

Dosažení kompletní hematologické remise je zásadní pro prodloužení přežití nemocných s AL amyloidózou a srdečním postižením

Attainment of Complete Hematological Remission is Crucial for Extended Survival of AL Amyloidosis Patients with Cardiac Involvement

Pika T.¹, Lochman P.², Vymětal J.¹, Metelka R.¹, Minařík J.¹, Látalová P.³, Zapletalová J.⁴, Bačovský J.¹, Ščudla V.¹

¹ III. interní klinika – nefrologická, revmatologická, endokrinologická LF UP a FN Olomouc

² Oddělení klinické biochemie, FN Olomouc

³ Ústav klinické a molekulární patologie LF UP a FN Olomouc

⁴ Ústav lékařské biofyziky LF UP v Olomouci

Souhrn

Východiska: Symptomatické srdeční postižení je nejvýznamnějším prognostickým faktorem u nemocných s AL amyloidózou. Limitací dlouhodobého přežití je nejen samotné srdeční postižení, ale i omezený výběr terapie s neuspokojivými výsledky. Cílem předloženého sdělení je posouzení vlivu dosažené léčebné odpovědi na přežití nemocných se symptomatickým kardiálním postižením při AL amyloidóze léčených konvenční terapií. **Materiál a metody:** Sledovaný soubor zahrnoval 19 nemocných se systémovou AL amyloidózou se symptomatickým srdečním postižením, kteří byli sledováni a léčeni na III. interní klinice v letech 2004–2012. Poměr mužů a žen byl 17 : 2, věkový medián 64 let (48–78 let) a ve sledovaném období 13 nemocných zemřelo. Funkční statut byl definován NYHA klasifikací, přičemž postižení u pěti nemocných odpovídalo třídě II, u 10 třídě III a třídě IV odpovídali čtyři nemocní. Léčebné odpovědi byly posuzovány s využitím modifikovaných IMWG a ISA kritérií, přičemž všichni nemocní byli léčeni konvenční terapií. Kombinací alkylačních látek (alkeran, cyklofosfamid) a steroidů bylo léčeno devět nemocných, u šesti nemocných byla použita kombinovaná terapie s thalidomidem a čtyři byli léčeni kombinací bortezomibu a dexametazonu. K analýze dat byl použit software SPSS v. 15 (SPSS Inc., Chicago, USA). K hodnocení přežití bylo užito Log Rank testu. **Výsledky:** Do statistické analýzy bylo zahrnuto pouze 13 nemocných, kteří prodělali alespoň tři měsíce terapie, přičemž šest nemocných dosáhlo kompletní remise (CR), čtyři nemocní dosáhli parciální remise (PR) a u tří nemocných bylo dosaženo pouze stability onemocnění (SD). Byly zjištěny významné rozdíly v přežití nemocných dle dosažené hematologické odpovědi, přičemž u nemocných s dosaženou CR byl medián přežití 39 měsíců oproti 10 měsícům u pacientů s PR nebo SD ($p = 0,005$). **Závěr:** Výsledky práce dokazují, že dosažení kompletní hematologické odpovědi je spojeno s významně delším přežitím nemocných se symptomatickou formou srdečního postižení při AL amyloidóze.

Klíčová slova

amyloidóza – kardiomyopatie – léčba – přežití

Tato práce byla podpořena grantem NT 12451/5.

