

Myelom

Nationellt vårdprogram

2019-10-29 Version: 2.0

Versionshantering

Datum	Beskrivning av förändring
2016-06-22	Version 1.0 fastställd av Regionala cancercentrum i samverkan
2019-10-29	Version 2.0 fastställd av Regionala cancercentrum i samverkan

Rekommendationer utarbetade av nationell arbetsgrupp och fastställda av Regionala cancercentrum i samverkan 2019-10-29.

Beslut om implementering tas i respektive region/landsting i enlighet med överenskomna rutiner.

Ansvarigt Regionalt cancercentrum: Regionalt cancercentrum Väst

Nationellt vårdprogram Myelom

Oktober 2019

Innehållsförteckning

Kapitel 1	
Inledning	8
1.1. Vårdprogrammets giltighetsområde	8
1.2. Förändringar jämfört med tidigare version	8
1.3. Standardiserat vårdförlopp	9
1.4. Lagstöd	9
1.5. Evidensgradering	9
Kapitel 2	
Mål med vårdprogrammet	11
Kapitel 3	
Bakgrund och orsaker	12
Kapitel 4	
Primär prevention och tidig diagnostik	13
4.1. Livsstils- och riskfaktorer	13
4.2. Ärfthighet.....	13
4.3. Alarmsymtom	13
Kapitel 5	
Symtom, kliniska fynd och diagnostik	14
5.1. Symtom och kliniska fynd.....	14
5.2. Diagnostik och fortsatt utredning	14
5.2.1. S-beta-2-mikroglobulin	15
5.2.2. Fraktionerade proteiner i serum och urin	15
5.2.3. Fria lätta kedjor i serum (S-FLC)	16
5.2.4. Benmärgsundersökning.....	16
5.2.5. Bilddiagnostik	16
5.2.5.1. <i>Tekniska aspekter på MR avseende IMWG-kriterier för symtomatiskt myelom</i>	16
5.2.5.2. <i>Tekniska aspekter på DT myelomskelett</i>	17
Kapitel 6	
Kategorisering av tumören	18
6.1. Diagnoskriterier	18
6.1.1. Behandlingskrävande/symtomatiskt myelom.....	18
6.1.1.1. <i>Icke-behandlingskrävande/asymtomatiskt myelom (smoldering myelom)</i>	19
6.1.2. MGUS (monoklonal gammopati av oklar signifikans)	19
6.1.3. Solitärt plasmocytom	19
6.1.4. Plasmacellsleukemi	19
6.2. Prognosfaktorer för behandlingskrävande myelom	19
6.2.1. Patientrelaterat	19
6.2.2. Stadium	19

6.2.3.	Cytogenetiska förändringar	21
6.2.4.	Andra prognosmarkörer.....	21

Kapitel 7

MGUS

7.1.	Diagnoskriterier	22
7.2.	Utredning av nyupptäckt M-komponent	22
7.3.	Uppföljning av personer med MGUS.....	23
7.4.	Risikfaktorer för malign transformation.....	23

Kapitel 8

Multidisciplinär konferens

Kapitel 9

Rehabilitering, psykosocialt omhändertagande, omvårdnad

9.1.	Rehabilitering	26
9.1.1.	Min vårdplan.....	26
9.1.2.	Fysisk aktivitet	26
9.1.3.	Sexualitet.....	27
9.1.4.	Fertilitet.....	27
9.1.4.1.	<i>Kvinnor</i>	27
9.1.4.2.	<i>Män</i>	27
9.2.	Psykosocialt omhändertagande	27
9.2.1.	Kontaktsjuksköterska.....	28
9.2.2.	Kontaktteam	28
9.2.3.	Information om diagnos	29
9.2.4.	Information om behandlingsbiverkningar	29
9.2.5.	Barn som närstående	30
9.2.6.	Existentiella frågor	30
9.3.	Omvårdnad	30
9.3.1.	Smärtor och smärtbehandling	30
9.3.1.1.	<i>Farmakologisk smärtbehandling</i>	31
9.3.2.	Allmänna infektionsförebyggande åtgärder	31
9.3.3.	Nutritionsbehandling.....	32
9.3.4.	Munvård	32
9.3.5.	Skötsel av central venös infart.....	32
9.3.6.	Aktiva överlämningar	33
9.4.	Direktinläggning på hematologisk avdelning	33

Kapitel 10

Primär behandling.....

10.1.	Val av behandling	34
10.2.	Initial behandling för äldre patienter där högdosbehandling inte planeras	34
10.2.1.	Översikt över behandlingskombinationer.....	35
10.2.2.	Behandling av äldre patienter med njursvikt.....	37
10.2.3.	Behandling av äldre patienter med pancytopeni.....	37
10.2.4.	Behandling av sköra patienter	38
10.2.5.	Underhållsbehandling.....	38
10.3.	Initial behandling för yngre patienter där högdosbehandling planeras	38
10.3.1.	Behandlingsregimer.....	38

10.3.2. Högdosbehandling med autologt stamcellsstöd	39
10.3.2.1. Mobiliseringsbehandling	39
10.3.2.2. Högdosbehandling.....	39
10.3.3. Konsoliderings- och underhållsbehandling	39

Kapitel 11

Behandlingsregimer..... 41

11.1. MP	41
11.2. MPT	41
11.3. MPV.....	41
11.4. LenDex	41
11.5. TalDex	42
11.6. VelDex	42
11.7. VTD (bortezomib-talidomid-dexametason)	42
11.8. VCD (bortezomib-cyklofosfamid-dexametason)	42
11.9. VRD (bortezomib-lenalidomid-dexametason)	42
11.10. IRD (ixazomib-lenalidomid-dexametason).....	43
11.11. KD (carfilzomib-dexametason)	43
11.12. KCD (carfilzomib-cyklofosfamid-dexametason).....	43
11.13. CTD (cyklofosfamid-talidomid-dexametason)	43
11.14. Underhållsbehandling lenalidomid efter autolog stamcellstransplantation	43

Kapitel 12

Behandling av primärt plasmocytom..... 44

12.1. Behandling	44
12.1.1. Behandling solitärt skelettplasmocytom.....	44
12.1.2. Behandling solitärt extraskelettalt plasmocytom	44

Kapitel 13

Uppföljning och responsvärdering

13.1. MGUS	46
13.2. Asymtomatiska myelom	46
13.3. Uppföljning under pågående behandling	46
13.4. Uppföljning under behandlingsuppehåll	46
13.5. Myelom efter högdosbehandling (utan behandling)	47
13.6. Kriterier för respons och progress (IMWG 2006)	47

Kapitel 14

Behandling av återfall

14.1. Tillgängliga återfallsbehandlingar	48
14.1.1. Ny högdosbehandling.....	48
14.1.2. Allogen transplantation	48
14.1.3. Bortezomib-baserad behandling.....	49
14.1.4. Lenalidomid-baserad behandling.....	49
14.1.5. Talidomid-baserad behandling	49
14.1.6. Bendamustin	49
14.1.7. Pomalidomid.....	49
14.1.8. Carfilzomib	50

14.1.9. Panobinostat	50
14.1.10. Elotuzumab	50
14.1.11. Daratumumab.....	50
14.1.12. Ixazomib	51
14.1.13. Melfalan-prednisolon	51
14.1.14. Kombinationsbehandlingar	51
14.2. Riktlinjer för val av behandling vid olika komplikationer	53
14.2.1. Aggressivt återfall med stor extramedullär tumörbörda	53
14.2.2. Palliativ cytostatikabehandling.....	53
14.2.3. Bisfosfonatbehandling vid återfall	53

Kapitel 15
Allgen stamcellstransplantation **54**

Kapitel 16
Understödjande vård **55**

16.1. Bisfosfonatbehandling och annan osteoklasthämning	55
16.2. Infektionsprofylax	56
16.2.1. Antibakteriell profylax	56
16.2.2. Profylax mot reaktivering av varicella-zostervirus.....	56
16.2.3. Profylax mot pneumocystis jirovecii.....	57
16.2.4. Immunglobulinbehandling.....	57
16.2.5. Vaccinationer.....	57
16.3. Njursvikt.....	58
16.3.1. Handläggning vid akut njursvikt.....	58
16.3.2. Handläggning vid kronisk njursvikt	59
16.4. Hyperkalcemi	59
16.4.1. Mild hyperkalcemi (S-Ca < 2,9 mmol/l eller joniserat Ca < 1,45 mmol/l)	60
16.4.2. Måttlig eller svår hyperkalcemi (S-Ca ≥ 2,9 mmol/l eller joniserat Ca ≥ 1,45 mmol/l)	60
16.4.3. Svår, symtomgivande hyperkalcemi	60
16.5. Anemi	60
16.6. Venös tromboembolism	61
16.7. Perkutan vertebroplastik	62
16.8. Ryggmärgskompression	62

Kapitel 17
Palliativ vård och insatser **64**

17.1. Palliativ strålbehandling	64
---------------------------------------	----

Kapitel 18
Underlag för nivåstrukturering..... **65**

Kapitel 19
Kvalitetsregister **66**

Kapitel 20
Kvalitetsindikatorer och målnivåer **67**

20.1. Kvalitetsindikatorer fastställda i samråd med Svensk Förening för Hematologi (SFH) januari 2016.....	67
20.2. Andra kvalitetsindikatorer	67

Kapitel 21	
Referenser	68
Kapitel 22	
Vårdprogramgruppens sammansättning.....	80
22.1. Vårdprogramgruppen	80
22.2. Adjungerade medlemmar	80
22.3. Vårdprogrammets förankring.....	81
22.4. Jäv och andra bindningar	82

KAPITEL 1

Inledning

I Sverige insjuknar varje år cirka 600 vuxna personer i myelom, samtliga vuxna. Dessa patienter utreds och behandlas vid större specialistkliniker i hematologi, men även vid medicinkliniker på mindre sjukhus. Detta vårdprogram syftar till att ge nationella riktlinjer för diagnostik, utredning, behandling och uppföljning av patienter med myelom oavsett ålder. Vårdprogrammet beskriver av läkemedelsmyndigheterna godkända och beprövade behandlingar och går inte in på experimentell behandling.

Målgruppen för vårdprogrammet är de läkare (hematologer, internmedicinare, palliativmedicinare) som har hand om och behandlar myelompatienter i olika skeden av sjukdomen, de sjuksköterskor och paramedicinare som vårdar dessa patienter, samt de hematopatologer och kliniska genetiker som är involverade i diagnostiken av myelom. Dessutom vänder det sig till allmänläkare, som ofta medverkar i handläggningen i olika skeden av myelom och MGUS. Våra rekommendationer bygger främst på kunskaper och erfarenheter från kliniska studier, Svenska Myelomgruppens Nationella riktlinjer, samt data från det svenska myelomregistret.

Vår kunskap om denna sjukdom är i många stycken ofullständig och prognosen allvarlig. Vi vill därför starkt poängtera vikten av att myelompatienter, där så är möjligt, erbjuds att delta i kontrollerade kliniska studier där olika behandlingsalternativ utvärderas.

1.1. Vårdprogrammets giltighetsområde

Vårdprogrammet gäller för alla patienter med diagnosen myelom, i olika skeden av sjukdomen. I kapitel 7 MGUS avhandlas även handläggning av personer med monoklonal gammopati av oklar signifikans (MGUS).

1.2. Förändringar jämfört med tidigare version

Nytt i vårdprogrammet jämfört med tidigare version är följande:

- R-ISS har lagts till som stadiindelning för myelom.
- Nya behandlingar/kombinationer har inkluderats, som IRD och KD.
- Texten har anpassats efter NT-rådets rekommendationer.
- Rekommendation angående njurtransplantation har lagts till.
- Rekommendation angående behandling av skelettsjukdom vid njursvikt har modifierats.

Utöver ovanstående har smärre ändringar i skrivningen gjorts även på punkterna 5.2.1.2, 6.1.1.2, 6.1.2, 6.2.2, 6.2.3, 10.1, 10.2.1, 11.10-12, 14.1.8, 14.1.12, 16.1.1, 16.3.2, 19.

1.3. Standardiserat vårdförlopp

För myelom finns ett standardiserat vårdförlopp framtaget, gällande från och med år 2016. Det finns ingen konflikt mellan innehållet i vårdprogrammet och det standardiserade vårdförloppet. Vårdförloppet beskriver vad som ska göras medan vårdprogrammet utvecklar hur, samt vilken evidensgrund som finns för åtgärderna i det standardiserade vårdförloppet.

Det standardiserade vårdförloppet finns delvis integrerat med texten i vårdprogrammet men kan också läsas i sin helhet [på RCC:s webbplats](#).

1.4. Lagstöd

Vårdens skyldigheter regleras bland annat i **hälso- och sjukvårdslagen (2017:30)**. Den anger att målet med hälso- och sjukvården är en god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen samt att hälso- och sjukvårdsverksamhet ska bedrivas så att kraven på en god vård uppfylls. God vård definieras enligt Socialstyrelsen som kunskapsbaserad, ändamålsenlig, säker, patientfokuserad, effektiv och jämlik. Vårdprogrammet ger rekommendationer för hur vården ska utföras för att uppfylla dessa kriterier. Dessa rekommendationer bör därför i väsentliga delar följas för att man ska kunna anse att sjukvården lever upp till hälso- och sjukvårdslagen.

Patientlagen (2014:821) anger att vårdgivaren ska erbjuda patienten anpassad information om bl.a. diagnosen, möjliga alternativ för vård, risk för biverkningar och förväntade väntetider samt information om möjligheten att själv välja mellan likvärdiga behandlingar ([3 kap 1–2 § patientlagen](#)). Vårdgivaren ska enligt samma lag erbjuda fast vårdkontakt samt information om möjlighet till ny medicinsk bedömning, även inom annan region. Vårdgivaren ska också informera om möjligheten att välja vårdgivare i hela landet inom allmän och specialiserad öppenvård. Enligt det s.k. **patienttrörlighetsdirektivet** ska vårdgivaren också informera om patientens rättighet att inom hela EU/EES välja och få ersättning för sådan vård som motsvarar vad som skulle kunna erbjudas i Sverige. Praktisk information om detta, t.ex. hur och när ersättning betalas ut, finns hos [Försäkringskassan](#).

Enligt **vårdgarantin (2010:349)** har vårdgivaren en skyldighet att erbjuda patienter [kontakt samt åtgärder inom vissa tider](#). De [standardiserade vårdförlopp](#) som RCC har tagit fram och som regionerna har beslutat att följa anger kortare väntetider som dock inte är en del av vårdgarantin.

I hälso- och sjukvårdslagen anges också att hälso- och sjukvården har särskilda skyldigheter att beakta barn som anhöriga och ge dem information, råd och stöd (5 kap 7 §).

1.5. Evidensgradering

De viktigaste rekommendationerna i detta dokument har evidensgraderats. Detta gäller även i de fall där det vetenskapliga underlaget är svagt, men där det icke desto mindre är viktigt att komma med en rekommendation.

Ett flertal klassifikationer för evidensgradering används i dag för att utvärdera insatser i vården. Vi har i detta dokument valt att använda [SBU:s modifierade version av GRADE-systemet](#).

Styrkan i rekommendationerna graderas i detta system enligt följande:

- Starkt vetenskapligt underlag (++++)). Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.



- Måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++). Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- Begränsat vetenskapligt underlag (++). Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- Otillräckligt vetenskapligt underlag (+). Det vetenskapliga underlaget anges som otillräckligt när vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet, eller där studier av likartad kvalitet är motsägande.

Vissa rekommendationer måste dock göras utan tydligt vetenskapligt underlag då det saknas studier som direkt tar upp frågeställningen. Vi har då utgått från indirekta resultat i publicerade studier och från vår samlade erfarenhet.

KAPITEL 2

Mål med vårdprogrammet

Vårt mål är att vårdprogrammet ska bidra till en internationellt sett högklassig och nationellt likvärdig handläggning av patienter med myelom. Vidare syftar det till att införliva nya rutiner och behandlingar i vården av myelompatienter och därmed successivt förbättra behandlingsresultat, överlevnad och livskvalitet.

