

Behandling av amyloidose

Sammendrag

Bakgrunn. Behandling av amyloidose er en stor utfordring. Ulike former for amyloidose spenner over et vidt spekter av organmanifestasjoner og er assosiert med betydelig sykkelighet og økt dødelighet.

Materiale og metode. Artikkelen bygger på et skjønnsmessig utvalg av referanser etter søk i PubMed samt klinisk erfaring fra revmatologisk og medisinsk avdeling ved Rikshospitalet.

Resultater og fortolkning. Amyloidosebehandling i dag dreier seg i første rekke om å redusere mengden av de ulike amyloiddannende proteiner, f.eks. immunsuppresjon ved AA-amyloidose og cytostatika ved AL-amyloidose, samt støttende behandling for å erstatte svekket eller tapt organfunksjon. Aggressiv immundempende behandling øker overlevelsen ved AA-amyloidose ved revmatiske sykdommer, og høydosebehandling med autolog stamcellerstøtte har i selekterte materialer vist økt overlevelse ved AL-amyloidose. Senere års kunnskap om sykdomsmekanismer ved amyloidose har gitt grunnlag for nye terapeutiske angrepspunkter som potensielt kan være felles for alle amyloidoser, f.eks. hemming av interaksjon med ekstrafibrillære komponenter og immunterapi. Slik terapi har vist lovende resultater i dyremodeller for AA-, AL- og A β -amyloidose og i de første studier på mennesker, men flere studier må til for å definere deres plass i behandlingen.

Tale Norbye Wien
tnwien@gmail.com
Medisinsk avdeling
Seksjon for nyresykdommer
Rikshospitalet
0027 Oslo

Amyloidose er en gruppe sykdommer hvor normalt forekommende proteiner, eller muterte varianter av disse, endrer tredimensjonal struktur og danner amyloidfibriller (fig 1). Fibrillene avleires ekstracellulært som amyloid substans og kan forårsake svikten- de funksjon i en rekke organer (tab 1) (1). Amyloid påvises ved farging av histologiske snitt med kongorødt og viser karakteristisk dobbeltbrytning under polarisert lys (fig 2).

Tidligere klassifiserte man amyloidosene som primære og sekundære. «Sekundær» ble brukt om amyloidose assosiert med ulike inflammatoriske sykdommer, de øvrige amyloidosene ble kalt primære. I dag kjenner man 27 ulike proteiner som kan gi amyloidose hos mennesker (tab 2) (2). Amyloidosene klassifiseres biokjemisk etter proteinet som gir opphav til amyloidet, det amyloiddannende proteinet, også kalt prekursorprotein.

Amyloidosene inndeles videre i lokaliserte eller systemiske, avhengig av avleiringsmønsteret (tab 2). Ved systemiske amyloidoser er det serumproteiner som danner fibriller og som avleires systemisk, dvs. i flere organer. De klinisk viktigste systemiske amyloidosene i Norge er AA-amyloidose og AL-amyloidose, og man bør skille mellom disse ved immunhistokjemi (fig 2). Lokalisert amyloidavleiring ser man for eksempel i hjernen ved Alzheimers sykdom og i bukspyttkjertelen ved type 2-diabetes, hvor amyloid avleires i nærheten av de respektive amyloiddannende proteinenes produksjons- og virkested.

Materiale og metode

Artikkelen bygger på et skjønnsmessig utvalg av referanser etter et ikke-systematisk søk i PubMed og på referanser fra et personlig litteraturarkiv vedrørende amyloidosebehandling bygd opp over de siste ti år samt klinisk erfaring fra revmatologisk og medisinsk avdeling ved Rikshospitalet. Artikkelforfatteren har doktorgrad innenfor dyreeksperimentelle studier av sykdomsmekanismer ved AA-amyloidose.

Reduksjon av amyloiddannende protein

Ved de fleste amyloidosene er økt mengde av det respektive amyloiddannende protein

en forutsetning for amyloidavleiring. Prospektive studier for både AA- og AL-amyloidose har vist at det er korrelasjon mellom reduksjon av mengden amyloiddannende protein i serum og bedret organfunksjon, økt overlevelse og tilbakegang av mengden avleiret amyloid (3, 4). For andre amyloidoser er økt mengde av det amyloiddannende protein ikke en forutsetning, men kan gi høyere sykdomsrisiko og/eller tidligere sykdomsdebut, som ved arvelige former for Alzheimers sykdom. Jeg vil i det følgende presentere ulike tilnæringsmåter for å redusere mengden amyloiddannende protein ved noen av de vanligste systemiske amyloidosene.