This study was supported by grant NT 12451/5.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. Tomáš Pika

III. interní klinika – nefrologická,
revmatologická, endokrinologická
LF UP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6
775 15 Olomouc
e-mail: tomas.pika@seznam.cz

Obdrženo/Submitted: 17. 3. 2013

Přijato/Accepted: 27. 3. 2013

Summary

Background: Symptomatic cardiac involvement is the most important prognostic factor in AL amyloidosis patients. Long-term survival is limited not only by cardiac involvement condition, but also by limited choice of treatment with unsatisfactory results. The aim of the present report is to assess the effect of achieved treatment response on survival of AL amyloidosis patients with symptomatic cardiac involvement under conventional treatment. **Material and Methods:** The monitored patient set consisted of 19 patients with systemic AL amyloidosis and symptomatic cardiac involvement, treated and monitored at the III. Clinic of Internal Medicine between 2004 and 2012. The male : female ratio was 17 : 2, and the age median was 64 (range 48 to 78 years). Thirteen patients died within the monitored period. Functional status was defined according to the NYHA classification, where five patients had class II involvement, 10 patients had class III involvement, and four patients had class IV involvement. Treatment response was assessed by the application of modified IMWG and ISA criteria; all patients were undergoing conventional treatment. Nine patients were treated by a combination of alkylating agents (alkeran, cyclophosphamide), six were treated by a combination treatment with thalidomide, and four were treated by a combination of bortezomib and dexamethasone. Data were analyzed with software SPSS v. 15 (SPSS, Inc., Chicago, USA). Log Rank Test was applied to survival evaluation. **Results:** The statistical analysis included only 13 patients who underwent at least three months of treatment, where six patients attained complete remission (CR), four patients attained partial remission (PR), and three patients attained only stabilization of disease (SD). Significant difference in patient survival was found to be correlated with attained hematological response, where the patients who attained CR had median survival of 39 months vs 10 months in patients who attained PR or SD ($p = 0.005$). **Conclusion:** The results indicate that attainment of complete hematological remission is associated with significantly longer survival of AL amyloidosis patients with symptomatic cardiac involvement.

Key words

amyloidosis – cardiomyopathy – treatment – survival

Východiska

AL amyloidóza (light chain amyloidosis) je systémové nebo orgánově limitované onemocnění patřící do skupiny monoklonálních gamapatií, resp. plazmocelulárních dyskrázií [1,2]. Onemocnění je charakterizované extracelulární depozicí insolubilních fibril tvořených fragmenty nebo kompletními molekulami monoklonálních lehkých řetězců imunoglobulinů produkovaných klonální plazmocelulární populací, což vede k následné tkáňové dezorganizaci a poruše funkce postižených orgánů – nejčastěji ledvin, srdce, jater a periferního nervového systému [3–5]. AL amyloidóza je doposud onemocnění nevyléčitelné, prognóza nemocných závisí na včasnosti stanovení diagnózy, míře orgánového postižení a stupni dosažené léčebné odpovědi. Nejvýznamnější rizikový a prognostický faktor představuje symptomatické postižení myokardu, a proto pečlivé zhodnocení postižení srdce je jedním z iniciálních počinů v diagnostickém algoritmu AL amyloidózy, přičemž je využíváno celé řady diagnostických metod od zobrazovacích (echokardiografie, magnetická rezonance myokardu) až po biochemické vyšetření séra či endomyokardiální biopsii [6–10]. Léčba nemocných se srdečním postižením je nesmírně komplikovaná a s velmi neuspokojivými výsledky.

Prezentovaný příspěvek má za cíl předložit vlastní výsledky léčby nemocných s AL amyloidózou a symptomatickým srdečním postižením.

Soubor pacientů a metody

Sledovaný soubor zahrnoval 19 nemocných se systémovou AL amyloidózou se symptomatickým srdečním postižením, kteří byli sledováni a léčeni na III. interní klinice v letech 2004–2012. Poměr mužů a žen byl 17 : 2, věkový medián 64 let (48–78 let) a ve sledovaném období 13 nemocných zemřelo. K posouzení srdečního postižení bylo užito ISA (International Society for Amyloidosis) echokardiografických kritérií, u 11 nemocných byla provedena magnetická rezonance myokardu spolu s kontrastním vyšetřením gadolinem s pozitivním nálezem svědčícím pro depozici amyloidu [11,12]. U dvou nemocných byla imbibice myokardu přímo prokázána endomyokardiální biopsií a u devíti pacientů bylo postižení myokardu verifikováno nekropsií. Funkční statut byl definován NYHA klasifikací (New York Heart Association), přičemž postižení u pěti nemocných odpovídalo třídě II, u 10 třídě III a třídě IV odpovídali čtyři nemocní. Pro rizikovou stratifikaci nemocných bylo užito stážovacího systému Mayo (Mayo Clinic) založeného na stanovení sérových hladin Troponinu T (TnT) a NT-proBNP (stadium I: TnT < 0,035 µg/l