Det nationella myelomregistret ger möjlighet att utvärdera såväl behandlingsresultat som följsamhet till detta vårdprogram. Se även [kapitel 20](#). Kvalitetsindikatorer och målnivåer samt [kapitel 19](#). Kvalitetsregister.

KAPITEL 3

Bakgrund och orsaker

Myelom – eller multipelt myelom – är en malign tumörsjukdom i benmärgen orsakad av klonal proliferation av plasmaceller. Tumörcellerna producerar ett monoklonalt immunglobulin som kan detekteras i serum eller urin, s.k. M-komponent. Myelom karaktäriseras av infiltration av plasmaceller i benmärgen. Myelomcellerna producerar vissa cytokiner som orsakar nedbrytning av skelettet, med fokala lytiska förändringar och generaliserad osteopeni, vilket leder till skelettmärtnor som är den viktigaste sjukdomsmanifestationen och det vanligaste debutsymtomet. En följd av benmärgsinfiltrationen är suppression av normal hematopoes med framför allt anemi som följd. En annan konsekvens är hämning av den normala immunglobulinsyntesen, vilket nedsätter det humoral immunförsvaret och kan orsaka återkommande bakteriella infektioner. Toxiska effekter av lätta immunglobulinkedjor kan orsaka njursvikt.

Sjukdomen föregås sannolikt alltid av ett preneoplastiskt stadium med M-komponent utan tecken till myelom, s.k. MGUS (monoklonal gammopati av oklar signifikans). MGUS är betydligt vanligare än myelom med en prevalens på ca 3 % hos individer över 50 år. Beträffande andra riskfaktorer för sjukdomen hänvisas till [kapitel 4](#). Primär prevention och tidig diagnostik.

Myelom är efter lymfom den vanligaste hematologiska tumörsjukdomen med en incidens på ca 6/100 000 invånare och år, vilket innebär att ca 600 nya fall diagnostiseras i Sverige årligen. Sjukdomen utgör ca 1 % av alla tumörer och 15 % av hematologiska tumörer. Myelom är ovanligt före 40-årsåldern och incidensen ökar snabbt med stigande ålder med en medianålder vid diagnos på omkring 72 år.

Myelomsjukdomens naturalförlopp har ofta karaktären av en kronisk sjukdom. Sjukdomen är i dag inte möjlig att bota, men patienter kan leva många år med myelom, med olika typer av behandling i perioder. Behandlingen av myelom har kraftigt förbättrats under de senaste 15 åren, med tillkomst av flera nya läkemedel i behandlingsarsenalen. Detta har lett till att överlevnaden vid myelom har förbättrats: År 2016 levde ca 3680 patienter med diagnostiserad myelomsjukdom i Sverige, vilket motsvarar 37 % ökning av prevalensen jämfört med åtta år tidigare, år 2008. Prevalensen kan förväntas öka ytterligare de närmaste åren till följd av användningen av nya effektiva läkemedel.

KAPITEL 4

Primär prevention och tidig diagnostik

4.1. Livsstils- och riskfaktorer

Det finns ytterst få livsstilsfaktorer som har betydelse för insjuknande i myelom. I epidemiologiska studier har ökad risk för myelom rapporterats för metylenklorid [1] och övervikt [2] men riskökningen är liten och mekanismerna okända.

Den viktigaste enskilda riskfaktorn för utveckling av myelom är monoklonal gammopati av oklar signifikans (MGUS). Multipelt myelom startar nästan alltid ur MGUS, även om den allra största andelen av MGUS aldrig utvecklas till myelom. Ungefär 1 % av personer med MGUS utvecklar myelom eller någon annan besläktad sjukdom varje år [3].

4.2. Ärftlighet

Det finns en ökad risk för sjukdomen hos släktingar till patienter med myelom eller MGUS [4]. I sällsynta fall kan myelom ansamlas i vissa familjer. Ärftligheten svarar dock för endast ett litet antal nya myelomfall.

4.3. Alarmsymtom

Symtom som inger misstanke om myelom och kräver akut utredning är:

- spinal kompression
- allvarlig hyperkalcemi
- akut njursvikt.

Symtomen vid myelom är dock ofta smygande. Övriga symtom eller undersökningsfynd där patienten bör utredas för myelom är:

- skelettfrakturer utan känt trauma
- lytiska skelettförändringar på röntgen
- hög SR utan känd bakomliggande orsak
- skelettsmärta
- osteoporos hos män och yngre kvinnor
- hyperkalcemi
- njursvikt utan känd orsak
- hypogammaglobulinemi
- upprepade täta infektioner, fr.a. i luftvägarna.

Se [avsnitt 5.2](#). Diagnostik och fortsatt utredning för vilka primära prover som bör tas och kriterier som bör vara uppfyllda innan man remitterar till hematolog eller internmedicinare.

KAPITEL 5

Symtom, kliniska fynd och diagnostik

5.1. Symtom och kliniska fynd

Vanliga symtom vid myelom är skelettsmärter och trötthet. Skelettsmärterna beror på urkalkning av skelettet, med såväl generell urkalkning som fläckvisa destruktionser, samt cytokineffekter. Tröttheten kan bero på anemi, försämrad njurfunktion eller elektrolytrubbning.

I regel är dock sjukdomsprogressen långsam och myelomsjukdomen kan vara asymtomatisk (smoldering myeloma) i flera år innan symtom tillstöter. Myelom upptäcks inte sällan av en slump i samband med annan provtagning, t.ex. vid fynd av mycket hög sänka. Fjorton procent av myelompatienterna har asymtomatiskt myelom vid diagnos [5].

Följande symtom förekommer vid myelom:

- Skelettsmärter (ofta rygg eller bröstorg/revben) är det vanligaste symtomet, och kan bero på
 - kotkompressionsfrakturer, oftast lumbalt
 - patologiska revbensfrakturer
 - patologiska frakturer i långa rörben (mindre vanligt).
- Trötthet (pga. bl.a. anemi).
- Anemi.
- Feber och infektioner (pga. neutropeni eller hypogammaglobulinemi).
- Viktnedgång.
- Blödningsbenägenhet (pga. trombocytopeni eller hyperviskositet).
- Törst, intorkning, förvirring (pga. bl.a. hyperkalcemi).
- Neurologiska symtom:
 - rhizopati med sensoriska eller motoriska symtom
 - medullakompression med t.ex. parapares
 - polyneuropati med symmetrisk perifer sensibilitetsnedsättning i nedre extremiteterna.
- Oliguri/anuri (mindre vanligt).
- Extraskelettala plasmocytom.

5.2. Diagnostik och fortsatt utredning

Utredningen vid misstänkt myelom planeras individuellt utifrån klinisk bild, patientens ålder, allmäntillstånd, symtom och laboratoriefynd. Utredningen bör omfatta prover som anges nedan, följt av ytterligare undersökningar för att bekräfta diagnosen.

Rekommendationer om prover vid misstanke på myelom i primärvården

- Hb, LPK, TPK
- Elektrolytstatus inklusive P-albumin, P-kalcium (eller joniserat kalcium) och P-kreatinin
- Fraktionerade proteiner i serum och urin (t ex S-elfores och U-elfores). Fria lätta kedjor i serum (S-FLC) kan ersätta fraktionerade proteiner i urinen.

Välgrundad misstanke om myelom definieras som enskilda provsvar eller som en kombination av symptom och provsvar. För definition och handläggning, se [det standardiserade vårdförloppet](#).

Rekommendationer om specialistutredning vid välgrundad misstanke om myelom

- Blodstatus, B-celler (differentialräkning)
- Elektrolytstatus inklusive P-albumin, P-kalcium (eller joniserat kalcium) och P-kreatinin
- Leverstatus, LD, CRP
- Fraktionerade proteiner i serum (t ex S-elfores)
- Fraktionerade proteiner i urin (t ex U-elektrofores), dygnsmängd urin.
- S-FLC
- S-beta-2-mikroglobulin
- Benmärgsprov
- DT helkroppsskelett eller skelettröntgen

Rekommendationer om kompletterande specialistutredning vid konstaterat myelom

- Nytt benmärgsprov för FISH (se kapitel 6 Kategorisering av tumören)
- Benmärg och perifert blod till biobank
- MR kotpelare om utredningen i övrigt påvisat asymtomatiskt myelom (se kap.6.1.1)

5.2.1. S-beta-2-mikroglobulin

S-beta-2-mikroglobulin är en stark prognostisk markör vid nydiagnostiserat myelom och nödvändig för stadiindelning enligt ISS.

5.2.2. Fraktionerade proteiner i serum och urin

Serumanalysen bör omfatta agaros- eller kapillärelektrofores för detektion av M-komponent, immunfixation för fastställande av M-komponentklass och typ av lätt kedja samt lämplig metod för kvantifiering av M-komponent. Urinanalys med samma metodik ska omfatta detektion av M-komponent, immunfixation för klassning av lätt och i förekommande fall även tung kedja. Vid säkerställd myelomdiagnos rekommenderas analys av dygnsmängd urin för utgångsvärde inför utvärdering av planerad behandling.

Kvantifiering av M-komponent kan göras genom densitometri av den monoklonala toppen vid elektrofores eller genom immunkemisk mätning av serumnivån av immunglobulin av samma isotyp som M-komponenten med korrigerig för bakgrund av polyklont IgG vid M-komponent av IgG-typ. Pga. variation mellan olika analysmetoder bör prover för uppföljning analyseras på samma laboratorium.



5.2.3. Fria lätta kedjor i serum (S-FLC)

Kvoten av fria lätta kedjor (FLC) i serum eller plasma är patologisk hos patienter med Bence Jones proteinuri. Provet kan därför användas som komplement till urinelektrofores.

S-FLC har sitt största värde vid oligosekretoriskt myelom där det kan användas för utvärdering av behandling. (Med oligosekretoriskt myelom avses fall där M-komponenten är så liten, t.ex. M-komponent i serum < 10 g/l, att den inte kan användas för utvärdering.) Vid Bence Jones myelom rekommenderas responsutvärdering med urinelektrofores på dygnsmängden urin.

5.2.4. Benmärgsundersökning

Benmärgsprov kan tas genom aspiration för utstryk eller biopsi med imprint. Snittpreparat på aspirerad benmärg ("märgkula") används som alternativ till biopsi. Om aspiration används som förstahandsmetod bör komplettering med biopsi göras vid otillräckligt utbyte. Vid låg andel plasmaceller kan kompletterande immunfärgning av biopsi/aspirat eller flödescytometri av aspirat vara av värde för påvisande av monoklonalitet.

I de fall diagnosen grundas på benmärgsutstryk behöver klonalitet oftast inte fastställas med immunologisk metodik utan det räcker med hög andel plasmaceller, t.ex. > 10 %, eller omogen cytologisk bild som styrker malignitetsmisstanken.

Vid benmärgsundersökning av patienter med M-komponent bör punktionstillfället utnyttjas för provtagning [till biobank](#). Vid säkerställt eller stark misstanke om myelom bör även prov sändas till cytogenetisk undersökning (FISH).

5.2.5. Bilddiagnostik

DT skelett är standard vid myelomutredning. DT har högre sensitivitet för skelettdestruktioner än skelettröntgen och kan även visualisera extraskelletal plasmocytomväxt. Dessutom är DT betydligt enklare att genomföra för patienten. Om "slätröntgen" av skelettet används omfattar minimiutredning vid säkerställt myelom röntgen av skallsida, hals-, bröst- och ländrygg i 2 projektioner samt anteroposterior bild av bäcken, thoraxskelett, överarmar och lårben.

MR kan påvisa myelominfiltration i benmärg men har lägre sensitivitet än DT för att påvisa skelettdestruktioner. MR är förstahandsundersökning vid misstanke om ryggmärgskompression och kan även användas vid initial utredning av solitärt skelettplasmocytom. Utredningen bör kompletteras med MR kotpelare om man inte påvisat några kriterier för symtomatiskt, behandlingskrävande myelom (se [avsnitt 6.1.1](#) i Kategorisering av tumören).

Skelettscintigrafi har låg sensitivitet för osteolytiska skelettförändringar och har ingen plats i myelomdiagnostiken.

FDG-PET-CT har hög sensitivitet men det kliniska värdet är inte tillräckligt utvärderat.

5.2.5.1. Tekniska aspekter på MR avseende IMWG-kriterier för symtomatiskt myelom

Se [kapitel 6 Kategorisering av tumören](#). Undersökningsteknik: Sag bilder över hela kotpelaren inkl sakrum med skivtjocklek < 5 mm omfattande TSE (turbo spin echo = fast spin echo) T1, T2 och STIR, utan intravenös kontrast.

Fokal lesion definieras som tydlig fokal benmärgslesion med låg signal på T1 och hög signal på STIR > 5mm. Lesion i benmärgen uppenbart sekundär till degenerativ sjukdom exkluderas. Om svårtolkad undersökning rekommenderas granskning av undersökning på specialklinik och/eller förloppskontroll om 3–6 månader.

5.2.5.2. Tekniska aspekter på DT myelomskelett

DT myelomskelett (lågdosprotokoll)" omfattar tunna snitt med "skelett-algoritm" från skallens vertex ner nedom knä. Sedan rekonstrueras de tunna snitten till 5/5 (5 mm tjocklek med 5 mm avstånd). Separata rekonstruktioner 5/5 med skalle/halsrygg för sig och thorax, buk, överarmar och lårben för sig. Coronara och sagittala rekonstruktioner 5/2,5 mm av skalle och halsrygg för sig, thorax och buk för sig, överarmar och lårben för sig. Dessutom rekonstrueras de axiala bilderna 5/5 med "standard-algoritm" för att kunna bedöma bukorganen.

KAPITEL 6

Kategorisering av tumören

6.1. Diagnoskriterier

6.1.1. Behandlingskrävande/symtomatiskt myelom

M-komponent av IgG- eller IgA-typ i serum ≥ 30 g/l eller monoklonala lätta kedjor i urin $\geq 0,5$ g/dygn och/eller klonala plasmaceller i benmärgen ≥ 10 %.

Ovanstående OCH en eller flera av följande myelomtypiska faktorer:

- ROTI (related organ or tissue impairment) orsakade av myelom:
 - hyperkalcemi
 - njursvikt
 - anemi
 - skelettförändringar – en eller flera osteolytiska lesioner (≥ 5 mm) på slätröntgen eller datortomografi.

International Myeloma Working Group (IMWG) har föreslagit att följande s.k. myelomdefinierande events ska ingå i kriterierna grundat på att de definierar en grupp med hög risk för snabb progression till behandlingskrävande sjukdom enligt de ovan nämnda kriterierna [6].

- Myelomtypiska fynd:
 - klonala plasmaceller ≥ 60 % [7, 8]
 - kvot av involverad lätt kedja/icke-involverad lätt kedja (FLC) i serum ≥ 100 (involverad lätt kedja måste vara ≥ 100 mg/l) [9].
 - ≥ 2 fokala lesioner på helkroppsmRT [10, 11]. (Se även 5.2.4.5.1 för teknisk beskrivning och definition av fokala lesion)

Vi rekommenderar att dessa IMWG-kriterier tillämpas – utöver ROTI – för definition av symtomatiskt (behandlingskrävande) myelom. Vid typisk klinisk bild i form av ROTI som ej bedöms ha annan förklaring kan diagnosen ställas vid förekomst av klonala plasmaceller i benmärgen även om de ej uppnår 10 % i benmärgen.

I de riktlinjer som utformats av IMWG har man angivit gränsvärden för hyperkalcemi vid serumkalcium 2,75 mmol/l, njurfunktionsnedsättning vid kreatininclearance < 40 ml/min eller S-kreatinin > 177 μ mol/l, och anemi vid Hb 100 g/l eller Hb-minskning till mer än 20 g/l under patientens normala gräns. Dessa gränser ska dock inte uppfattas som absoluta. Avgörande är att organpåverkan bedöms vara sekundär till myelom och samtidigt så uttalad att behandling är motiverad.