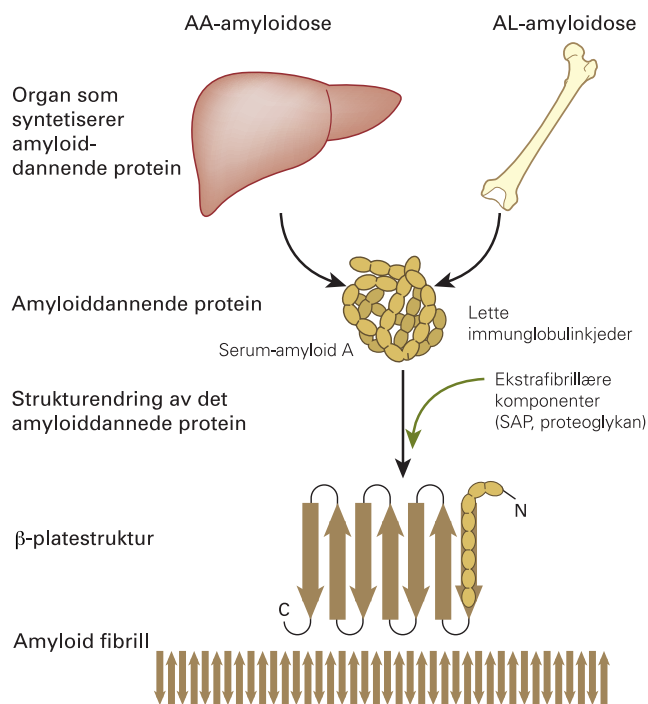
AA-amyloidose og kronisk betennelse

Amyloid A-amyloidose (AA-amyloidose), tidligere kalt sekundær amyloidose, er en sjelden, men fryktet, komplikasjon til kroniske betennelsestilstander. Mens infeksjoner som tuberkulose og lepra fortsatt er hovedårsak til AA-amyloidose i store deler av verden, er inflammatoriske revmatiske sykdommer nå vanligste årsak i vestlige land. Fallende insidens av AA-amyloidose ved revmatiske sykdommer i de senere år antas å ha sammenheng med mer effektiv immunsuppresjonsbehandling, spesielt økt bruk av metotreksat. Livstidsrisikoen for AA-amyloidose hos pasienter med revmatoid artritt som får adekvat moderne sykdomsmodifiserende behandling anslås nå til i underkant av 1 % (5).

AA-amyloidose kan gi mange ulike organmanifestasjoner (tab 1), og symptomer på nyreaffeksjon er vanligst. Proteinuri ved kronisk betennesssykdom bør alltid gi

Hovedbudskap

- Tidlig diagnostikk av amyloidose er viktig, da behandling kan gi økt overlevelse
- Hovedbehandlingen i dag er reduksjon av amyloiddannende protein og støttende terapi for sviktende organfunksjon, herunder organtransplantasjon
- Nye mulige angrepspunkter er stabilisering av det amyloiddannende protein, hindret interaksjon med ekstrafibrillære komponenter og økt nedbrytning av amyloidet



Figur 1 Skjematisk fremstilling av hvordan ulike proteiner kan danne amyloid substans ved å gjennomgå en tredimensjonal strukturendring. Opphav til amyloidet ved AA-amyloidose er akuttfaseproteinet serum-amyloid A (SAA), produsert i leveren, mens det ved AL-amyloidose er lette immunoglobulinkjeder produsert av en plasmacelleklon i beinmargen. Amyloid dannes ved at den tredimensjonale strukturen til det amyloiddannende protein endres på en slik måte at polypeptidkjeden foldes som β-plater som forløper med N- og C-terminalen orientert i motsatt retning og danner fibriller. Ekstrafibrillære komponenter som serum-amyloid P-komponent (SAP) og proteoglykaner er felles for alle amyloidoser og bidrar til strukturendringen, stabiliserer fibrillene og beskytter mot proteolyse

mistanke om AA-amyloidose. For påvisning kreves biopsi av affiserte vev eller organer, f.eks. biopsi av abdominalt subkutant fettvev, som anbefales gjort før mer sensitive, men mer invasive prosedyrer som biopsi av rektalslimhinne eller nyre.