a NT-proBNP < 332 ng/l, stadium II: TnT > 0,035 µg/l nebo NT-proBNP > 332 ng/l, stadium III: TnT > 0,035 µg/l a NT-proBNP > 332 ng/l), přičemž stadiu II odpovídali tři nemocní a 16 pacientů bylo v pokročilém stadiu III [13]. Léčebné odpovědi byly posuzovány s využitím modifikovaných IMWG (International Myeloma Working Group) a ISA kritérií, přičemž všichni nemocní byli léčeni konvenční terapií [11,12,14,15]. Kombinací alkylačních látek (alkeran, cyklofosamid) a steroidů bylo léčeno devět nemocných, u zbývajících nemocných bylo užito „nových“ léků, z toho u šesti nemocných byla použita kombinovaná terapie s thalidomidem (kombinace cyklofosamid, thalidomid, dexametazon) a čtyři nemocní byli léčeni kombinací bortezomibu a dexametazonu. K analýze dat byl použit software SPSS v. 15 (SPSS Inc., Chicago, USA). K hodnocení přežití bylo užito Log Rank testu.

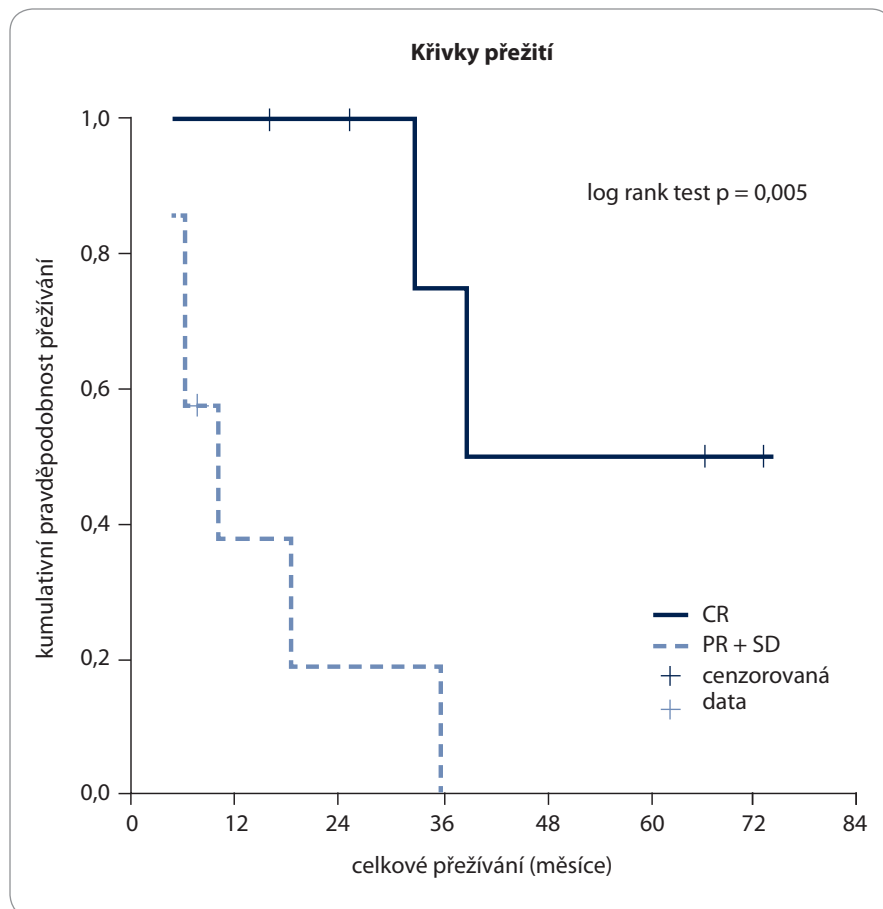
Výsledky

Z 19 sledovaných nemocných bylo do statistické analýzy zahrnuto pouze 13 nemocných, kteří prodělali alespoň tři měsíce terapie a u kterých bylo možno dle platných kritérií léčebnou odpověď vyhodnotit. Z celkového počtu 13 nemocných bylo dosaženo kompletní hematologické odpovědi (complete remission – CR) u šesti nemocných (tři

nemocní byli léčeni alkylačními cytostatiky a tři pacienti „novými“ léky, čtyři dosáhli parciální remise (PR; tři nemocní byli léčeni „novými“ léky) a u třech nemocných bylo dosaženo pouze hematologické stability onemocnění (stabilization of disease – SD). Ač se jednalo o početně limitovaný soubor, byly zjištěny významné rozdíly v přežití nemocných dle dosažené hematologické odpovědi, přičemž u nemocných s dosaženou CR byl medián přežití 39 měsíců oproti 10 měsícům u pacientů s PR nebo SD ($p = 0,005$) (graf 1).

Diskuze