Enbart osteoporos och kotkompressioner utan lytiska destrukturer är inte tillräckligt för myelomdiagnos. Datortomografi (DT) eller magnetresonanstomografi (MRT) bör göras hos yngre personer med M-komponent och osteoporos med kotkompressioner.

6.1.1.1. Icke-behandlingskrävande/asymtomatiskt myelom (smoldering myelom)

- M-komponent i serum ≥ 30 g/l eller monoklonala lätta kedjor i urin $\geq 0,5$ g/dygn och/eller klonala plasmaceller i benmärgen 10–60 %.
- Ingen myelomrelaterad organpåverkan (ROTI) eller amyloidos.
- Inga s.k. myelom definierande events – se 6.1.1.

6.1.2. MGUS (monoklonal gammopati av oklar signifikans)

- M-komponent i serum < 30 g/l och klonala plasmaceller < 10 % i benmärgsprov.
- Ingen myelomrelaterad organpåverkan (ROTI) eller amyloidos.

6.1.3. Solitärt plasmocytom

- Biopsiverifierad enstaka skelettdestruktion eller extraskelletal tumör orsakad av monoklonala plasmaceller.
- Normal benmärg.
- Normal skelettröntgen förutom den primära solitära förändringen och DT eller MRT rygg utan ytterligare förändringar.
- Ingen myelomrelaterad organpåverkan i övrigt.

Kan ha benmärgsengagemang med plasmaceller < 10 % och en liten M-komponent < 30 g/l.

6.1.4. Plasmacellsleukemi

- Plasmaceller > 20 % av leukocyter i perifert blod och/eller plasmaceller i perifert blod $> 2 \times 10^9/l$.

6.2. Prognosfaktorer för behandlingskrävande myelom**6.2.1. Patientrelaterat**

Ålder, ko-morbiditet (CCI Charlson comorbidity index), nedsatt njurfunktion, allmäntillstånd, tolerabilitet för myelombehandling.

6.2.2. Stadium

International staging system ISS: [\[12\]](#).

ISS stadium	Kriterier
I	S-beta2-mikroglobulin $< 3,5$ mg/l och S-albumin ≥ 35 g/l
II	Varken I eller III
III	S-beta2-mikroglobulin $\geq 5,5$ mg/l

ISS kombinerar beta2m som återspeglar tumörbörda och njurfunktion samt albuminnivån som är relaterad till patientens allmäntillstånd.

Även med nyare läkemedel (talidomid, bortezomib, lenalidomid) har ISS prognostisk relevans med en femårsöverlevnad på 66 %, 45 % och 18 % för ISS-stadium I, II och III [13].

Reviderat ISS (R-ISS) [14]:

R-ISS är en utvidgning av ISS där FISH avvikelser och laktatdehydrogenas (LD) har introducerats. R-ISS beräknas i 4 steg, se nedan. Femårsöverlevnad för nydiagnosticerade patienter är enl Palumbo et al. är 82 %, 62% och 24 % för R-ISS I, II och III. Vi rekommenderar att R-ISS används.

Steg 2

Risk	Kriterier
Standardrisk	Inga högrisk kromosomala avvikelser
Högrisk	Förekomst av del(17p), och/eller t(4;14) och/eller t(14;16)

Steg 3

Risk	Kriterier
Normalt	Normalt serum LD
Förhöjt	Förhöjt serum LD (dvs över laboratoriets övre referensvärde)

Steg 4

R-ISS stadium	Kriterier
I	ISS stadium I och standardrisk kromosomala avvikelser och normalt LD.
II	Varken R-ISS I eller III
III	ISS stadium III och antingen högrisk kromosomala avvikelser eller förhöjt LD.

6.2.3. Cytogenetiska förändringar

Flera cytogenetiska avvikelser vid diagnos försämrar prognosen. De viktigaste är t(4;14) och del17p som i alla studier har varit associerade med sämre prognos. Även t(14;16) och dup1q21 har i de flesta studier varit associerade med kortare överlevnad. Den prognostiska betydelsen av cytogenetiska förändringar är relaterad till de som ses vid diagnos. Betydelsen av förändringar i senare sjukdomsskeden är inte kända, vid återfall med få kvarvarande behandlingsalternativ kan det dock vara av intresse att analysera t(11;14) då denna förändring prognosticerar för behandlingssvar med venetoclax [15].

Vi rekommenderar FISH (på CD138-selektade celler) för t(4;14), t(14;16), del17p och dup1q21 som en lägsta standard i klinisk rutin och att analys av t(11;14) finns tillgängligt vid återfall. Bäst prognostisk information får man med en kombination av ISS och cytogenetiska avvikelser, som R-ISS [16].

6.2.4. Andra prognosmarkörer

Förhöjt laktatdehydrogenas (LD) är förenat med sämre prognos [17] och ingår i R-ISS.

KAPITEL 7

MGUS

7.1. Diagnoskriterier

Diagnoskriterier för MGUS finns i avsnitt 6.1.2 MGUS (monoklonal gammopati av oklar signifikans).

7.2. Utredning av nyupptäckt M-komponent

M-komponenter är vanligt förekommande med en prevalens på ca 3 % hos personer över 50 år. I de flesta fall av nyupptäckt M-komponent föreligger en s.k. MGUS (monoklonal gammopati av oklar signifikans), som är ett preneoplastiskt tillstånd med viss benägenhet att övergå i myelom eller andra lymfoproliferativa sjukdomar [18].

Hos personer där en M-komponent upptäcks ska fyndet alltid bedömas mot bakgrund av patientens samlade kliniska bild. Möjligheten av en malign plasmacellssjukdom eller annan lymfoproliferativ sjukdom (myelom, plasmocytom, makroglobulinemi, amyloidosis, light chain disease, POEMS eller lymfom) ska övervägas.

Samtidigt som förekomsten av (små) M-komponenter oftast inte är förenade med eller kommer att leda till utveckling av malign sjukdom, så kan allvarlig malign sjukdom även förekomma hos personer med mycket små M-komponenter. Vilken utredning som ska göras i det enskilda fallet får därför avgöras individuellt. De flesta M-komponenter upptäcks inom primärvården eller av andra icke hematologiskt utbildade läkare och i många fall kan nödvändig utredning och bedömning ske på denna nivå; i andra fall bör patienten remitteras till en hematolog eller internmedicinare.

Rekommendationer

Anamnes och status bör fokusera på fynd som kan stödja närvaro eller frånvaro av malign plasmacellssjukdom/lymfatisk sjukdom: skelettsmärter, lymfkörtelförstoring, anemi, njurpåverkan, hyperkalcemi etc. (++++)

Viss utvidgad laboratorieundersökning ska göras (blodstatus, S-kreatinin, S-kalcium och bestämning av fria lätta kedjor i serum (S-FLC). Vid abnorm FLC-kvot bör även urinelektrofores med kvantifiering av lätta kedjor göras. (++++)

Vid abnorm FLC-kvot och involverad fri lätt kedja > 100 mg/l rekommenderas bestämning av NTproBNP med avseende på eventuell AL-amyloidosis. (++)

Följande patienter bör remitteras till hematolog eller internmedicinare för fortsatt utredning,

- om symtom, undersökningsfynd eller laboratorieanalyser talar för malign plasmacellssjukdom, amyloidosis eller annan M-komponentrelaterad sjukdom
- om signifikant Bence Jones proteinuri föreligger (> 500 mg/l)
- om M-komponenten är av typ IgD eller IgE, oavsett koncentration
- om M-komponenten är av typ IgG och ≥ 15 g/l
- om M-komponenten är av typ IgA eller IgM och ≥ 10 g/l
- om FLC-ratio är < 0,26 eller > 1,65.

Personer som inte uppfyller något av ovanstående kriterier behöver inte utredas ytterligare, men bör följas upp enligt nedan av läkare, t ex allmänläkare, vid behov i samråd med hematolog eller internmedicinare. (++)

7.3. Uppföljning av personer med MGUS

Personer med diagnostiserad MGUS löper en ökad risk att utveckla malign plasmacellssjukdom/lymfatisk sjukdom – vanligen myelom vid M-komponent av isotyp IgG eller IgA och lymfom vid M-komponent av isotyp IgM. Den absoluta risken för att utveckla myelom efter 20 år varierar mellan 2 % och 27 % beroende på riskfaktorer [10]. Risken kan generellt anges till 1 % per år och förefaller vara konstant under individens fortsatta levnad. Annorlunda uttryckt: risken är liten att en 80-åring ska ”hinna” utveckla myelom, men däremot betydande hos en 40-åring.

7.4. Riskfaktorer för malign transformation

Personer med M-komponent i hög koncentration löper större risk än om M-komponenten är liten (risk för malign progression är 14 % vid nivån 5 g/l och 49 % vid nivån 25 g/l) [19, 20].

Patienter med patologisk FLC-kvot löper större risk för progression oberoende av typ och koncentration av M-komponenten [19, 20].

Patienter med hög andel (≥ 95 %) abnormala plasmaceller i benmärgen eller aneuploidi vid undersökning av benmärgen med flödescytometri har ökad risk att utveckla myelom [21].

Genom att kombinera M-komponentens koncentration, isotyp och förekomsten eller frånvaron av patologisk FLC-kvot kan man bedöma risken. Ju fler av dessa riskfaktorer som finns desto större är risken för transformation.

Rekommendationer

Patienten bör informeras om att MGUS diagnostiserats, att tillståndet är godartat men förenat med en viss, men sannolikt mycket låg, risk för utveckling till tumörsjukdom och att fortsatt kontroll rekommenderas. (++++)

Patienten själv är sannolikt den som har bäst förutsättningar att notera en eventuell utveckling i malign riktning. Han eller hon bör därför uppmanas att kontakta sin läkare vid onormal trötthet, avmagring, skelettsmärter eller om andra oväntade symtom tillkommer. (++++)

Uppföljningsrutinerna bör individualiseras med hänsyn tagen till patientens ålder och förväntad återstående livslängd, eventuella övriga sjukdomar, M-komponentens koncentration och typ samt FLC-kvot. (++++)

Hos personer med M-komponent av typ IgG och koncentration < 15 g/l samt normal FLC-kvot är risken för transformation så låg att uppföljning är av tveksamt värde. Den kan helt avvaras vid förväntad reducerad livslängd p.g.a. hög ålder eller komorbiditet men kan övervägas hos yngre. (++) Dessa kan i så fall följas inom primärvården med kontroll 1 gång årligen.

Hos personer med M-komponent av typ IgG och koncentration ≥ 15 g/l, typ IgA eller IgM med koncentration ≥ 10 g/l, typ IgD eller IgE oavsett koncentration, eller abnorm FLC-kvot bör utredningen kompletteras med benmärgsundersökning och skelettröntgen (alt. lågdos helkropps-DT) eller lymfomutredning vid isotyp IgM. Detta ska också göras om symtom, undersökningsfynd eller andra laboratorieanalyser inger misstanke om malign plasmacellssjukdom, amyloidos eller annan M-komponentrelaterad sjukdom. (++++). Dessa personer bör följas upp av läkare med nya prover efter 3 och 6 månader och därefter 1 gång per år. Dessa kontroller kan skötas av allmänläkare och behöver inte ske hos specialist. Personer med flera av de nämnda riskfaktorerna bör bli föremål för tätare kontroller. MRT kan övervägas vid starkare misstanke om myelom och negativ skelettundersökning. (+++)

Om benmärgsundersökning görs kan fynd vid flödescytometri (se ovan) bidra till riskstratifiering, men rekommenderas för närvarande inte som rutin p.g.a. begränsad tillgänglighet och standardisering.

Vid uppföljningskontroller bör man kontrollera proteinelektrofores av serum (och i relevanta fall urin), S-kreatinin och S-kalcium, Hb, vita blodkroppar och trombocyter. (++++) Personer med MGUS av typ IgA eller IgM löper större risk att utveckla malign sjukdom än patienter med M-komponenter typ IgG [19].

KAPITEL 8

Multidisciplinär konferens

Slutgiltig diagnos av myelom, inklusive korrekt subklassificering och riskstratifiering kräver väl utvecklade lokala och regionala rutiner för samarbetet mellan kliniska hematologer och involverade diagnostiska specialiteter (framför allt hematopatologi, klinisk kemi, radiologi och klinisk genetik). Det kan vara fördelaktigt med gemensamma lokala eller regionala ronder med radiolog (röntgenrond) och patolog.

KAPITEL 9

Rehabilitering, psykosocialt omhändertagande, omvårdnad

Cancerrehabilitering är aktuell för patienter med myelom från diagnos, under behandling, efter behandling samt under palliativ vård i livets slutskede.

Nordisk Cancerunion (NCU) har tagit fram följande definition av cancerrehabilitering: ”Cancerrehabilitering syftar till att förebygga och reducera de fysiska, psykiska, sociala och existentiella följderna av cancersjukdomen och dess behandling. Rehabiliteringsinsatserna ska ge patient och närstående stöd och förutsättningar att leva ett så bra liv som möjligt” [22].

I detta vårdprogram beskrivs de specifika rehabiliteringsinsatserna för myelom. I övrigt hänvisas till [det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#).

9.1. Rehabilitering

9.1.1. Min vårdplan

Rekommendation

Alla cancerpatienter ska få en skriftlig individuell vårdplan där rehabiliteringsåtgärder bör ingå.

En individuell skriftlig vårdplan, kallad Min vårdplan, ska tas fram för varje patient med cancer. Det framgår i den nationella cancerstrategin för framtiden (SOU 2009:11) [23] och i de patientcentrerade kriterierna som ska utmärka ett regionalt cancercentrum (Socialdepartementet: 2011). Läs mer på:

<http://www.cancercentrum.se/samverkan/patient-ochnarstaende/min-varoplan/>

9.1.2. Fysisk aktivitet

Myelomsjukdomen medför ofta rörelsehinder och smärtor p.g.a. skelettskador, samt nedsatt allmäntillstånd till följd av både sjukdomskomplikationer och behandlingen.

Illamående, infektioner och uttalad trötthet (fatigue) kan bidra till nedsatt livskvalitet (QoL).

Fysisk aktivitet är viktig för att förbättra livskvaliteten, och kan ha positiva effekter vad gäller både minskad fatigue, psykisk hälsa och minskat illamående. Fysisk aktivitet är också viktig för att minska risken för inaktivitetsrelaterade komplikationer såsom förlust av muskelmassa.

Patienter där sjukdomen påverkar rörelseapparaten bör tidigt efter diagnos bedömas av en fysioterapeut. En av fysioterapeutens viktigaste uppgifter är att motivera patienten till fysisk aktivitet, där målen främst är att minska risken för inaktivitetskomplikationer, minska reduktionen av muskelstyrka och behålla rörligheten.

9.1.3. Sexualitet

Läkemedel mot cancer påverkar cellnybildningen och kan ge sköra slemhinnor och torrhet vilket i sin tur kan leda till samlagssmärta. Sexuell hälsa är så mycket mer än ett aktivt sexliv framförallt närhet som är ett av våra grundläggande behov och i samband med cancer är det vanligt att behovet till närhet ökar. Informationen bör lämnas till både patienten och eventuell partner.

Kvinnor som inte har kommit i menopaus slutar inte sällan att menstruera och kommer in i klimakteriet, vilket ofta innebär besvär i form av värmevallningar och svettningar. Även illamående, trötthet och eventuellt håravfall kan påverka sexualiteten.

Rekommendationer

Det är viktigt att tidigt i sjukdomsförloppet samtala om sexualitet och därigenom minska risken för kommande bekymmer; vårdteamet bör utarbeta rutiner för detta.