Det amyloiddannende proteinet serum-amyloid AA (SAA) er et akuttfaseprotein

som hovedsakelig produseres i lever. Hovedbehandling av AA-amyloidose er å dempe den inflammatoriske grunnsykdommen og dermed redusere sirkulerende SAA-mengde. En reduksjon av SAA-nivået til < 10 mg/l er korrelert med økt overlevelse, mindre amyloiddeponering og bedret nyrefunksjon (3). CRP brukes ofte som surrogat-

markør for SAA, men spesielt i situasjoner hvor kraftig immundempende behandling maskerer inflammasjonsaktivitet, kan SAA øke mer enn CRP (6). SAA i serum bør følges både hos pasienter med etablert AA-amyloidose og jevnlig hos risikopopulasjonen for AA-amyloidose, det vil si pasienter med kroniske inflammatoriske sykdommer med vedvarende aktivitet eller stadig oppblussing.

Valg av regime for å redusere SAA-mengden avhenger av den inflammatoriske grunnsykdommen. Dokumentasjonen for valg av immunosuppressivt regime for AA-amyloidose sekundært til revmatiske sykdommer stammer fra små, åpne studier og kasuistikker. Det har vært få behandlingsalternativer for dem som har utviklet AA-amyloidose på tross av intensiv behandling med sykdomsmodifiserende medikamenter som metotreksat. Det er vist i retrospektive studier at klorambucil gir økt overlevelse ved AA-amyloidose (7), og midlet har lenge vært førstevalg til immunosuppresjon ved etablert sykdom. Nyere biologiske legemidler, som hemmere av tumornekrosefaktor-α (TNF-α), interleukin 1 og interleukin 6, reduserer serumnivået av SAA og er aktuelle terapivalg, men det foreligger ikke randomiserte studier der effekten av disse er sammenliknet med cytostatika. I to små, åpne prospektive studier med til sammen 40 pasienter behandlet med TNF-α-hemmerne etanercept og infliximab ved AA-amyloidose sekundært til revmatiske sykdommer fant man stabilisering eller bedring av proteinuri og nyrefunksjon hos 50–80% (8, 9).

Familier middelhavsfeber er dominerende årsak til AA-amyloidose i land som Israel og Tyrkia, men sykdommen er sjelden i Norge. Det er viktig å være klar over tilstanden, da det for AA-amyloidose sekundært til familier middelhavsfeber finnes godt dokumentert behandling i form av kolkisin som reduserer SAA og forebygger feberepisoder (10). Kolkisin har ikke dokumentert effekt ved AA-amyloidose sekundært til andre inflammatoriske tilstander.

AL-amyloidose

AL-amyloidose ble tidligere kalt primær amyloidose og er en monoklonal plasmacellesykdom hvor lette (immunoglobulin)kjeder produseres i overskudd og avleires i ulike organer (tab 1). AL-amyloidose kan forekomme alene eller i kombinasjon med myelomatose, og det er ingen forskjell mellom de to i organdistribusjon, symptomer og funn relatert til den amyloide substans. Vanligvis er det ved AL-amyloidose en mindre plasmacelleklon enn ved myelomatose, og muligheten for AL-amyloidose bør alltid vurderes ved påvisning av en monoklonal komponent av lette kjeder i serum (11). Ved siden av grundig klinisk undersøkelse ut fra tegn og symptomer på sykdom i aktuelle organer (tab 1) bør immunfiksering i serum og urin alltid gjøres ved mistanke om AL-amyloido-

