengroepen voor zeldzame ziekten strategieën ontwikkeld om te komen tot een register van patiëntengegevens (waarin veel gegevens opgeslagen worden over het natuurlijk beloop van de ziekte) alsmede tot biobanken (die veel weefselmateriaal van patiënten bevatten), die beiden kunnen dienen als rijke bron van informatie voor artsen, onderzoekers en de industrie bij hun zoektocht naar nieuwe behandelingsstrategieën en/of nieuwe producten. Meestal leveren de patiëntengroepen de bronnen aan die nodig zijn om deze registers en biobanken te waarborgen als lange termijn infrastructuur.

Onveranderd in al deze jaren is de conclusie dat de sleutel om een machtige patiëntengroep te kunnen worden ligt bij nauwe en goede samenwerking tussen artsen/onderzoekers en patiënten en hun families!

Een van de sleutelfactoren van ons succes als patiëntengroep was deze nauwe samenwerking en het idee vanaf het begin dat we het beloop van de ziekte tijdens de behandeling goed moesten monitoren. In die zin hadden we geluk dat de start van onze groep samenviel met de beschikbaarheid van een behandeling voor hemofilie. Dat maakte nauwgezette monitoring zowel mogelijk als waardevol.

*dr. Cees Smit is al meer dan 40 jaar betrokken bij de patiëntenbeweging in Nederland en was een van de eerste vrijwilligers binnen de Nederlandse Vereniging van Hemofilie-Patiënten (NVHP), die opgericht werd in 1971.

Voor meer informatie: smit.visch@telfort.nl



Alle patiënten verzamelen!

Over het opzetten en professionaliseren van een patiëntenorganisatie

Jacqueline Noordhoek MA MSc
Directeur NCFS



Het begin

- Lotgenotencontact
- Belangenbehartiging
- Informatievoorziening



Het vervolg

- Wetenschappelijk onderzoek
- Dienstverlening



Onderzoek_{je}

- Kennis
- Vaardigheden
- Attitude



Onze kennis = ervaring

Professioneel ervaringen delen

- Verzamelen
 - Opslaan
 - Toegankelijk maken
 - Verspreiden
- vrijwilligers?



Vaardigheden

- Zeggenschap invullen
- Erkennen van eigen deskundigheid





Attitude

- Zelfvertrouwen
- Autonomoos handelen



Nog een keer: kennis

De hulpmiddelen, de medicatie,
prioriteit van onderzoek, de
beleving, de participatie



Nog een keer: vaardigheden

- Wees klantgericht, kijk wat nodig is voor de patiënt
- Neem het klantperspectief mee.



Nog een keer: attitude

Geen slachtofferrol
Begin klein en neem de tijd
Wees inspirerend
Geef leiding aan eigen proces
Laat sommige dogma's varen



De uitdaging

De patiënt als uitgangspunt voor
inspiratie
Straal je ambitie uit
Een beetje lef