För mer information om hur behandlingen påverkar sexualiteten, och rekommendationer för hur vårdteamet bör hantera detta, se [nationellt vårdprogram för rehabilitering](#) Se även foldern ”Sex och samlevnad vid blodsjukdom” (beställs från www.sesaminfo.se) eller Cancerfondens skrift ”Sex och cancer”, (www.cancerfonden.se/om-cancer/sex-och-cancer).

9.1.4. Fertilitet

Behandling av myelom innebär i olika utsträckning en risk för långvarig eller permanent påverkan av fertiliteten. Störst risk innebär alkylerande cytostatika (t.ex. melfalan, cyklofosfamid). Detta är inte aktuellt för huvuddelen av myelompatienterna p.g.a. sjukdomens åldersprofil. Dock är detta viktigt för yngre patienter i fertil ålder. Flera läkemedel som används vid myelombehandling kan vara fosterskadande.

9.1.4.1. Kvinnor

Under behandling för myelom inträder i de flesta fall amenorré. Risken för att amenorrén inte är övergående ökar kraftigt med stigande ålder (> 30 år). Efter högdosbehandling är risken hög för bestående infertilitet.

Med ovanstående i åtanke ska kvinnor i fertil ålder informeras om risken för infertilitet och erbjudas kontakt med specialiserad fertilitetsenhet för information om och ställningstagande till fertilitetsbevarande åtgärder. Dessa åtgärder kan omfatta skydd med GnRH-agonist och/eller infrysning av skördade aktiverade ägg eller infrysning av ovarieävnad, hela eller delar av ovariet. Aktivering av ägg inför skörd inbegriper oftast minst 1–2 veckors hormonbehandling varför detta måste vägas mot risken att under denna period inte behandla grundsjukdomen.

9.1.4.2. Män

All behandling för myelom innebär risk för bestående infertilitet för män. Risken ökar efter högdosbehandling. Därför ska män informeras om denna risk samt erbjudas kontakt med en specialiserad fertilitetsenhet för ställningstagande till infrysning av spermier.

9.2. Psykosocialt omhändertagande

Vid ett cancerbesked är ofta de psykologiska och sociala konsekvenserna lika stora som de fysiska för patienten och de närstående. Svår sjukdom kan få förödande sociala och ekonomiska

konsekvenser, både för patienten och för närstående. Behovet av information om samhälleliga rättigheter föreligger hos många, både patienter och närstående. Hos en del är behovet av psykosocialt stöd aktuellt under hela sjukdomsförloppet. Vilken typ av psykosocialt stöd som behöver ges ska värderas och bedömas individuellt av det behandlande teamet. Läkare och sjuksköterska ska kunna ge basalt psykosocialt stöd. Insatser utöver detta ges av kurator. Varje avdelning eller mottagning som vårdar patienter med cancer ska ha en kurator i teamet. Alla patienter ska få skriftlig information om hur de kan kontakta kuratorn. Att stödja närstående innebär att indirekt stödja patienten. Ansvaret delas av alla i vårdteamet.

9.2.1. Kontaktsjuksköterska

Rekommendation

Samtliga patienter med myelom, oavsett behandlingsbehov ska erbjudas en namngiven kontaktsjuksköterska [23].

Den nationella cancerstrategin styrker att varje patient ska erbjudas en kontaktperson på den cancervårdande kliniken. Syftet är att förbättra informationen och kommunikationen mellan patienten och vårdenheten och att stärka patientens möjligheter till delaktighet i vården (SOU 2009:11) [23]. Sedan 2010 finns en lagstadgad rätt till fast vårdkontakt (hälso- och sjukvårdslagen 1982:763) [24]. Att patienten har erbjudits en namngiven kontaktsjuksköterska ska dokumenteras i patientens journal och om möjligt registreras i kvalitetsregister.

<http://www.cancercentrum.se/samverkan/patient-ochnarstaende/kontaktsjukskoterska/>

9.2.2. Kontaktteam

Alla patienter med myelom bör ha tillgång till ett kontaktteam bestående av läkare, sjuksköterska, arbetsterapeut, kurator, dietist och fysioterapeut. Patienterna ska veta att teamet finns och hur de kan kontakta teamet. Teamets uppgift är att vara ett kontinuerligt stöd för patienten och de närstående under hela sjukdomstiden, samt att förbättra och utveckla vården.

De som ingår i teamet har olika roller:

- Läkare har huvudansvar för medicinsk information, behandling och uppföljning.
- Kontaktsjuksköterska bistår med råd och hjälp vid medicinska frågor, informerar om sjukdomen, kan vara samtalspartner och hjälper till med praktiska kontakter, t.ex. med andra vårdgivare. Patienterna ska från diagnos och därefter kontinuerligt få muntlig och skriftlig information om vem som är deras kontaktsjuksköterska, samt hur de kan nå läkare och kurator. Detta bör dokumenteras i journalen.
- Kurator erbjuder stödsamtal, krissamtal och bearbetande samtal, ger information om och samordnar samhälleliga insatser och myndighetskontakter.
- Dietist ger tillsammans med sjuksköterska eller undersköterska råd om nutrition under sjukdomsperioden, vad man kan och inte kan äta, vilka näringstillskott man bör ta o.s.v. De ger också råd om parenteral nutrition, t.ex. i samband med högdosbehandling. Förskrivning av kosttillskott på livsmedelsanvisning bör göras av dietist.
- Fysioterapeut och arbetsterapeut ökar förutsättningarna för en optimal och individuellt anpassad aktivitetsnivå.

9.2.3. Information om diagnos

Vid konstaterad myelomdiagnos ska läkaren ge patienten information om sjukdomen, förväntat sjukdomsförlopp, behandlingsmöjligheter, komplikationer samt tidsperspektiv för behandlingen.

Några viktiga punkter för informationssamtalet(en) är:

- Informera patienten och de närstående samtidigt, om möjligt.
- Komplettera med skriftlig information.
- Patienten bör få träffa sin kontaktsköterska i direkt anslutning till diagnossamtalet, antingen genom att sköterskan närvarar vid samtalet eller att sköterskan träffar patienten direkt efteråt. Ge patienten kontaktuppgifter för såväl patientansvarig läkare (PAL) som kontaktsjuksköterska.
- För patienter i förvärvsarbete, diskutera gärna ungefärlig total sjukskrivningstid vid något av de första patientsamtalen ("Hur länge blir jag borta från jobbet?"). Uppmuntra patienten till att om omständigheterna så tillåter hålla kontakt med arbetsplatsen och arbetskolllegor.
- Informationens mängd och laddning kan vara övermäktig för patienten. Upprepa därför gärna informationen vid senare tillfällen.
- Informera även om psykologiska bieffekter, emotionella reaktioner och stresshantering.
- Informera gärna om Blodcancerförbundet och dess lokalförening.

Kontinuitet i den fortsatta läkar- och sjuksköterskekontakten är viktig. Det är viktigt att identifiera patienter med särskilt hög risk att drabbas av social isolering och psykosociala problem (ensamstående, begränsat socialt kontaktnät, ensam vårdnadshavare för minderåriga barn, tidigare drabbad t.ex. av förlust, allvarlig sjukdom i familjen eller arbetslöshet).

9.2.4. Information om behandlingsbiverkningar

Information om biverkningar och hur de kan hanteras bör ges muntligen och skriftligen innan behandlingsstart. Biverkningar bör efterfrågas regelbundet under pågående behandling. Även närstående bör få denna information.

Bland biverkningar bör följande omnämnas:

- alopeci – håravfall
- orkeslöshet/fatigue
- benmärgspåverkan och låga blodvärden
- neuropati
- illamående
- psykiska biverkningar, sömnsvårigheter
- påverkan på aptit och vikt.
- påverkan på fertilitet i förekommande fall (yngre patienter).



9.2.5. Barn som närstående

Minderåriga barn och ungdomar som är närstående till patienter med allvarlig sjukdom har rätt till och ska erbjudas stöd och information från sjukvården. Det är därför viktigt att tidigt ta reda på om patienten har mindre barn som närstående. Barns delaktighet och kunskap under sjukdomstiden är viktig, och sjukvården ska erbjuda och ordna informationssamtal och besök på till exempel berörd vårdavdelning eller mottagning. Patienten och eventuell ytterligare vårdnadshavare bör erbjudas kontakt med kurator för råd och stöd. Barn har rätt till information och bemötande som är anpassad efter deras ålder och ofta är föräldrarna de som bäst kan tala med sitt barn om sjukdomen. Se även Socialstyrelsens [Barn som anhöriga](#).

9.2.6. Existentiella frågor

Att få en cancerdiagnos väcker för de allra flesta många existentiella frågor. Det är viktigt att det finns utrymme att prata om dessa frågor. Tidigt i vårdförloppet ska delar av denna dialog dokumenteras i omvårdnadsjournalen, så att det i ett senare skede är enkelt att se ev. önskemål från patienten. Förutom teamet kan patienten också kontakta sjukhuskyrkan eller företrädare för andra samfund. Sjukhuskyrkan bistår vid behov med att etablera kontakt med företrädare för andra samfund och religioner än Svenska kyrkan. Utanför sjukhuset kan patienten få stöd inom samfund och ideella organisationer.

9.3. Omvårdnad

9.3.1. Smärtor och smärtbehandling

Ett av de vanligaste problemen vid myelom är skelettsmärter. Smärtan kan vara en akut och hastig smärta eller en smygande smärta. Engagemang av ländryggen kan förutom smärtor ge nedsatt muskelkraft eller svårigheter att kasta vatten eller känselrubbningar, vilket i de flesta fall beror på kompression av nerver, nervrötter eller ryggmärg.

För att mäta patientens upplevelse av smärta, bör en individuell smärtanalys göras. Vid smärtanalysen kan man använda hjälpmedel (smärtskattningsinstrument), till exempel visuella analogskalan (VAS). Smärtskalan används för att skatta patientens upplevda smärta.

Sjuksköterskan ska göra en smärtanalys och då ta hänsyn till:

- När: När kom/kommer smärtan, är smärtan rörelserelaterad?
- Var: Var sitter smärtan, är den på flera ställen, ”förflyttar” den sig?
- Hur: Hur upplever patienten smärtan? Är den molande, stickande, brinnande, har patienten smärta hela tiden?

Smärtanalysen kan behöva göras om flera gånger under patientens sjukdomsförlopp.

Inaktivitet kan bidra till andra typer av smärtor, t.ex. i leder och muskler. Omvårdnadsåtgärder: ett bekvämt sängläge, hjälp med personlig hygien, ge smärtlindring, hjälpmedel till patienten t.ex. griptång, uppdatera smärtanalysen. Andra icke-farmakologiska behandlingsmetoder är fysisk aktivitet, TENS, akupunktur och massage.

9.3.1.1. Farmakologisk smärtbehandling

Läkemedel används ofta för att behandla smärta hos patienter med cancer. Valet av läkemedel grundar sig på en avvägning mellan potentialen för effekt och risken för biverkningar. Behandlingen är alltid individuell. Om patienten är väl informerad kan en betydande grad av egenvård tillämpas.

Varje cancervårdande enhet bör ha rutiner för att dokumentera de smärtstillande läkemedlens effekter och bieffekter. Kontaktsjuksköterskan har en naturlig roll som samordnare mellan patient, närstående och övrig sjukvårdspersonal. Läkaren har alltid ansvaret för behandlingen.

Läkemedelsverket har publicerat en rad dokument med behandlingsrekommendationer som tagits fram av landets ledande experter inom fältet. Dessa finns på läkemedelsverkets webbplats.

[Farmakologisk behandling av neuropatisk smärta - ny rekommendation - Läkemedelsverket – 2007-11-27](#)

[Behandlingsrekommendationer för smärtlindring i livets slutskede - Läkemedelsverket – 2010-12-08](#)

I [Läkemedelsboken](#) finns vetenskapligt förankrade kliniska råd.

9.3.2. Allmänna infektionsförebyggande åtgärder

Patienter som behandlas för myelom löper en ökad risk att drabbas av infektioner.

Den viktigaste åtgärden för att förebygga smittspridning i vårdarbetet är basala hygienrutiner, i synnerhet en mycket god handhygien. Detta måste därför tillämpas av alla som deltar i patientnära vårdarbete, se Vårdhandboken [25] och lokala föreskrifter.

Andra viktiga åtgärder är munvård fr.a. i den tidiga fasen efter högdosbehandling samt rutiner vid skötsel av central venkateter (CVK) och subkutan venport (SVP) för patienter som har sådan.

Vid ineliggande vård ”skyddsisoleras” vanligen patienter med behandlingsinducerad neutropeni, vilket oftast gäller den neutropena fasen efter högdosbehandling. Det innebär att patienten vårdas i enkelrum med förrum eller ventilerad sluss och med särskilt noggranna hygienrutiner. Vården av sådan skyddsisolering har inte klart visats, men vårdformen underlättar tillämpningen av basala hygienrutiner samt minskar patientens exposition för mikrobiologiska agens i sjukhusmiljön – inte minst infekterade medpatienter. Så få personer som möjligt bör delta i vården av patienten. Besökare (närstående) bör vara få och inte ha någon smittsam infektion med t.ex. hosta och snuva.

Personal som sköter myelompatienter, samt patientens nära anhöriga bör vaccinera sig mot säsongsinfluensa för att undvika smittspridning. För behandlingsrekommendationer avseende infektionsprofylax, se [avsnitt 16.2](#). Infektionsprofylax.



9.3.3. Nutritionsbehandling

Nutritionsproblem vid myelom förekommer framför allt hos patienter efter högdosbehandling och i sena skeden av sjukdomen. Det är vanligt med nutritionsproblem under de första 2–3 veckorna efter högdosbehandling, och hos enskilda patienter kan problemen kvarstå under flera månader. Det är viktigt att i ett tidigt skede identifiera riskpatienter för malnutrition.

Nutritionsstatus bör värderas och följas. I en nutritionsutredning ska man utreda parametrarna viktninskning (även över tid), tidigare eller nuvarande nutritionsproblem samt body mass index (BMI).

Om patientens intag per os är för lågt och vid viktninskning bör man i första hand stötta genom att t.ex. konsistensanpassa och energiberika maten och genom att erbjuda mat som är lättare att äta vid illamående och muntorrhet. Kontakt med dietist bör etableras.

Det är viktigt att lindra symtom som orsakar eller försvårar näringsintag, genom t.ex. god munvård, profylax mot illamående och god smärtlindring.

9.3.4. Munvård

Patienter med myelom drabbas ibland av infektioner och sår i munhålan, speciellt i samband med neutropeni efter högdosbehandling. Munslemhinnelesioner kan innebära ett stort lidande för patienten och komplicerar den medicinska behandlingen med risk för såväl nutritionsproblem som bakteriemi och sepsis. Infektionerna orsakas ofta av mikroorganismer (bakterier, virus och svamp) som normalt finns i munhålan. En god munhygien kan i viss mån förebygga infektioner i eller utgående från munhålan samt reducera svårighetsgraden och längden av munhålekomplikationer.

Ett kvalificerat odontologiskt omhändertagande av myelompatienter ska vara en del av den hematologiska vården. Detta är mycket viktigt inte minst för att förebygga osteonekros som biverkan till bisfosfonatbehandling, se [avsnitt 16.1](#). Bisfosfonatbehandling. När diagnosen myelom har ställts ska en remiss skickas till sjukhustandvården där patienten bör undersökas av specialintresserad sjukhustandläkare, samt sedan följas upp av tandhygienist och tandläkare.

Under perioder med cytostatikainducerad neutropeni bör patienten använda en mjuk tandborste och mild tandkräm. Vid rengöring mellan tänderna används individuellt anpassade hjälpmedel. För att lindra muntorrhet, samt för att hålla rent i munnen, bör patienten skölja munhålan frekvent med vanligt vatten eller koksaltlösning. För ytterligare detaljer, se lokala riktlinjer samt kapitlet om tandvård i nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering.