Tabell 1 Vanlige¹ kliniske manifestasjoner ved av AA- og AL-amyloidose

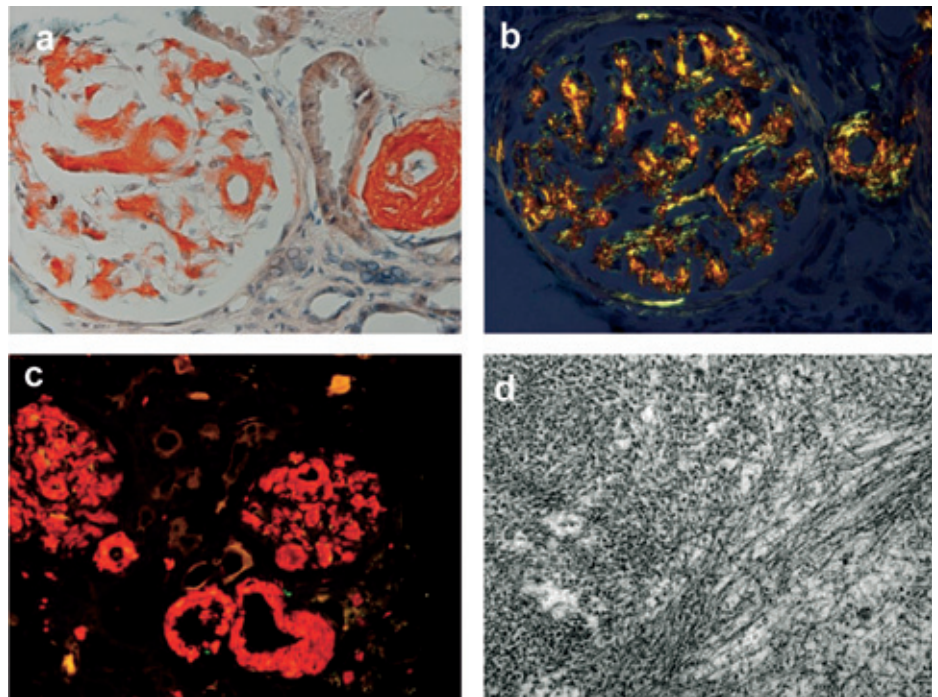
Affeksjon av	Symptomer og tegn	AA	AL
Nyre	Proteinuri, ofte nefrotisk, nyresvikt	X	X
Hjerte	Restriktiv kardiomyopati, arytmier, hjertesvikt		X
Hud	Purpura, papler, hudtumorer		X
Fordøyelseskanaalen	Blødning, motilitetsforstyrrelser, diaré, malabsorpsjon	X	X
Lever	Hepatomegali, sjelden funksjonsforstyrrelser	X	X
Milt	Splenomegali, funksjonssvikt, sjelden miltruptur	X	X
Perifere nerver	Karpaltunnelsyndrom, sensorisk og motorisk nevropati, autonom nevropati med ortostatisk hypotensjon, impotens		X
Lunger	Hoste, dyspné		X
Endokrine glandler	Struma, binyreamyloid, sjelden funksjonsforstyrrelser	X	X
Muskler	Pseudohypertrofi (skulderputetegn)		X
Tunge	Makroglossi		X

¹ Systemisk amyloidavleiring kan forekomme i alle organsystemer, unntatt sentralnervesystemet. Vekttap og nedsatt allmenntilstand er ofte de første symptomene, men diagnosen stilles sjelden før det kommer mer distinkte organsymptomer. For diagnostikk er det aktuelt med biopsi også fra organer som ikke nødvendigvis gir symptomer i seg selv, som hud ved AA-amyloidose og beinmarg ved AL-amyloidose

se. For diagnosen kreves som for alle amyloidoser biopsi, og ved AL-amyloidose vil det være aktuelt med biopsi fra f.eks. beinmarg, subkutan fettvev eller rectumslimhinne. Kvantitering av frie lette kjeder i serum og/eller urin støtter diagnosen og kan nyttes til å følge behandlingsresponsen (4).

Insidensen av AL-amyloidose i vestlige land er i størrelsesorden 1/100 000 (12). Median overlevelse har i de fleste studier vært under to år og femårsoverlevelsen omtrent 20%. Terapien er som for myelomatose, med hovedhensikt å nedsette den klonale syntese av lette kjeder. En reduksjon av frie lette kjeder med 50% er korrelert med økt overlevelse og mindre avleiring av amyloid (4).

Det er vist at standardbehandlingen med melfalan og prednisolon forlenger median overlevelse fra rundt sju måneder til 12–18 måneder (13, 14). I nyere studier med høydose melfalanbehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS) er det i selekterte og ikke-randomiserte pasientmaterialer vist økt median overlevelse til ca. fem år med en femårsoverlevelse på omtrent 50% (15, 16). Den første randomiserte studien der HMAS-behandling er sammenliknet med konvensjonell kjemoterapi (melfalan/deksametason) har imidlertid ikke vist økt overlevelse i gruppen som fikk høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (17). Det må dog innvendes at høyere behandlingsrelatert mortalitet i HMAS-gruppen i denne multi-senterstudien sammenliknet med ovennevnte enkeltcenterstudier (15, 16) forringer overlevelsen her, dessuten er ikke risikoprofilen til pasientene helt sammenliknbar. Bivirkninger og komplikasjoner er både for høydosebehandling med autolog stamcellestøtte og andre behandlingsformer et større problem ved behandling av AL-amyloidose enn ved behandling myelomatose pga. AL-affeksjon av en rekke organer, særlig hjerte og autonome og perifere nerver.