Léčba pacientů se systémovou AL amyloidózou a symptomatickým srdečním postižením je výzvou a současně postrachem ošetřujících lékařů těchto nemocných. V současnosti se za optimální způsob terapie AL amyloidózy pokládá užití 3–5měsíční indukční terapie s cílem maximální redukce klonální plazmocytární populace následovaná vysokodávkovanou terapií s podporou autologního štěpu, která skýtá naději na dosažení kompletní hematologické odpovědi u většiny nemocných, a tedy podmínky pro vymizení produkce amyloidogenních lehkých řetězců a následnou postupnou regresi amyloidových mas. Nicméně vzhledem k pokročilému postižení, vyššímu věku či komorbiditám lze tuto léčebnou modalitu poskytnout pouze asi 20 % nemocných. V současnosti jsou široce akceptována vylučovací kritéria pro vysokodávkovanou terapii, přičemž co se kardiopulmonální problematiky týká, tak platí následující limity: ejekční frakce levé komory < 45 %, dekompenzovaná srdeční slabost, třída III nebo IV NYHA klasifikace, hodnota troponinu T $\geq 0,06 \mu\text{g/l}$, tloušťka mezikomorového septa > 15 mm při echokardiografickém vyšetření, difuzní plicní kapacita < 50 %, systolický tlak na předloktí < 90 mm Hg a signifikantní postižení více než dvou orgánů včetně srdce, přičemž platí, že přítomnost jednoho z kritérií kontraindikuje nemocného k vysokodávkované terapii [9,10]. Bez akceptace těchto kritérií by peritransplantační mortalita dosahovala bezmála 40 %, přičemž hlavní příčinu úmrtí představuje náhlá smrt či kardiorespirační se-



Graf 1. Analýza přežití v souboru nemocných s AL amyloidózou (n = 13) se symptomatickou formou amyloidové kardiomyopatie v závislosti na stupni dosažené hematologické odpovědi, poukazující na výrazný benefit dosažení kompletní remise. Kompletní remise (CR, n = 6) vs parciální remise a stabilní onemocnění (PR + SD, n = 7), medián přežití činil 39 vs 10 měsíců.