9.3.5. Skötsel av central venös infart

Behandling av myelom, särskilt hos patienter som genomgår högdosbehandling, innebär ofta användning av någon typ av central venkateter (CVK) eller subkutan venport (SVP). En central infart kan vara ingångsport för infektioner. En vårdhygieniskt korrekt skötsel av patientens centrala infart är därför en mycket viktig infektionsförebyggande åtgärd. För utförlig beskrivning av principer och tekniker vid handhavande av CVK/SVP, se Vårdhandboken samt lokala riktlinjer.

9.3.6. Aktiva överlämningar

Under patientens tid i cancervården förekommer ofta överlämningar mellan olika vårdgivare. För att skapa en sammanhållen vårdkedja för patient och närstående ska alla överlämningar vara ”aktiva”. Aktiv överlämning innebär att den som har ansvaret för patienten tar kontakt med nästa instans, både muntligt och skriftligt. Den som aktivt överlämnat har fortsatt ansvar till dess att den mottagande instansen bekräftat att de tagit kontakt med patienten. Påbörjade åtgärder och insatser inom omvårdnad, palliation och cancerrehabilitering ska följas upp, utvärderas och dokumenteras i Min vårdplan.

9.4. Direktinläggning på hematologisk avdelning

Om polikliniska patienter med myelom blir akut sämre och behöver slutenvård bör de om möjligt inte rutinmässigt hänvisas till akutmottagningen, utan i första hand omhändertas direkt på en hematologiinriktad vårdavdelning.

KAPITEL 10

Primär behandling

Behandlingsindikation föreligger om patienten uppvisar tecken på symtomgivande sjukdom, d.v.s. om patienten uppfyller diagnoskriterierna för symtomatiskt myelom. Om signifikant anemi, hyperkalcemi eller njurpåverkan föreligger inleds behandling om patologin bedöms vara myelomorsakad. Skelettförändringar påvisade med DT eller vanlig slätröntgen utgör behandlingsindikation även om patienten är symptomfri. Förändringar som endast påvisats med MR kan utgöra behandlingsindikation – se [avsnitt 6.1.1](#)

Målet med behandlingen är att stabilisera patientens sjukdom och åstadkomma så lång tid med god sjukdomskontroll som möjligt. I litteraturen finns stöd för uppfattningen att graden av respons efter initial behandling kan användas som surrogatmarkör för sjukdomsfri och även total överlevnad. Detta är inte klart visat men ligger till grund för rekommendationen om ökad intensitet i initial behandling före högdos-melfalan. Vid icke-högdosbehandling bör behandlingen hos responderande patienter fortgå till dess att sjukdomen är i platåfas definierat som stabil M-komponent under 3 på varandra följande mätningar med minst en månads mellanrum.

Om upprepade infektioner är enda behandlingsindikation kan immunglobulinsubstitution vara tillräckligt som enda åtgärd.

10.1. Val av behandling

Valet av primärbehandling vid myelom baseras huvudsakligen på ålder och till mindre del på komorbiditet. Behandlingen av patienter upp till ca 65–70 års ålder, där det inte föreligger väsentlig komorbiditet, är inriktad på induktionsbehandling följt av högdosbehandling med autolog stamcellstransplantation. Behandlingen av äldre patienter omfattar inte högdosbehandling. Allogen stamcellstransplantation ingår inte som en rutinmässig del i behandlingen av myelom, varför principerna för detta avhandlas i ett särskilt kapitel.

I alla situationer med val av behandling, i både primärbehandling och senare sjukdomsskeden, bör man alltid kontrollera om det finns någon pågående klinisk prövning eller studie inom vars ram patienten kan behandlas.

10.2. Initial behandling för äldre patienter där högdosbehandling inte planeras

Med äldre patienter avses här patienter som inte bedöms vara kandidater för högdosbehandling med autologt stamcellsstöd p.g.a. hög ålder eller komorbiditet.

10.2.1. Översikt över behandlingskombinationer

Melfalan-prednisolon-bortezomib (MPV) har jämförts med MP i en randomiserad studie som visade signifikant förbättring i responsfrekvens, progressionsfri överlevnad och total överlevnad [26]. Bortezomib gavs i.v. två gånger i veckan, och toxiciteten var avsevärd med framför allt neuropatier. I två studier har man givit MP med tillägg av bortezomib endast en gång i veckan. Effekten förefaller vara likvärdig, men med kraftigt minskad toxicitet, framför allt med avseende på neuropati. Bortezomib kan även ges s.c. med likvärdig effekt och mindre neuropati [27]. Bortezomib kan orsaka trombocytopeni som oftast är måttlig och reversibel. Risken för venös tromboembolism är lägre än vid behandling med talidomid. Farmakokinetiken är oberoende av njurfunktionen och bortezomib kan ges i full dos till patienter med njursvikt. MPV har jämförts med MPT i en fall-kontrollstudie av randomiserade studier, där MPV var förenat både med bättre PFS och OS [28].

Vid MPV ges MP-kurerna var 5:e vecka. Inj. bortezomib s.c. eller i.v., 1,3 mg/m² ges en dag i veckan vecka 1–4. Vid neuropati rekommenderas dosreduktion eller utsättning av bortezomib beroende på svårighetsgrad.

Bortezomib-talidomid-dexametason (VTD) har i en randomiserad studie jämförts med MPV hos äldre patienter [22]. Dessutom gavs underhållsbehandling med VT eller VP i respektive arm var 3:e månad i tre år. PFS och OS var likvärdigt i båda armarna, men det var fler svåra biverkningar i VTD-armen.

Cyklofosfamid-talidomid-dexametason (CTD) har visats ge högre responsgrad men med likvärdig OS och PFS jämfört med MP [29]. En randomiserad studie har visat på både förlängd OS och PFS med CTD jämfört med MPT hos äldre patienter med nedsatt njurfunktion [30].

Melfalan-prednisolon-talidomid (MPT) har jämförts med MP i sex randomiserade studier, där samtliga har visat signifikant bättre respons och längre tid till progression i MPT-gruppen [18]. En metaanalys visar en förlängd överlevnad i MPT-armen. MP-kurerna upprepas var 4–6:e vecka. Hos mycket gamla patienter kan antalet dagar i kuren behöva reduceras på grund av toxicitet. Respons på behandlingen förväntas inom 2 behandlingscykler. Vid bristande effekt går man över till sviktbehandling. Vid respons ges MP-behandlingen till platåfas, som regel minst 4–6 cykler.

MPT ger fler biverkningar än MP framför allt hos gamla patienter (trötthet, obstipation, perifer neuropati, venös tromboembolism), samt har konstaterats öka tidig dödlighet i vissa studier. Därför bör behandlingen användas efter individuell bedömning.

Det är okänt vad som är optimal duration av behandlingen med talidomid, d.v.s. om den ska avslutas då man uppnått platåfas eller om behandlingen ska pågå ytterligare en tid. Långvarig behandling ökar dock risken för biverkningar (fr.a. neuropati) och bidrar möjligtvis till resistensutveckling. Talidomid har givits i olika doser och tider i rapporterade studier. I de franska studier där man påvisade en överlevnadsfördel med MPT jämfört med MP gavs talidomid i drygt ett år men inte som underhållsbehandling. Den optimala dosen av talidomid är okänd. Det är visat bättre effekt av MPT jämfört med MP med dosen 100 mg dagligen. Vid bristande tolerans sänks dosen till 50 mg. Doser på 200 mg tolereras sällan längre tid.

Melfalan-prednisolon-lenalidomid (MPR) följt av underhåll med lenalidomid (MPR-R) har i en randomiserad studie jämförts med MP följt av placebo [31]. PFS var signifikant bättre med MPR-R men det var ingen skillnad i OS och toxiciteten var högre med MPR-R. En landmark-analys tydde på att effekten på PFS var fr.a. beroende på underhållsbehandlingen. MPT följt av underhåll med talidomid har i två studier jämförts med MPR följt av underhåll med lenalidomid. Det var ingen skillnad i PFS eller OS men behandlingsavbrotten p.g.a. toxicitet var högre med MPT-T [32].

Lenalidomid-dexametason (LenDex) har undersökts i en större 3-armed studie där man jämfört kontinuerlig LenDex till progression med LenDex under 18 månader och MPT under 18 månader [33]. PFS var signifikant längre med kontinuerlig LenDex än de båda andra behandlingsarmarna. Ingen statistiskt signifikant skillnad i OS har konstaterats mellan LenDex till progression och LenDex 18 månader. Däremot var OS signifikant längre för båda LenDex-armarna jämfört med MPT [34].

Daratumumab-Lenalidomid-dexametason (DaraLenDex) har undersökts i en stor randomiserad studie där man jämfört DaraLenDex med LenDex, som primärbehandling till nydiagnosticerat myelom som inte är lämpliga för högdosbehandling med ASCT [35]. I båda armarna gavs behandling till progress eller icke acceptabel toxicitet. PFS var signifikant längre med DaraLenDex än kontrollarmen (median ej uppnådd respektive 31,9 månader; efter 30 månader var PFS 70% respektive 56% i kontrollarmen. Median OS var inte uppnådd i någon av armarna och det är för tidigt att värdera effekt på OS. Intressant är att andelen äldre är hög i studien (>75 år 44%) [36]. DaraLenDex som primärbehandling är ej godkänt av EMEA och är ej bedömt av NT-rådet.

Daratumumab-bortezomib-melfalan-prednisolon (DaraVMP) har jämförts med bortezomib-melfalan-prednisolon (VMP) i en stor studie på patienter med nydiagnosticerat myelom som inte är lämpliga för högdosbehandling med ASCT [37]. Alla patienter fick 9 cyklers behandling varefter daratumumab fortsatte till progression eller oacceptabel toxicitet i kombinationsarmen medan ingen underhållsbehandling gavs i kontrollarmen. PFS var signifikant längre i kombinationsarmen (median PFS ej uppnådd vs 19.1 månader, 18-månaders PFS 71.6 % vs 50.2 %). Median OS var inte uppnådd i någon av armarna och det var för tidigt att värdera effekt på OS. DaraVMP har EMEA-godkänd indikation för behandling av patienter med nydiagnosticerat myelom som inte är lämpliga för högdosbehandling med ASCT samt för vuxna patienter med multipelt myelom med återfall efter minst en tidigare behandling. DaraVMP är ej bedömt av NT-rådet.

Bortezomib-lenalidomid-dexametason (VRD) som primärbehandling har jämförts med LenDex i en randomiserad fas III-studie [38]. LenDex gavs i 4-veckorscykler till progress. VRD gavs i 8 stycken 3-veckorscykler som induktion, följt av LenDex 4-veckorscykler till progress. Såväl PFS som OS var signifikant längre med VRD induktion än med enbart LenDex; median OS var 11 månader längre (75 jämfört med 64 månader). Studiens representativitet för en äldre patientgrupp är dock låg, då 57% av patienterna var yngre än 65 år och endast 11% var äldre än 75 år. En kombination av proteasomhämmare och immunmodulerare kan delvis överbygga den negativa effekten för högriskfaktorierna del(17p) och t(4;14), och rekommenderas av IMWG vid primärbehandling [39].

Bortezomib-cyklofosfamid-dexametason (VCD) används framför allt för induktionsbehandling före högdos-melfalan och ASCT men kan också ges till patienter som inte är lämpliga för högdosbehandling. VCD jämfördes med VDR (bortezomib, dexametason, lenalidomid) och VCDR i en randomiserad studie där majoriteten av patienterna var yngre och fick högdosbehandling [40]. Det var ingen signifikant skillnad i responsfrekvens eller överlevnad efter ett år mellan armarna. Det saknas direkt jämförande studier mellan de tre sistnämnda regimerna LenDex, VRD och VCD.

Bendamustin är en "kombination" av alkylarerare och purinanalog. Vid myelom är bendamustin registrerat för behandling av patienter som inte är lämpade för högdosbehandling, och som har klinisk neuropati vid diagnostillfället.

Rekommendationer

- Standardrisk: MPV (++++), LenDex (++++) eller VRD (+++) kan alla rekommenderas. VCD med bortezomib en gång per vecka är ett alternativ till MPV men dokumentationen för behandling av äldre patienter är otillräcklig och jämförande studier mot MPV saknas (++) . Behandling med LenDex till progress kan inte rekommenderas då det inte är förenat med en förlängning av OS (++++). Att initialt ge VRD som induktion under begränsad tid, följt av LenDex, kan rekommenderas då det i en studie givit en förlängning av såväl OS som PFS (+++).
- Högrisk: Vid del(17p), t(4;14), t(14;16) och dup(1q) bör VRD väljas (++) .

Vid val av regim bör hänsyn tas till patientens biologiska ålder, komorbiditet samt medlens olika biverkningsprofil och administrationssätt.

10.2.2. Behandling av äldre patienter med njursvikt

Behandling med p.o. CTD kan övervägas då en studie visat bättre PFS och OS jämfört med MPT. Alternativa behandlingsregimer är talidomid + steroider, bortezomib + steroider eller kombinationen VTD.

Vid kraftigt nedsatt njurfunktion bör man i första hand välja läkemedel som inte behöver dosreduceras, dvs. talidomid, bortezomib och steroider. (+++)

Vid akut njursvikt orsakad av myelom är det viktigt med behandling som ger snabb effekt för att snabbt förbättra njurfunktionen. Därför rekommenderas bortezomibinnehållande kombinationer såsom bortezomib + steroider. För övriga synpunkter på handläggning vid njursvikt hänvisas till [avsnitt 16.3](#). Njursvikt.

10.2.3. Behandling av äldre patienter med pancytopeni

Har patienten en pancytopeni initialt kan alkylarerare såsom melfalan och cyklofosfamid vara svårdooserade och bör undvikas. Alternativa behandlingsregimer är talidomid + steroider, bortezomib + steroider eller kombinationen VTD.



10.2.4. Behandling av sköra patienter

Vid behandling av sköra patienter (t.ex. mycket gammal patient, multipla komplicerande sjukdomar, pre-existerande neuropati av klinisk betydelse m.m.) kan man använda enbart bortezomib eller cyklofosfamid med steroidtillägg, alternativt MP, och lägga till ytterligare preparat när man ser hur patienten tål behandlingen.

Bortezomib ges i standarddos 1,3 mg/m² s.c. 1 gång per vecka v. 1–4 i 5-veckorscykler, och steroiddosen reduceras till dexametason 10–20 mg/vecka.

10.2.5. Underhållsbehandling

Underhållsbehandling med talidomid, lenalidomid eller bortezomib har i flera studier visats förbättra respons och även progressionsfri överlevnad, men effekten på total överlevnad är osäker och toxiciteten betydande. Ytterligare validering krävs innan rutinmässig behandling kan rekommenderas.

10.3. Initial behandling för yngre patienter där högdosbehandling planeras

För patienter upp till 65 år och utan signifikant komorbiditet är högdos-melfalan följt av autolog stamcellstransplantation (ASCT) standardbehandling, då det visat förlängd progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS) jämfört med både konventionell cytostatikabehandling [41, 42] och behandling innefattande moderna immunmodulerande preparat [43]. Utvalda patienter > 65 år med gott allmäntillstånd kan även i viss mån ha nytta av ASCT [44]. Värdet av en bra respons på den initiala behandlingen före högdosbehandling har varit omdiskuterat, men ett flertal studier tyder på att en förbättrad initial respons leder till förlängd progressionsfri överlevnad och i vissa studier även total överlevnad.

Tre läkemedelskombinationer är standard för initial behandling innan ASCT. Data från randomiserade fas III-studier stödjer användningen av en kombination bestående av bortezomib plus dexametason plus ett immunmodulerande läkemedel (IMiD), alkylerare eller antracyklin. Sådana kombinationer är t.ex. bortezomib, cyklofosfamid och dexametason (VCD), bortezomib, talidomid och dexametason (VTD), bortezomib, doxorubicin och dexametason (PAD) [45], lenalidomid, bortezomib och dexametason (VRD), liksom en kombination av cyklofosfamid, talidomid och dexametason (CTD) som ett oralt alternativ.