Figur 2 Diagnosen amyloidose stilles i biopsi. Vevssnitt fra nyre farget med kongorødt viser amyloid i a) lysmikroskopi og b) polarisasjonsmikroskopi med karakteristisk gulgrønn dobbeltbrytning. Immunhistokjemisk farging for lette immunglobulinkjeder c) verifiserer at det er AL-amyloid. Farging for anti-AA var negativ (ikke vist). Elektronmikroskopi d) av amyloid i nyre hos samme pasient viser fibrillær struktur. Foto Erik Heyerdahl Strøm, Patologiklinikken, Rikshospitalet

$A\beta_2M$ -amyloidose

$A\beta_2M$ -mikroglobulinamyloidose ($A\beta_2M$ -amyloidose) er en følge av manglende renal utskilling av $A\beta_2$ -mikroglobulin og ses nesten utelukkende hos dialysepasienter. Sykdommen rammer først og fremst bevegelsesapparatet – med karpaltunnelsyndrom, artropati og cystiske beinlesjoner. Prevalensen øker med antall år i dialyse. Forekomsten i Norge antas å være lav fordi en stor andel av dem med terminal nyresvikt blir nyretransplantert.

Ved bruk av høyfluks dialysemembraner,

som fjerner β_2M mer effektivt enn lavfluksmembraner, forventer man at utviklingen av $A\beta_2M$ -amyloidose forsinkes (18). De siste årene er det utviklet spesifikke affinitetskromatografisøyler som selektivt fjerner β_2M i dialysen. Slik behandling har gitt symptomlindring og mindre utvikling av beincyster (19), men er så langt ikke tatt i bruk i Norge.

Ekstrafibrillære komponenter

All amyloid substans, uavhengig av organ og amyloiddannende protein, inneholder i tillegg til amyloidfibrillene også ekstrafibril-

Tabell 2 Klassifikasjon av human amyloidose. Når det amyloiddannende protein er en bestanddel av amyloid, benyttes stor forbokstav A i forkortelsen. En fullstendig liste over hittil karakteriserte humane amyloidoser er nylig publisert av Westermark og medarbeidere (2)

Biokjemisk klassifikasjon	Amyloiddannende protein	Systemisk (S)/ Lokalisert (L)	Amyloidose/manifestasjon
AA	Serum-amyloid A (SAA)	S	Sekundær
AL	Monoklonale lette immunglobulinkjeder	S, L	Primær eller myelomatoseassosiert
AH	Monoklonale tunge immunglobulinkjeder	S, L	Primær eller myelomatoseassosiert
$A\beta_2M$	β_2 -mikroglobulin (β_2M)		Assosiert med kronisk dialyse
ATTR	Normal transtyrelin (TTR)	S	Systemisk senil, affiserer hovedsakelig hjerte
	Mutant transtyrelin (TTR)	S	Familiær polyneuropati og kardiomyopati
AGel	Mutant gelsolin (Gel)	S	Familiær polyneuropati med corneadystrofi
AApoA1	Mutant apolipoprotein A1	S	Familiær polyneuropati
$A\beta$	β -proteinprecursor (β PP)	L	Alzheimers sykdom
APrP	Prionprotein (PrP)	L	Creutzfeldt-Jakobs sykdom
AIAPP	Islet amyloid polypeptide (IAPP, amylin)	L	Amyloid i langerhanske øyer ved diabetes type 2 og ved insulinom
ACal	Kalsitonin (CaI)	L	Amyloid i C-celler i thyreoidea
AANF	Atrial natriuretisk faktor	L	Isolert atrieamyloid
APro	Prolaktin	L	Amyloid i hypofyse

lære komponenter. Proteoglykaner og serum-amyloid P-komponent (SAP) er de ekstracellulære komponentene som har best dokumentert rolle i amyloidutviklingen.