lhání [9,10]. Nemocný je ohrožen nejen během podávání vysokodávkované terapie či převodu štěpu, ale i během mobilizace a sběru periferních kmenových buněk, který je často (~ 51 % pacientů) u AL amyloidózy spojen s retencí a akumulací tekutin, a tento jev je brán jako nepříznivý prognostický faktor [16]. Nicméně některá pracoviště s velkými zkušenostmi s transplantační terapií využívají této modalitu i u velké části nemocných se symptomatickým srdečním postižením. Ve studii Madana et al z Mayo Clinic zahrnující 187 pacientů se srdečním postižením léčených vysokodávkovanou terapií byla jasně prokázána proveditelnost této procedury u takto postižených nemocných. Peritransplantační mortalita činila 16 %, přičemž medián přežití činil 66 měsíců a dosažení hematologické a orgánové léčebné odpovědi

bylo zaregistrováno u 66, resp. u 41 % nemocných [17]. V samotném algoritmu terapeutického postupu se však ukázalo, že předchozí cytoredukční indukční terapie nepřinášejí pro tyto pacienty další benefit a nemocní by měli být přímo referováni k autologní transplantaci s individuální adjustací dávky melfalanu [18]. V našem souboru bylo dle platných indikačních kritérií vzhledem k pokročilému srdečnímu postižení u všech nemocných využito konvenčního přístupu. V současnosti stále platí, že pro nemocné s kontraindikací vysokodávkované terapie představuje terapie kombinací melfalan a dexametazon určitý léčebný standard [9,10,19]. Použitím této terapie bývá dosaženo alespoň parciální remise u přibližně 67 % nemocných, přičemž kompletní hematologické odpovědi bývá dosaženo u 1/3 nemocných. Medián přežití

bývá uváděn přibližně 5,0 let [20]. Nevýhodou této terapie je poměrně dlouhá doba k dosažení léčené odpovědi (přibližně jeden rok) a myelosupresní efekt na kostní dřeň. Nicméně v práci Lebovice et al, která byla zaměřena na léčbu nemocných se srdečním postižením režimem melfalan a dexametazon, bylo dosaženo mediánu přežití celého souboru 10,5 měsíce, přičemž přežití nemocných, kteří odpověděli na terapii (alespoň partiální remise), bylo 22 měsíců vs 9 měsíců u nonrespondérů [21]. Stejně jako v našem souboru byla tedy potvrzena závislost dlouhodobého přežití na dosaženém výsledku terapie, resp. míře hematologické léčebné odpovědi. Naše data však poukazují na větší benefit dosažení kompletní hematologické odpovědi, přičemž nemocní, kteří dosáhli pouze partiální remise, vykazovali výrazně kratší přežití. Sanchorawala et al poukázali na možnou alternativu užití kontinuálního nízkodávkovaného melfalanu u nemocných s pokročilou amyloidovou kardiomyopatií, kteří netolerují kortikoidy či jinou agresivnější terapii, přičemž 50 % nemocných přeživalo více než jeden rok, v současnosti však tento přístup není šířeji akceptován [22]. Časná mortalita po zahájení terapie byla v našem souboru 30 % (šest nemocných), což je v souladu se světovým písemnictvím [23,24]. Potenciovaná terapie kombinací melfalanu a dexametazonu doplněná o thalidomid u nemocných s amyloidovou kardiomyopatií byla předmětem práce Palladinho et al, nicméně hematologické odpovědi bylo dosaženo pouze u 1/3 a zlepšení srdeční funkce u 20 % pacientů. Časná mortalita byla 27 % [24]. V našem případě byla užitá kombinace thalidomidu, cyklofosfamidu a dexametazonu. Výsledky studií využívajících kombinované režimy na bázi bortezomibu u AL amyloidózy jsou slibné a dokazují účinnost terapie s rychlým nástupem efektu s vysokým procentem kompletních remisí (40–72 %) [25–28]. Práci zaměřených cíleně na skupinu nemocných s kardiálním postižením je zatím poskrovnu, nicméně prvotní výsledky dokazují jednoznačný efekt režimů na bázi bortezomibu [28,29]. V našich podmínkách jsou však úhrada a užití terapeutických schémat s „novými“ léky vázány