10.3.1. Behandlingsregimer

- VTD har i studier visat bäst responsdata [43, 46-49] och har givit bättre resultat än VCD i jämförande studier [41, 47, 49, 50].
- VCD används mest i Sverige, och har god effekt och hanterlig toxicitet; endast fas II-data är tillgängliga [33, 51, 52].
- VRD, endast fas II-studier är tillgängliga och direkt jämförande studier med andra regimer saknas [44, 53].
- CTD kan användas som oralt alternativ, något sämre respons än de ovanstående regimerna [54, 55].

Induktionsbehandling administreras vanligen under en kort period. Målet är att få bästa möjliga svar före stamcellsskörd och högdosbehandling (helst CR men god PR eller VGPR är acceptabelt), dock inte till priset av en mycket utdragen behandling. Normalt ges 3–5 cykler.

10.3.2. Högdosbehandling med autologt stamcellsstöd

Vissa små variationer förekommer i Sverige vad gäller mobiliseringsbehandling, främst G-CSF-tillförsel, målmängd stamceller samt vilken mängd stamceller som bör återföras vid högdosbehandling. Målet är att samla tillräckligt med celler för att kunna ge två högdosbehandlingar, och minsta mängd stamceller att återföra är $2,0 \times 10^6$ CD34+ celler/kg kroppsvikt (++++)). Det finns inte stöd för att rekommendera dubbel högdosbehandling som första linjens behandling för standardriskpatienter. Visst stöd finns dock för att patienter som inte uppnått minst VGPR kan ha nytta av att upprepa behandlingen [56]. Stöd finns även för att dubbel högdosbehandling (efter bortezomibinnehållande induktionsbehandling) delvis kan överbygga den negativa effekten av högriskfaktorierna del(17p) och t(4;14) [39, 57].

10.3.2.1. Mobiliseringsbehandling

Cyklofosfamid 2 g/m^2 i.v. följt av G-CSF enligt regionala anvisningar. Till patienter med GFR $< 30 \text{ ml/min}$ samt till de som av olika anledningar inte är lämpliga för högdos-cyklofosfamid, kan behandling med enbart G-CSF ges. Plerixafor kan användas på patienter där stamceller är svåra att mobilisera, efter lokala rutiner (+++).

10.3.2.2. Högdosbehandling

Engångsdos av melfalan 200 mg/m^2 i.v. (MEL200) anses vara standardkonditionering, följt av stamcellsinfusion enligt lokala anvisningar. Dosen bör reduceras till 140 mg/m^2 för patienter med GFR $< 30 \text{ ml/min}$. Vid dubbel/tandemtransplantation ges MEL200 vid båda högdosbehandlingarna, som ges med 3-6 månaders mellanrum.

10.3.3. Konsoliderings- och underhållsbehandling

Den övervägande majoriteten av patienter med myelom får ny sjukdomsprogress redan inom några år efter ASCT. Detta har lett till ett stort intresse för att pröva konsolidering och/eller underhållsbehandling i syfte att förlänga PFS och OS. Medan konsolidering består av administrering av en behandling under en begränsad tid i avsikt att uppnå ett djupare svar efter ASCT, är underhållsbehandling en kontinuerlig behandling med målet att upprätthålla behandlingssvaret som uppnåtts med ASCT.

Några alternativa konsolideringsmetoder finns tillgängliga såsom en andra transplantation, användning av s.k. novel agents (talidomid, lenalidomid, bortezomib) eller kombinationer av dessa.

Bortezomib som konsolideringsbehandling har resulterat i djupare respons samt förlängd PFS utan påverkan på OS [58].

Konsolidering med VTD förbättrade respons och förlängde PFS jämfört med placebo [59]. VTD jämfört med TD gav förbättrad respons och förlängd PFS, medan det inte var någon skillnad i OS [60].

Talidomid: Flera studier visar att uppföljande behandling med talidomid ger förlängd PFS och några studier visar också förbättrad OS [61]. Det finns dock problem med denna behandling. Vissa studier har visat kortare OS efter återfall och toxiciteten är oftast betydande, så få patienter kan fortsätta med behandlingen under längre tid. Vidare förefaller behandlingen inte kunna övervinna den dåliga prognosen hos patienter med så kallad högrisk-cytogenetik.

Lenalidomid: Tre studier visar att underhållsbehandling med lenalidomid jämfört med ingen behandling ger en påtaglig förlängning av PFS, medan OS var signifikant förlängd i endast en av studierna [62-64]. En meta-analys av dessa tre studier [62-64] har dock visat en signifikant förlängning av OS för de patienter som erhöll underhållsbehandling [65]. Effekten är bäst dokumenterad för patienter med normalrisk-cytogenetik. Optimal behandlingsduration är inte studerad. Toxiciteten är måttlig.

Rekommendationer

- Patienter upp till 65(-70) års ålder utan signifikant komorbiditet bör få induktionsbehandling med kombination av tre läkemedel följt av högdos-melfalan och ASCT. (++++)
- För induktionsbehandling rekommenderas i första hand VTD (++++) eller VRD (+++) med bortezomib 2 ggr/vecka (+++). VCD med bortezomib 2 ggr/vecka är ett alternativ men ger inte lika bra respons (++++). Byte av initial behandling rekommenderas om PR ej uppnåtts efter 2 cykler, eller vid svåra biverkningar. Vid tidiga neuropatiska biverkningar av talidomid kan byte från VTD till VRD övervägas eftersom biverkningsprofilen för lenalidomid är annorlunda (++++). För patienter med högriskcytogenetik bör VRD eller VTD väljas (++) . Talidomid och lenalidomid avslutas 1 vecka före start av stamcellsmobilisering (+), enligt klinisk praxis.
- För patienter med högrisk-cytogenetik, särskilt del(17p) eller t(4;14), rekommenderas dubbel/tandem-transplantation. (+++)
- Underhållsbehandling med lenalidomid efter ASCT bör ges till patienter med normalrisk-cytogenetik då det förlänger PFS och OS. (+++). För dosering se punkt 11.14

KAPITEL 11

Behandlingsregimer

11.1. MP

Melfalan 0,25 mg/kg p.o. dag 1–4

Prednison 2 mg/kg p.o. (vanligen 100 mg/dag) dag 1–4

Melfalan bör tas på fastande mage ½ timme före frukost

Kuren upprepas var 4-6:e vecka

Till en del patienter kan kurena ges med 4 veckors intervall. Förlängd cytopeni motiverar dock ofta ett behandlingsintervall på 5–6 veckor. Resorptionen av melfalan varierar mellan olika individer. För optimering av dosen rekommenderas dosjustering med ledning av nadirvärdena mellan kurena: Perifera blodvärden kontrolleras 2 och 3 veckor efter behandlingsstart under de första kurena. Vid nadirvärden för neutrofila $>2,0$ och TPK >100 ökas melfalandomsen i nästa kur med 25–30 %. Vid nadir för neutrofila $<0,5$ eller TPK <50 reduceras melfalandomsen i motsvarande grad. Före ny kur bör neutrofila vara $>1,5$ och TPK >100 . Vid lägre värden uppskjuts kuren 1–2 veckor. Vid kvarstående cytopeni ges reducerad melfalandoms.

Vid GFR <30 ml/min bör melfalandomsen i första kuren reduceras till 75 % av normaldos. Med fördel reduceras antal behandlingsdagar och inte dos per administrationstillfälle. Motsvarande reduktion av initial dos rekommenderas också hos gamla sköra patienter.

11.2. MPT

MP enligt 11.1.

Talidomid 50–100 mg p.o. dagligen, till natten.

Ev. fortsatt underhållsdos talidomid efter avslut av MP, om patienten tolererar talidomid.

11.3. MPV

Melfalan 0,18 mg/kg p.o. dag 1–4 var 5:e vecka

Prednison 2 mg/kg (vanligen 100 mg x 1) p.o. dag 1–4 var 5:e vecka

Bortezomib 1,3 mg/m² sc en dag i veckan i 4 veckor, uppehåll 5:e veckan

11.4. LenDex

Lenalidomid 25 mg x 1 p.o. dag 1–21 följt av 1 veckas behandlingsuppehåll.

Dexametason 20–40 mg p.o. en dag per vecka kontinuerligt. Steroiden kan sättas ut när stabil respons har uppnåtts.

Ny behandlingscykel startas dag 29.



För dosreduktion vid cytopeni och nedsatt njurfunktion hänvisas till FASS.

11.5. TalDex

Talidomid 50–100 mg p.o. till natten.

Max tolerabel dos bibehålls till maximal respons eller terapivikt. Vid respons + platåfas kan dosen reduceras.

Dexametason 20–40 mg p.o. en dag per vecka kontinuerligt. Steroiden kan sättas ut när stabil respons har uppnåtts.

11.6. VelDex

Bortezomib 1,3 mg/m² s.c. dag 1, 4, 8 och 11 i varje 3-veckors behandlingscykel.

Alternativt veckodos bortezomib 1,3 mg/m² s.c. dag 1, 8, 15 och 22 i varje 5-veckors behandlingscykel.

För dosjustering vid toxicitet hänvisas till FASS.

Behandlingen fortsätts till maximal respons + 2 cykler, dock max 8 cykler.

När snabb effekt önskas, kan man inleda med 2 gånger i veckan och sen gå ner till en gång i veckan.

Dexametason 20 mg p.o. ges samma dag som bortezomib och dagen därpå.

11.7. VTD (bortezomib-talidomid-dexametason)

Bortezomib 1,3 mg/m² s.c. dag 1, 4, 8 och 11 av varje 3 veckors behandlingscykel.

Dexametason 20 mg p.o. dag 1–2, 4–5, 8–9 och 11–12.

Talidomid 50–100 mg x 1 kontinuerligt.

11.8. VCD (bortezomib-cyklofosfamid-dexametason)

Bortezomib 1,3 mg/m² s.c. dag 1, 4, 8 och 11 i varje 3 veckors behandlingscykel.

Alternativt veckodos bortezomib 1,3 mg/m² s.c. dag 1, 8, 15 och 22 i varje 5-veckors behandlingscykel.

Dexametason 20 mg p.o. ges samma dag som bortezomib och dagen därpå.

Cyklofosfamid 1000 mg/m² i.v. dag 1.

11.9. VRD (bortezomib-lenalidomid-dexametason)

Bortezomib 1,3 mg/m² s.c. dag 1, 4, 8 och 11 i varje 21-dagars behandlingscykel.

Dexametason 20 mg p.o. ges samma dag som bortezomib och dagen därpå.

Lenalidomid 25 mg dag 1–14 följt av 7 dagars behandlingsuppehåll.

Alternativt veckodos bortezomib 1,3 mg/m² s.c. dag 1, 8 och 15 i varje 28-dagars behandlingscykel.

Lenalidomid 25 mg ges då dag 1–21 följt av 7 dagars behandlingsuppehåll.

Dexametason som ovan.

11.10. IRD (ixazomib-lenalidomid-dexametason)

Ixazomib 4 mg p.o. dag 1, 8 och 15 i varje 28-dagars behandlingscykel.

Dexametason 40 mg p.o. dag 1, 8 och 15 i varje 28-dagars behandlingscykel.

Lenalidomid 25 mg dag 1–21 följt av 7 dagars behandlingsuppehåll.

11.11. KD (carfilzomib-dexametason)

Startdos Carfilzomib 20 mg/m² i.v. dag 1, 2 i första cykeln därefter doshöjning till

Carfilzomib 56 mg/m² i.v. dag 1, 2, 8, 9, 15 och 16 i varje 28-dagars behandlingscykel.

Dexametason 20 mg p.o. dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23 i varje 28-dagars behandlingscykel.

11.12. KCD (carfilzomib-cyklofosamid-dexametason)

Startdos Carfilzomib 20 mg/m² i.v. dag 1, 2 i första cykeln därefter doshöjning till

Carfilzomib 36 mg/m² i.v. dag 1, 2, 8, 9, 15 och 16 i varje 28-dagars behandlingscykel.

Cyklofosamid 300 mg/m² p.o. dag 1, 8, 15 i varje 28-dagars behandlingscykel

Dexametason 20 mg p.o. dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23 i varje 28-dagars behandlingscykel.

11.13. CTD (cyklofosamid-talidomid-dexametason)

Talidomid 100 mg p.o. t.n.

Dexametason 40 mg p.o. dag 1–4 och 15–18 (kan behöva dosreduceras vid återfall).

Cyklofosamid 500 mg p.o. dag 1, 8 och 15.

Upprepas var 4:e vecka.

11.14. Underhållsbehandling lenalidomid efter autolog stamcellstransplantation

Rekommenderad startdos är lenalidomid 10 mg oralt en gång dagligen fortlöpande som ges till sjukdomsprogression eller intolerans. Efter tre månaders behandling kan dosen höjas till 15 mg oralt en gång dagligen vid tolerans.

KAPITEL 12

Behandling av primärt plasmocytom

Diagnos genom påvisande av monoklonala plasmaceller i biopsi från tumör och uteslutande av engagemang av andra lokaler. Utredningens omfattning är densamma som vid konstaterat myelom. Därutöver rekommenderas DT (datortomografi) för kartläggning av tumörutbredning inför planerad strålbehandling och för att utesluta ytterligare skelettförändringar som ändrar diagnosen till multipla plasmocytom eller myelom [66, 67]

12.1. Behandling

12.1.1. Behandling solitärt skelettplasmocytom

Solitära skelettplasmocytom är oftast lokaliserade till kotpelaren, framför allt brösttryggen, och bäckenet. Användandet av strålbehandling mot solitära skelettplasmocytom baseras i huvudsak på data från retrospektiva studier. Strålbehandling ger utmärkt lokal tumörkontroll, bäst respons på plasmocytom < 5 cm i diameter [68, 69].

Den ideala stråldosen är okänd, men en ofta använd stråldos är 40–50 Gy [69-71]. För tumörer < 5 cm i diameter rekommenderas strålbehandling till 40 Gy. För tumörer > 5 cm bör stråldos upp till 50 Gy eftersträvas [56]. Maxdos 40 Gy mot ryggmärgen. Max 46 Gy vid behandlingar med 6 fraktioner/v och/eller konkomittanta cytostatika. Max 48 Gy utan cytostatika och 5 fraktioner/v. Strålbehandlingen ges med 2 Gy per fraktion och dag, daglig maxdos 2,14 Gy. Det är brukligt att gå upp till 46–48 Gy totalt om tumören är > 5 cm och lokaliserad i kotorna. Behandlingen är kurativt syftande men trots initial strålbehandling ses progress till myelom hos 72 procent inom tio år. Total överlevnad vid tio år anges till 52 procent [69]. Tillgängliga data stöder inte användande av adjuvant cytostatikabehandling [72].

12.1.2. Behandling solitärt extraskelettalt plasmocytom

Extraskelettala plasmocytom är ovanligare än skelettala. 80 procent är lokaliserade i huvudhalsområdet [73], i huvudsak i övre luftvägarna. Andra mer ovanliga lokaler är mag-tarmkanalen, lever, lymfkörtlar, testiklar, hud, lungor och centrala nervsystemet. Användandet av strålbehandling mot solitära extraskelettala plasmocytom baseras i huvudsak på data från retrospektiva studier. Strålbehandling ger utmärkt lokal tumörkontroll och är kurativt syftande.

Den ideala stråldosen är okänd. En stråldos på 40 Gy eller högre ger bättre lokal tumörkontroll än stråldoser på mindre än 40 Gy [73]. För tumörer < 5 cm i diameter rekommenderas strålbehandling till 40 Gy. För tumörer > 5 cm bör stråldos upp till 50 Gy eftersträvas. Strålbehandlingen ges med 2 Gy per fraktion och dag [56]. För solitära extraskelettala plasmocytom på annan lokal än huvud-halsområdet, till exempel i mag-tarmkanalen, är radikalt kirurgiskt borttagande vanligtvis tillräckligt. Om fullständigt kirurgiskt borttagande av plasmocytomet inte är möjligt rekommenderas adjuvant strålbehandling [74]. Tillgängliga data stöder inte användande av adjuvant cytotatikabehandling [75]. Progress till myelom ses hos 36 procent inom tio år. Total överlevnad vid tio år anges till 72 procent [69].