Proteoglykaner er proteiner som har knyttet til seg en eller flere sulfaterte sukkerkjeder, glykosaminoglykaner (GAG). Det er vist at tilstedeværelse av heparansulfat-GAG i ekstracellulærmatriks er en forutsetning for induksjon av AA-amyloidose i en musemodell (20) og at syntetiske GAG-analoger hemmer AA-amyloidoseutvikling i mus (21). Den syntetiske GAG-analogen eprodisate er utprøvd hos AA-amyloidosepasienter i en internasjonal randomisert multisenterstudie der man ikke påviste forskjell i progrediering til terminal nyresvikt eller død, men i eprodisategruppen var det signifikant mindre fall i nyrefunksjon enn i placebogruppen (22).

Serum-amyloid P-komponent (SAP) er et serumprotein i familie med CRP, men er i mennesker ikke et akutfaseprotein. Kaptopriplepimeren CPHPC binder SAP i et SAP-CPHPC-kompleks som elimineres raskt i leveren (23). Påfølgende SAP-scintigrafi viser nedsatt SAP-innhold i amyloidet, hvilket antas å destabilisere det. CPHPC er under utprøving for ulike systemiske amyloidoser.

Nedbrytning av amyloid

Amyloid består av kroppseget protein som ikke tas opp av fagocytter. For å stimulere immunapparatet til å angripe amyloidet er det gjort en rekke vaksineringsforsøk hvor amyloidreaktive antistoffer enten tilføres passivt eller produseres som respons på aktiv immunisering. De fleste immuniseringsstudiene ved amyloidose er gjort på A β -amyloid ved Alzheimers sykdom.

Aktiv vaksinerings mot A β -amyloid i en transgen musemodell har vist nedbrytning av amyloide plakk og redusert amyloiddeponering (24). Den første randomiserte studie av en tilsvarende A β -vaksine hos personer med Alzheimers sykdom ble avbrutt på grunn av utvikling av meningoencefalitt hos 6% av pasientene (25). Videre oppfølging av pasienter fra studien har imidlertid vist mindre progrediering av demenssykdommen hos dem som hadde antistoffrespons enn hos dem som ikke hadde (26). Det er vist at passiv immunisering med antistoffer som gjenkjenner en konformasjonsavhengig neoepitop på amyloid som er felles for amyloider fra mange ulike amyloiddannende proteiner (27), initierer en cellulær inflammatorisk respons som reduserer amyloidavleiringer i en musemodell (28). Amyloidreaktive antistoffer mot A β kan også påvises i intravenøse immunglobuliner (IVIg) renset fra blodgivere. Det foregår studier for Alzheimers sykdom med så vel passiv immunisering med IVIg som med cellekulturgenererte monoklonale antistoffer mot A β .

Andre terapeutiske angrepspunkter

I tillegg til angrepspunktene nevnt over foregår det interessante studier på en rekke an-

grepspunkter for en eller flere amyloidoser. Medikamenter som stabiliserer det amyloiddannende proteinets native konformasjon er under utprøving for transtyrelin-amyloidose (TTR-amyloidose). For å redusere mengden amyloiddannende protein er det bl.a. forsøk med antisenseoligonukleotider for amyloiddannende proteiner og molekyler som hemmer spaltning av det amyloiddannende protein til amyloidogent fragment, som β - og γ -sekretasehemmere ved Alzheimers sykdom. Videre utprøves peptider som interagerer med fibrilldannende, såkalte β -platebrytere, og ulike molekyler som stimulerer fibrillnedbrytning.

Støttende behandling

I mangel av helbredende terapi for amyloidose er støttende behandling for å erstatte sviktende organfunksjon sentralt i omsorgen for amyloidosepasienter. Slik behandling er ikke spesifikk for amyloidose og kan involvere de fleste organsystemer – f.eks. nyretransplantasjon, behandling av hjertearytmier, avlastende kirurgi ved karpaltunnelsyndrom og behandling av gastrointestinal dysmotilitet ved amyloid nevropati. Det er verdt å merke seg at pasienter med systemisk amyloidose, spesielt AA-amyloidose, kan ha massiv amyloidavleiring i milt og nedsatt miltfunksjon, slik at pneumokokkvaksine bør vurderes.