na schválení revizního lékaře pojišťovny. V současnosti lze u vybraných pacientů se symptomatickým srdečním postižením užití i orgánové srdeční transplantace, nicméně se nejedná o zcela standardizovaný postup a indikace musí být pečlivě zvážena [9,10]. Transplantace srdce nabízí možnost léčby srdečního selhání, neřeší však eliminaci produkce amyloidogenních lehkých řetězců a jejich další depozici v dárcovském orgánu, proto by měla po provedení transplantace srdce následovat návazná hematologická terapie. Recentní práce uvádějí, že nejúčinnější strategií je vysokodávkovaná terapie s podporou autologního štěpu umožňující dosažení vysokého počtu kompletních remisí, přičemž 5letého přežití bývá dosaženo až u 70 % těchto nemocných [9,10,29,30]. Na druhou stranu iniciální srdeční transplantace umožňuje provedení autologní transplantace krvetvorných buněk u pacientů, u kterých by pro srdeční postižení byla vysokodávkovaná terapie nemyslitelná. K zamezení znovuukládání amyloidových depozit do dárcovského orgánu by měli nemocní podstoupit hematologickou terapii do jednoho roku od srdeční transplantace. Nemocní indikovaní k této kombinované léčbě by měli být soustředěni do vysoce specializovaných center.

Závěr

Symptomatické srdeční postižení je nejvíce limitujícím aspektem v terapii nemocných s AL amyloidózou, přičemž časná diagnostika a zahájení terapie má výrazný vliv na další osud nemocných. Využití účinné chemo(imuno)terapie s brzkým dosažením kompletní hematologické odpovědi, tedy maximální redukce nálože a syntézy amyloidogenních kardiotoxických lehkých řetězců, je klíčové pro delší přežití nemocných se srdečním postižením. Samotný výběr terapie je však limitován a v naprosté většině případů je kontraindikována vysokodávkovaná terapie s podporou autologního štěpu. V současnosti je možno u vybraných nemocných využít orgánové srdeční transplantace umožňující předejit časnému úmrtí z důvodu kardiomyopatie, nicméně následná eliminace plazmocytárního klonu konvenčními či vysokodávkovanými přístupy je nezbytná.

Literatura

1. Ščudla V, Pika T. Současné možnosti diagnostiky a léčby systémové AL-amyloidózy. *Vnitř Lék* 2009; 55 (Suppl 1): 77–87.
2. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN et al. Amyloid fibril protein nomenclature: 2010 recommendations from the nomenclature committee of International Society of Amyloidosis. *Amyloid* 2010; 17(3–4): 101–104.
3. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003; 349(6): 583–596.
4. Merlini G, Seldin DC, Gertz MA. Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options. *J Clin Oncol* 2011; 29(14): 1924–1933.
5. Dispenzieri A, Gertz MA, Buadi F. What do I need to know about immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis? *Blood Rev* 2012; 26(4): 137–154.
6. Kyle RA, Greipp PR, O'Fallon WM. Primary systemic amyloidosis: multivariate analysis for prognostic factors in 168 cases. *Blood* 1986; 68(1): 220–224.
7. Bird J, Cavenagh J, Hawkins P et al. Guidelines on the diagnosis and management of AL amyloidosis. *Br J Haematol* 2004; 125(6): 681–700.
8. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2012 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol* 2012; 87(2): 183–189.
9. Espin BL, Gertz MA. Current trends in diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Curr Probl Cardiol* 2013; 38(2): 53–96.
10. Kapoor P, Thenappan T, Singh E et al. Cardiac amyloidosis: a practical approach to diagnosis and management. *Am J Med* 2011; 124(11): 1006–1015.
11. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis. *Am J Hematol* 2005; 79(4): 319–328.
12. Gertz MA, Merlini G. Definition of organ involvement and response to treatment in AL amyloidosis: an updated consensus opinion. *Amyloid* 2010; 17 (Suppl 1): 48–49.
13. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol* 2004; 22(18): 3751–3757.
14. Dispenzieri A, Kyle RA, Merlini G et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* 2009; 23(2): 215–224.
15. Comenzo RL, Reece D, Palladini G et al. Consensus guidelines for the conduct and reporting of clinical trials in systemic light-chain amyloidosis. *Leukemia* 2012; 26(11): 2317–2325.
16. Leung N, Leung TR, Cha SS et al. Excessive fluid accumulation during stem cell mobilization: a novel prognostic factor of first-year survival after stem cell transplantation in AL amyloidosis patients. *Blood* 2005; 106(10): 3353–3357.
17. Madan S, Kumar SK, Dispenzieri A et al. High-dose melphalan and peripheral blood stem cell transplantation for light-chain amyloidosis with cardiac involvement. *Blood* 2012; 119(5): 1117–1122.
18. Sanchorawala V, Wright DG, Seldin DC et al. High-dose intravenous melphalan and autologous stem cell transplantation as initial therapy or following two cycles of oral chemotherapy for the treatment of AL amyloidosis: results of a prospective randomized trial. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33(4): 381–388.
19. Bird J, Cavenagh J, Hawkins P et al. Guidelines on the diagnosis and management of AL amyloidosis. *Brit J Haematol* 2004; 125(6): 681–700.
20. Palladini G, Russo P, Nuvolone M et al. Treatment with oral melphalan plus dexamethasone produces long-term remissions in AL amyloidosis. *Blood* 2007; 110(2): 787–788.
21. Lebovic D, Hoffman J, Levine BM et al. Predictors of survival in patients with systemic light-chain amyloido-