Rekommendationer

- Solitära skelettplasmocytom < 5 cm i diameter bör strålbehandlas till slutdos 40 Gy, 20 fraktioner. (+)
- Solitära skelettplasmocytom > 5 cm i diameter bör strålbehandlas till slutdos 50 Gy, 25 fraktioner. (+)
- Förstahandsbehandling för solitära extraskelettala plasmocytom är kirurgiskt avlägsnande. (+) Om kirurgi inte är möjlig rekommenderas strålbehandling i kurativt syfte:
 - Solitära extraskelettala plasmocytom < 5 cm i diameter bör strålbehandlas till slutdos 40 Gy, 20 fraktioner. (+)
 - Solitära extraskelettala plasmocytom > 5 cm i diameter bör strålbehandlas till slutdos 50 Gy, 25 fraktioner. (+)
- Solitära extraskelettala plasmocytom bör ges adjuvant strålbehandling om kirurgiskt borttagande inte är fullständigt. (+)

KAPITEL 13

Uppföljning och responsvärdering

Förslagen till uppföljningsrutiner under och efter myelombehandling får ses som rekommendationer, vilka kräver anpassning utifrån den enskilde patientens behov. De gäller inte allogentransplanterade patienter. Patienter med multipelt myelom ska i regel följas vid en behandlande medicinsk eller hematologisk enhet under hela sjukdomens förlopp. Undantag kan vara överföring till en enhet för palliativ vård när den aktiva behandlingen är avslutad.

13.1. MGUS

Uppföljning av MGUS beskrivs i [kapitel 7](#). MGUS.

13.2. Asymtomatiska myelom

Blodprover inkl. kontroll av blodstatus, kreatinin, kalcium, serum- och urin-elektrofores (det som är avvikande från start) bör följas var 3:e månad första året, senare ev. med utglesning. Klinisk undersökning kan ske 1-2 gånger per år om proverna är stabila. Patienter med 10–60 % plasmaceller i benmärgsprov + M-komponent över 30 g/l eller snabbt stigande M-komponent har högre risk för tidig progress (inom 2 år) och bör följas mer rigoröst.

13.3. Uppföljning under pågående behandling

Kontroll bör göras inför varje kur. Kontrollen bör omfatta klinisk bedömning av sjukdomsrelaterade symtom och biverkningar samt relevanta laboratoriedata, vanligen blodstatus, kalcium, kreatinin. Kvantifiering av M-komponent med S- eller U-elfores tas när detta bedöms som kliniskt motiverat, U-elfores på dygnsmängd urin hos patienter med signifikant Bence Jones proteinuri. Vid en första kontroll där M-protein inte längre är detekterbart i serum eller urin vid sedvanlig elektrofores bör man göra immunfixation för att bedöma om CR föreligger. S-FLC följs på patienter med oligosekretoriskt myelom, som har en patologisk kappa/lambdakvot. S-FLC kan även ge tilläggsinformation hos patienter med Bence Jones myelom och njursvikt. Benmärgsprov kan vid icke-sekretoriskt myelom utan patologisk FLC-kvot utgöra den enda tillgängliga parametern för responsutvärdering. Hos övriga patienter behöver man göra benmärgsprov för att bekräfta komplett remission vid negativ immunfixation.

13.4. Uppföljning under behandlingsuppehåll

Under behandlingsuppehåll bör patienten kontrolleras med 1–3 månaders intervall med prover enligt punkt 13.2. Benmärgsprov och skelettröntgen behöver inte utföras rutinmässigt utan endast vid klinisk indikation. Patienten bör vara välinformerad om vilka symtom som kan ge misstanke om sjukdomsprogress och uppmanad att söka om sådana symtom uppstår.

13.5. Myelom efter högdosbehandling (utan behandling)

Under första månaden efter utskrivning kan patienter som har haft problem med mukositet och dålig viktuppgång, infektion eller cytopenier följas med täta kontroller på hemorten. Utvärdering sker senast 3 månader efter högdosbehandling och CR ska bekräftas med benmärgsundersökning.

13.6. Kriterier för respons och progress (IMWG 2006)

Följande kriterier är utarbetade för användning i kliniska studier men är även användbara i klinisk praxis.

- sCR = CR som nedan + normal FLC och inga klonala plasmaceller i benmärg mätt med immunhistokemi eller immunfluorescens.
- CR = Komplet respons: Ingen påvisbar M-komponent + negativ immunfixation i serum och urin och < 5 % plasmaceller i benmärg.
- VGPR = Mycket god partiell respons: Minskning av S-M-komponent med ≥ 90 % och U-monoklonala lätta kedjor till < 100 mg/24 tim. + regress av ROTI.
- PR = Partiell respons: Minskning av S-M-komponent med ≥ 50 % och U-monoklonala lätta kedjor med ≥ 90 % eller till < 200 mg/24 tim. + regress av ROTI. Om FLC används för evaluering krävs ≥ 50 % minskning av skillnaden mellan involverad och icke involverad FLC.
- SD = Stabil sjukdom, inga kriterier för respons eller progress är uppföljda.
- PD = Progressiv sjukdom: Endera av följande:
 - a) ≥ 25 % ökning av M-komponent i serum (dock minst 5 g/l absolut ökning) och/eller av monoklonala lätta kedjor i urin (dock minst 200 mg/24 tim. absolut ökning), alternativt involverad FLC (dock minst 100 mg/l absolut ökning; gäller endast patienter utan mätbar M-komponent i serum eller monoklonala lätta kedjor i urin)
 - b) ökning av andelen plasmaceller i benmärg med ≥ 25 % (dock minst 10 % absolut ökning)
 - c) tillkomst av nya eller säkerställd tillväxt av kända bendestruktioner eller mjukdelplasmocytom
 - d) nytillkommen hyperkalcemi.

Platåfas = stabil M-komponent under 3 på varandra följande mätningar med minst en månads mellanrum.

KAPITEL 14

Behandling av återfall

Den förlängda överlevnad som kunnat ses vid myelomsjukdomen under de senaste två decennierna beror delvis på en förlängd första responsfas, men också på längre överlevnad efter första progress. Tyvärr råder det brist på randomiserade kontrollerade studier inom detta område. De flesta studierna är fas II eller fas III där ett nytt läkemedel testas mot en undermålig kontrollarm. Nästan aldrig provas de nya läkemedlen i studier direkt mot varandra.

Dessa fakta innebär att följande stycke oftast inte har högre bevisgrad än ”expert opinion”. Vi har ändå försökt att skapa ett underlag för ett mer systematiskt val av behandling vid progress baserat på erfarenhet, tradition och studier av lägre bevisgrad.

Valet av behandlingsregim vid progress är beroende av flera faktorer:

Sjukdomsrelaterade:

- Längden på 1:a platåfas
- Indolent eller aggressivt återfall
- Cytogenetiska högriskfaktorer (FISH)
- Klinisk transformation med utveckling av nya sjukdomsmanifestationer som njursvikt, skelettsjukdom

Behandlingsrelaterade:

- Respons på och toxicitet av tidigare regimer
- Parenteral eller peroral behandling
- Tidigare högdosbehandling med stamcellsstöd (ASCT) (sparade stamceller)

Patientrelaterade:

- Benmärgsreserv
- Perifer neuropati eller annan toxicitet, t.ex. DVT
- Ålder, komorbiditet, t.ex. njursvikt, hjärtsjukdom, allmäntillstånd etc.

14.1. Tillgängliga återfallsbehandlingar

14.1.1. Ny högdosbehandling

Vid 1:a respons på längre än 24 månader efter ASCT kan man rekommendera upprepad högdosbehandling om sparade celler finns. Vid kortare respons än så rekommenderas det inte. Induktionsbehandling bör ges. Finns sparade stamceller och patienten inte tidigare genomgått högdosbehandling bör denna ges vid första återfallet.

14.1.2. Allogen transplantation

Se kapitel 15. Allogen stamcellstransplantation.

14.1.3. Bortezomib-baserad behandling

Bortezomib är godkänt för behandling vid återfall av myelom, och behandlingen kan upprepas med god effekt. Behandling 1 x/vecka (1,3 mg/m² s.c.) i 5-veckorscykler medför mindre neuropati (4–5) och patienten kan hållas kvar på behandlingen längre med bibehållen respons. Vid aggressivt återfall kan man initiera behandlingen med två 3-veckorscykler.

14.1.4. Lenalidomid-baserad behandling

Lenalidomid är godkänt för behandling vid återfall av myelom. Lenalidomid ges p.o. 25 mg dag 1–21 (med rekommenderade dosminskningar enligt FASS i förekommande fall) med ett tillägg av dexametason 40 mg 1 gång/v. 20 mg dexametason 1 gång/v har senare visats ge samma effekt men mindre toxicitet och föredras hos äldre[76-78].

14.1.5. Talidomid-baserad behandling

Talidomid har inte indikation för behandling vid återfall av myelom men är ett medel vi har stor erfarenhet av och det används flitigt i kombinationer [79]. Toxiciteten medför att man sällan överstiger dagsdoser på 200 mg, och 100 mg till äldre.

14.1.6. Bendamustin

Bendamustin har inte indikation för behandling vid återfall av myelom men används inte sällan ändå, oftast i tredje behandlingslinjen eller senare [80]. Bendamustin ges i dosen 70–100 mg/m². Oklart om kortisontillägg bidrar, men 100 mg prednisolon i 4 dagar är vanligt.

14.1.7. Pomalidomid

Pomalidomid i kombination med lågdos-dexametason är godkänt till patienter med återfall vilka har fått minst 2 tidigare behandlingsregimer, inkl. både lenalidomid och bortezomib, och som har uppvisat sjukdomsprogression efter den senaste behandlingen [81]. Den rekommenderade startdosen är 4 mg en gång dagligen som tas oralt på dag 1–21 i upprepade 28-dagarscykler. Dexametason ges som 40 mg oralt en gång dagligen på dag 1, 8, 15 och 22 i varje 28-dagarscykel.

Kombinationen pomalidomid-bortezomib-dexametason (PVD) har jämförts med bortezomib-dexametason (BortDex) i en stor randomiserad studie på patienter med recidiverande/refraktärt myelom som fått 1-3 tidigare behandlingslinjer. 70 % av patienterna var lenalidomidrefraktära. Behandlingen gavs till progress. PFS var förlängd med PVD (median 11.2 vs 7.1 månader i hela studiepopulationen och 9.5 vs 5.6 månader för lenalidomidrefraktära). Det var för tidigt att bedöma effekt på OS. PVD är godkänd av EMEA men har inte bedömts av NT-rådet [82].

14.1.8. Carfilzomib

Proteasomhämmaren carfilzomib i kombination med enbart dexametason [83] (KD) eller med lenalidomid och dexametason [84] (KRD) är godkänd för behandling av patienter med återfall och som har fått minst en tidigare behandlingsregim. I kombination med dexametason doseras carfilzomib enl följande, se 11.11. I kombination med LenDex är dosen 27 mg/m² iv på dag 1, 2, 8, 9, 15 och 16 i upprepade 4-veckorscykler (dosen dag 1 och 2 i första behandlingscykeln är 20 mg/m²). LenDex doseras enligt punkt 14.1.4. Carfilzomib kan kombineras med cyklofosfamid och denna kombination har bla används vid en NMSG-studie inför en 2:a högdos behandling vid relapse, se 11.12. Carfilzomibs viktigaste biverkningar är hjärtpåverkan, hjärtsvikt, dyspnö och blodtrycksstegring, där risken är större för patienter med känd hjärtsjukdom eller hypertoni samt hos äldre. Carfilzomib bör användas med försiktighet för denna typ av patienter. KD är granskat av NT-rådet och rekommenderas för användning. KRD är granskat av NT-rådet och bedömts som ej kostnadseffektivt.

14.1.9. Panobinostat

Panobinostat tillhör gruppen HDAC-inhibitorer och är, i kombination med bortezomib och dexametason, godkänt för behandling av patienter med återfall och som har fått minst 2 tidigare behandlingsregimer inklusive bortezomib och ett immunmodulerande läkemedel (dvs talidomid, lenalidomid eller pomalidomid) [85]. Rekommenderad startdos är 20 mg en gång dagligen som tas oralt på dag 1, 3, 5, 8, 10 och 12 i upprepade 21-dagarscykler. Bortezomib och dexametason ges i 3-veckorscykler med dosering enligt 11.6. Panobinostat omfattas ej av läkemedelsförmånen.

14.1.10. Elotuzumab

Elotuzumab i kombination med lenalidomid och dexametason är godkänt för behandling av patienter som har fått minst en tidigare behandlingsregim [86]. Dosen är 10 mg/kg som iv infusion varje vecka (28-dagarscykel) på dag 1, 8, 15 och 22 under de första två cyklerna, och därefter från cykel 3 varannan vecka på dag 1 och 15. LenDex doseras enligt punkt 14.1.4, med undantag av att 28 mg dexametason (istället för 40 mg) ska ges de dagar som elotuzumab ges. Särskilda infusionsrutiner (se FASS) ska beaktas, och premedicinering med kortikosteroider, antihistamin, paracetamol och H2-blockerare ska ges. Elotuzumab är granskat av NT rådet och bedömts som ej kostnadseffektivt.

14.1.11. Daratumumab

Daratumumab är en monoklonal CD38-antikropp som är EMEA godkänd för behandling av patienter med återfall vilka har fått tidigare behandling med såväl proteasomhämmare (bortezomib, carfilzomib) och ett immunmodulerande läkemedel (talidomid, lenalidomid, pomalidomid), och vars sjukdom progredierade under pågående behandling med den senast givna behandlingsregimen [87]: Ca 1/3 av dessa multirefraktära patienter i studien responderade med minst PR, och större delen uppnådde stabil sjukdom. Daratumumab är även godkänt att ges i kombination med lenalidomid och dexametason [88] eller bortezomib och dexametason [89] för behandling av patienter med återfall efter minst en tidigare behandling. Dosen är 16 mg/kg som iv infusion enligt följande schema: Som monoterapi eller i kombination med lenalidomid: 1 gång per vecka v. 1–8, 1 gång varannan vecka v. 9–24, 1 gång i månaden fr.o.m. v. 25 till sjukdomsprogress. I kombination med bortezomib: 1 gång per vecka v 1–9, 1 gång var tredje vecka v. 10–24 (totalt 5 doser), 1 gång i månaden fr.o.m. v 25 till sjukdomsprogress. P.g.a. stor

risk för infusionsreaktioner ska särskild rutiner beaktas vid infusion, se FASS för administrering och premedicinering med kortikosteroider, paracetamol och antihistamin ska ges. Infusionsreaktionerna är vanligast vid första infusionen. Daratumumab som monoterapi är granskat av NT-rådet och rekommenderas för användning enligt indikationsskrivningen för monoterapi.

14.1.12. Ixazomib

Ixazomib är en peroral proteasomhämmare som i kombination med lenalidomid och dexametason är EMEA godkänd för behandling av patienter med återfall som tidigare har fått minst en behandlingsregim [90]. Dosen är 4 mg på dag 1, 8 och 15 i 28-dagarscykler. Kombinationen ger upphov till övergående hudutslag hos 25% av patienterna. Dessa kan behandlas med lokala steroider och behöver inte leda till utsättning av läkemedlet. Ixazomib omfattas av läkemedelsförmånen som ett peroralt alternativ från 3:e linjens behandling.

14.1.13. Melfalan-prednisolon

Många patienter förblir idag melfalan-naiva långt ut i behandlingskedjan. För sådana patienter kan MP övervägas i sena behandlingslinjer. Se [avsnitt 11.1](#).