Konklusjon

Systemisk amyloidose bør mistenkes ved uforklart multiorgansykdom. Diagnostikken er basert på påvisning av amyloid i affiserte organer eller vev. Hovedbehandlingen av systemiske amyloidoser i dag er reduksjon av mengde amyloiddannende protein, enten ved hemming av syntese eller økt eliminering, samt støttende behandling for sviktende organfunksjon.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

- Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 898–909.
- Westermarck P, Benson MD, Buxbaum JN et al. A primer of amyloid nomenclature. *Amyloid* 2007; 14: 179–83.
- Gillmore JD, Lovat LB, Persey MR et al. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *Lancet* 2001; 358: 24–9.
- Lachmann HJ, Gallimore R, Gillmore JD et al. Outcome in systemic AL amyloidosis in relation to changes in concentration of circulating free immunoglobulin light chains following chemotherapy. *Br J Haematol* 2003; 122: 78–84.
- Hazenberg BP. The changing face of AA amyloidosis. *Amyloid and amyloidosis*; London: CRC Press, 2005: 517–20.
- Yamada T. Serum amyloid A (SAA): a concise review of biology, assay methods and clinical usefulness. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 381–8.
- David J, Vouyouka O, Ansell BM et al. Amyloidosis in juvenile chronic arthritis: a morbidity and mortality study. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11: 85–90.
- Gottenberg JE, Merle-Vincent F, Bentaberry F et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy in fifteen patients with AA amyloidosis secondary to inflammatory arthritides: a followup report of tolerability and efficacy. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2019–24.

- Fernandez-Nebro A, Tomero E, Ortiz-Santamaria V et al. Treatment of rheumatic inflammatory disease in 25 patients with secondary amyloidosis using tumor necrosis factor alpha antagonists. *Am J Med* 2005; 118: 552–6.
- Zemer D, Pras M, Sohar E et al. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1986; 314: 1001–5.
- Merlini G, Stone MJ. Dangerous small B-cell clones. *Blood* 2006; 108: 2520–30.
- Kyle RA, Linos A, Beard CM et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood* 1992; 79: 1817–22.
- Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR et al. A trial of three regimens for primary amyloidosis: colchicine alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone, and colchicine. *N Engl J Med* 1997; 336: 1202–7.
- Skinner M, Anderson J, Simms R et al. Treatment of 100 patients with primary amyloidosis: a randomized trial of melphalan, prednisone, and colchicine versus colchicine only. *Am J Med* 1996; 100: 290–8.
- Skinner M, Sancharawala V, Seldin DC et al. High-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with AL amyloidosis: an 8-year study. *Ann Intern Med* 2004; 140: 85–93.
- Goodman HJ, Gillmore JD, Lachmann HJ, et al. Outcome of autologous stem cell transplantation for AL amyloidosis in the UK. *Br J Haematol* 2006; 134: 417–25.
- Jaccard A, Moreau P, LeBlond V et al. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 1083–93.
- Dember LM, Jaber BL. Dialysis-related amyloidosis: late finding or hidden epidemic? *Semin Dial* 2006; 19: 105–9.
- Gejyo F, Kawaguchi Y, Hara S et al. Arresting dialysis-related amyloidosis: a prospective multicenter controlled trial of direct hemoperfusion with a beta2-microglobulin adsorption column. *Artif Organs* 2004; 28: 371–80.
- Li JP, Galvis ML, Gong F et al. In vivo fragmentation of heparan sulfate by heparanase overexpression renders mice resistant to amyloid protein A amyloidosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 6473–7.
- Kisilevsky R, Lemieux LJ, Fraser PE et al. Arresting amyloidosis in vivo using small-molecule anionic sulphonates or sulphates: implications for Alzheimer's disease. *Nat Med* 1995; 1: 143–8.
- Dember LM, Hawkins PN, Hazenberg BP et al. Eprodisate for the treatment of renal disease in AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2349–60.
- Pepys MB, Herbert J, Hutchinson WL et al. Targeted pharmacological depletion of serum amyloid P component for treatment of human amyloidosis. *Nature* 2002; 417: 254–9.
- Schenk D, Barbour R, Dunn W et al. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 1999; 400: 173–7.
- Gilman S, Koller M, Black RS, et al. Clinical effects of Abeta immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology* 2005; 64: 1553–62.
- Hock C, Konietzko U, Streffer JR et al. Antibodies against beta-amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neuron* 2003; 38: 547–54.
- Hrncic R, Wall J, Wolfenbarger DA et al. Antibody-mediated resolution of light chain-associated amyloid deposits. *Am J Pathol* 2000; 157: 1239–46.
- Solomon A, Weiss DT, Wall JS. Therapeutic potential of chimeric amyloid-reactive monoclonal antibody 11–1F4. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 3831S–8S.

Manuskriptet ble mottatt 30.9. 2007 og godkjent 3.4. 2008. Medisinsk redaktør Kjetil Sørreide.