- sis and cardiac involvement initially ineligible for stem cell transplantation and treated with oral melphalan and dexamethasone. *Brit J Haematol* 2008; 143(3): 369–373.
22. Santhorawala V, Wright DG, Seldin DC et al. Low-dose continuous oral melphalan for the treatment of primary systemic (AL) amyloidosis. *Brit J Haematol* 2002; 117(4): 886–889.
23. Dietrich S, Schönland SO, Benner A et al. Treatment with intravenous melphalan and dexamethasone is not able to overcome the poor prognosis of patients with newly diagnosed systemic light chain amyloidosis and severe cardiac involvement. *Blood* 2010; 116(4): 522–528.
24. Palladini G, Russo P, Lavatelli F et al. Treatment of patients with advanced cardiac amyloidosis with oral melphalan, dexamethasone, and thalidomide. *Ann Hematol* 2009; 88(4): 347–350.
25. Kastritis E, Anagnostopoulos A, Roussou M et al. Treatment of light chain (AL) amyloidosis with combination of bortezomib and dexamethasone. *Haematologica* 2007; 92(10): 1351–1358.
26. Mikhael JR, Schuster SR, Jimenez-Zepeda VH et al. Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBorD) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis. *Blood* 2012; 119(9): 4391–4394.
27. Adam Z, Pour L, Krejčí M et al. Léčba AL-amyloidózy – výsledky jednoho pracoviště a přehled publikovaných zkušeností s novými léky (bortezomibem, thalidomidem a lenalidomidem) u AL-amyloidózy. *Vnitř Lék* 2010; 56(3): 190–209.
28. Venner CP, Lane T, Foard D et al. Cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone therapy in AL amyloidosis is associated with high clonal response rates and prolonged progression-free survival. *Blood* 2012; 119(19): 4387–4390.
29. Dubrey SW, Reece DE, Santhorawala V et al. Bortezomib in a phase 1 trial for patients with relapsed AL amyloidosis: cardiac responses and overall effects. *QJM* 2011; 104(11): 957–970.
30. Honek T, Krejčí J, Spínarova L et al. Heart transplantation for cardiac light chain amyloidosis with subsequent autologous stem cell transplantation. *Cor Vasa* 2013. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crvasa.2012.11.015>.