14.1.14. Kombinationsbehandlingar

Kombinationen carfilzomib (dos 56 mg/m²) och dexametason (KD) har visat sig vara effektivare än bortezomib-dexametason med avseende på förlängd PFS och OS [83]. Effektiva kombinationer med lenalidomid eller bortezomib är carfilzomib-Len-Dex (KRD), bortezomib-Len-Dex (VRD), LenCyDex och daratumumab-Len-Dex, daratumumab-bortezomib-Dex, bortezomib-cyklofosamid-Dex (VCD) och carfilzomib-cyklofosamid-Dex (KCD). Trekombination med LenDex plus bortezomib, daratumumab eller carfilzomib har i studier visat sig effektivare än enbart LenDex (f.n. i oktober 2019 rekommenderas dock inte trekombinationerna med daratumumab eller carfilzomib för rutinmässig användning förutom KCD). Bortezomib i kombination med talidomid och kortison (VTD) eller antracykliner kan användas vid senare återfall. Bendamustin-bortezomib, bendamustin-talidomid och lenalidomid-bendamustin har visat sig vältolererat [91]. Se regimkapitlet [11.2](#), [11.3](#) och [11.5-11.10](#).

Rekommendationer

När ska behandling initieras vid återfall?

Det är viktigt att inte vänta för länge så att patienten hinner få symtom eller organpåverkan, t.ex. nya skelettlesioner. Vid biokemisk relaps enbart, bör monitorering av M-komponenten intensifieras. När riskfaktorer för snabb progress föreligger, såsom aggressiv sjukdom vid diagnos, kort första remission med suboptimal respons, eller tidigare njursvikt utlöst av fria lätta kedjor eller högrisk cytogenetik, bör man överväga att starta behandling vid biokemisk relaps utan att vänta på symptom [92].

Hur länge ska man behandla?

Det kan vara motiverat att stoppa behandlingen när en stabil platåfas är uppnådd för att minska risken för toxicitet. Om behandlingen är vältolererad kan dock längre tids behandling övervägas. För underhållsbehandling, se [avsnitt 10.3.3](#) Konsoliderings- och underhållsbehandling.

Första återfall med långsam M-komponentstegring utan symptom

Lång första platåfas (>12 månader) – Avvakta med behandling men följ patienten månatligen. När behandling bedöms indicerad, starta med samma behandling som i första linjen om den var vältolererad. (++) . Vid proteasomhämmarbaserad behandling bör carfilzomib övervägas (++++), med iakttagande av försiktighet vid känd hjärtsjukdom, hypertoni och hos äldre.

Kort första platåfas (< 12 månader) – Som ovan. När behandling inleds, byt behandling, och starta innan tecken till ROTI. Kan kräva behandling med tredrogekombination. (+++). Vid byte till proteasomhämmarbaserad behandling bör carfilzomib väljas (++++), se dock ovan.

Återfall under pågående behandling – Byt till annan behandlingstyp med nya läkemedel.

Första återfall med snabb M-komponentstegring och/eller progredierande symptom

Starta behandling snabbt. Välj annan behandling än den som gavs vid första linjen. Tredrogekombination bör övervägas, se 14.1.13 (+++). Vid tidigt återfall och snabb kinetik bör underhållsbehandling övervägas, se [avsnitt 10.3.3](#) Konsoliderings- och underhållsbehandling. (++)

Om det rör sig om en ung välmotiverad patient kan man efter individuell bedömning överväga allogen transplantation. Se [kapitel 15](#). Allogen stamcellstransplantation.

Återfall med solitärt skelettplasmocytom

Ge lokal strålbehandling (se avsnitt 117.1. Palliativ strålbehandling). Följ patienten noga och starta systemisk behandling först vid ny sjukdomsmanifestation. (+)

Senare återfall

Man kan med fördel upprepa tidigare framgångsrik behandling. Hos patienter som fått flertalet behandlingslinjer och där sjukdomen är avancerad bör fokus läggas på livskvalitet. Hos patienter med flera återfall inom 2 år efter diagnos är prognosen dålig och det kan vara motiverat att behandla till progress. Patienter med progress på lenalidomid och bortezomib kan vara kandidater för bendamustin, pomalidomid, daratumumab eller kliniska studier med nya droger. Vid progress under pågående behandling och påvisad refraktäritet mot såväl proteasomhämmare som immunmodulerare bör behandling med daratumumab övervägas (++) . Man kan ta kontakt med en myelomexpert angående möjligheten att behandla med icke-registrerade läkemedel. Ge om möjligt kombinationsbehandling, ompröva behandlingen tidigt och byt preparatgrupp. (++)

Kontinuerlig behandling

Kontinuerlig behandling till progress bör övervägas till patienter med tidigt eller aggressivt återfall. Mest erfarenhet finns av lenalidomid, talidomid och bortezomib. (++)

14.2. Riktlinjer för val av behandling vid olika komplikationer

I stort sett är det aldrig indikation för att använda något medel som singeldrog. Nedanstående råd gäller alltså vilket medel som ska användas som bas. Detta ska i nästan alla fall kombineras med steroider och i utvalda fall också konventionell cytostatikabehandling alternativt ytterligare ett basläkemedel.

Komplikation	Lämpligt basläkemedel
Njursvikt	Bortezomib, carfilzomib, talidomid, pomalidomid, daratumumab, bendamustin
Trombocytopeni	Talidomid, daratumumab
Neutropeni	Bortezomib, carfilzomib, talidomid, daratumumab
Neurotoxicitet	Lenalidomid, carfilzomib, bendamustin, pomalidomid, daratumumab, ixazomib
Problem med parenteral behandling	Lenalidomid, talidomid, pomalidomide, ixazomib

14.2.1. Aggressivt återfall med stor extramedullär tumörbörda

Kräver behandling snabbt. Tredrog-kombination rekommenderas. Kan ibland, dock oftast kortvarigt, svara på konventionell kemoterapeutisk behandling av lymfomtyp t ex CHOP eller VTD-PACE även när patienten är refraktär mot sedvanlig myelombehandling. (+)

14.2.2. Palliativ cytostatikabehandling

Cyklofosfamid och kortison är oftast vältolererat och kan ge viss symtomlindring. Perorala regimer kan vara att föredra. Lågdos-talidomid är relativt atoxiskt och kräver inte hematologisk monitorering med provtagning.

För andra lämpliga regimer, se [avsnitt 11](#). Behandlingsregimer.

14.2.3. Bisfosfonatbehandling vid återfall

Bör alltid återupptas eller startas vid återfall. Behandling bör ges månatligen om nya skelettmanifestationer uppstått vid återfall. (++) Till övriga ges behandling var 3:e månad. (+)

KAPITEL 15

Allogen stamcellstransplantation

Allogen transplantation (allo-SCT) med benmärg och senare blodstamceller har i Sverige utförts vid myelom sedan 1980-talet. Trots detta ingår inte allo-SCT i rutinbehandlingen vid myelom, och inget konsensus finns bland hematologer i världen om, när och hur denna behandlingsform ska användas. Till stor del hänger detta ihop med behandlingens tidigare höga toxicitet och risk för död i transplantationsrelaterade komplikationer (TRM); med myeloablative konditionering låg denna risk så högt som 40 %, och i registerstudier har visats att chansen till överlevnad var bättre för autolog stamcellstransplantation (ASCT) än för allo-SCT [93]. Efter övergången till reduced intensity conditioning (RIC) samt introduktion av bättre understödande behandling ffa som förebyggande och behandlande av infektioner har komplikationerna och mortalitetsrisken minskat väsentligt.

ASCT följt av RIC-SCT har jämförts med enbart ASCT som del av primärbehandlingen i sex prospektiva kontrollerade studier, baserade på ”biologisk randomisering” (tillgänglig HLA-matchad syskondonator eller ej) [78, 94-100]. Två av studierna [94, 97, 100] visade förlängd långtidsöverlevnad med RIC-SCT, medan ingen skillnad sågs i de övriga [78, 95, 96, 98, 99]. De studier som visade fördel för RIC-SCT inleddes dock innan de nya effektiva myelomläkemedlen fanns tillgängliga, varför endast äldre typer av läkemedel användes i induktionsbehandlingen före transplantation.

För allo-SCT vid återfall efter ASCT finns endast data från ett fåtal retrospektiva studier, av vilka de flesta är små [101-104]. OS efter transplantation ligger på ca 50–60 % efter tre års uppföljning, vilket i jämförelse med retrospektiva kontrollpatienter utan donator är bättre eller lika bra. Resultaten är dock svårvärderade då det rör sig om utvalda patienter som behandlats inom klinisk praxis. Det kan påpekas att situationen är liknande för allo-SCT även vid andra indikationer än myelom, då väldigt få randomiserade, kontrollerade studier finns för någon indikation.

Rekommendationer

- Det vetenskapliga underlaget för allo-SCT både som del av primärbehandling och efter återfall är begränsat och diskordant, och är otillräckligt för att kunna rekommendera allo-SCT vid myelom oavsett sjukdomsskede.
 - Primärbehandling: Högdos-melfalan/ASCT efterföljt av RIC-SCT i sekvens, efter uppnådd respons \geq VGPR efter induktionsbehandling, kan övervägas för utvalda patienter upp till 50 års ålder med högrisk-cytogenetik och där det finns en HLA-identisk syskondonator eller välmatchad obesläktad givare (9/10). (++)
 - Första återfall efter ASCT: RIC-SCT kan övervägas för utvalda patienter upp till 60 års ålder, med behandlingssensitivt återfall/progress $<$ 18 månader efter högdos-melfalan/ASCT. (++)
 - Allo-SCT har ingen plats vid avancerad refraktär sjukdom och sena återfall.
- Man bör först ta kontakt med ett allogentransplantationscentrum och en expert på allogentransplantation vid myelom för att diskutera dessa fall.

KAPITEL 16

Understödjande vård

16.1. Bisfosfonatbehandling och annan osteoklasthämning

Klodronat p.o., pamidronat i.v. och zoledronsyra i.v. minskar skelettsmärta, samt minskar incidensen av och förlänger tiden till skelettrelaterade händelser (SRE) vid symtomatiskt myelom [105-107]. Det har gjorts två större randomiserade studier där två bisfosfonatpreparat jämförts. I den ena jämfördes i.v. pamidronat med i.v. zoledronat [108]. Effekten på skelettsmärta och SRE var likvärdig för de två preparaten. I den andra jämfördes i.v. zoledronat med p.o. klodronat. SRE var signifikant färre och OS förlängd i den zoledronatbehandlade gruppen. Skillnad sågs både hos patienter med och utan skelettdestruktioner på slätröntgen [109]. Skillnad i OS har dock inte setts i någon direkt jämförande studie mellan zoledronat och pamidronat. Två doser av pamidronat, 90 mg vs 30 mg, har jämförts i en randomiserad studie. Ingen skillnad sågs [110].

Optimal behandlingstid med bisfosfonat är inte känd. I de randomiserade placebokontrollerade studierna gavs bisfosfonat i högst två år varför detta rekommenderats. I MRC-IX-studien gavs emellertid zoledronat till progress. Värdet av detta är inte utvärderat [109].

Bisfosfonatbehandling kan leda till käkosteonekros (BONJ). Risken är större vid i.v. än p.o. behandling [109]. Förebyggande tandvård före behandlingsstart minskar risken. Om tandextraktion eller andra käkkirurgiska ingrepp behöver göras efter det att bisfosfonatprofylax startats finns inga belägg för att uppehåll med i.v. profylax är av värde eftersom bisfosfonaterna finns kvar i årtal i skelettet [111, 112].

Optimal tidpunkt för start av i.v. bisfosfonatprofylax är oklar. I ett par bisfosfonatstudier har patienter med asymtomatisk sjukdom inkluderats [113, 114]. Möjligen sågs en viss skelettskyddande effekt men i övrigt påverkades inte progress till behandlingskrävande sjukdom.

De kväveinnehållande bisfosfonaterna pamidronat och zoledronat kan ge tubulär skada och försämra njurfunktionen. Risken är störst om den rekommenderade dosen eller infusionshastigheten överskrider [16, 106, 115, 116]. Vid skelettsjukdom och samtidig svår njursvikt kan denosumab övervägas [117]. Denosumab är en monoklonal antikropp som binder RANKL och hämmar aktiveringen av dess receptor och påverkar på det sättet osteoklast funktion och överlevnad. Effekten upphör snabbt vid terapiavbrott jämfört med bisfosfonaterna. Denosumab har i en jämförande studie med zoledronat visat likvärdig effekt att förhindra skeletthändelser. Denosumab ges som s.c. injektion var 4:e vecka och har mindre renal toxicitet än bisfosfonater men har inte tillräckligt utvärderats vid creatinin-clearance understigande 30 ml/min [117].

Rekommendationer

Profylaktisk behandling med intravenös bisfosfonat ska ges vid nydiagnostiserat symtomatiskt myelom, med eller utan skelettdestruktioner, och utan allvarlig njurfunktionsnedsättning (++++).

I första hand rekommenderas zoledronat 4 mg i.v. var 4:e v. Alternativt kan pamidronat 30 mg ges var 4:e v. Vid kreatininstegring rekommenderas försiktighet, med dosreduktion enligt FASS, eller att avstå från behandling.

Bisfosfonater bör inte ges vid CrCL < 30 ml/min (+++) och denosumab 120 mg s.c. var 4:e vecka kan i dessa fall övervägas. Njurfunktion bör följas regelbundet. Tillskott med kalcium/D-vitamin bör ges vid behandling med zoledronat eller denosumab.

Behandling bör ges i minst 2 år (++) . Vid CR efter högdosbehandling kan kortare behandlingstid övervägas. Vid progress av myelomsjukdom bör bisfosfonatprofylax återupptas (+). Se [14.2.3](#) Bisfosfonatbehandling vid återfall.

Tandläkare bör bedöma tandstatus och åtgärda infektionsfoci innan start av profylax-behandling. Upphåll behöver inte göras vid käkkirurgiskt ingrepp. Under pågående profylax bör behandlande läkare vara observant på risken för osteonekros. Om osteonekros uppträder ska bisfosfonatbehandlingen avbrytas.

Bisfosfonatprofylax ska inte ges vid nydiagnostiserat asymtomatiskt myelom (++++)

16.2. Infektionsprofylax

Infektionsrisken vid myelom är ökad redan tidigt i sjukdomsförloppet på grund av hypogammaglobulinemi samt försämring av lymfocytfunktion och plasmacellsfunktion. Risken är störst de första två månaderna av induktionsbehandlingen men en ny topp ses vid ett mer avancerat skede av sjukdomen. Vanligaste bakteriella agens är *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* och gramnegativa bakterier [\[118\]](#). Vid misstanke om infektion bör man efter odlingar sätta in bredspektrumantibiotika med täckning för kapselförsedda och gramnegativa bakterier.

16.2.1. Antibakteriell profylax

Användande av primär antibiotikaproylax är kontroversiellt och rutinmässigt användande kan inte rekommenderas [\[119\]](#).

16.2.2. Profylax mot reaktivering av varicella-zostervirus

En ökad risk för herpes zoster (reaktivering av varicella-zostervirus, VZV) har påvisats vid behandling med proteasominhibitorer [\[120, 121\]](#). Antiviral profylax bör ges vid behandling med bortezomib carfilzomib, ixazomib and daratumumab samt efter högdosbehandling/ASCT. Aciklovir [\[122\]](#) och valaciklovir [\[123\]](#) är fullgoda profylaxalternativ.

16.2.3. Profylax mot pneumocystis jirovecii

Profylax mot pneumocystis jirovecii pneumoni (PCP) bör ges då man använder en behandlingsregim innehållande en kortison-dos motsvarande prednison 20 mg eller mer per dag under minst fyra veckor [124], samt efter högdosbehandling/ASCT [121]. Peroralt trimetoprim-sulfa är rekommenderat förstahandsval som PCP-profylax, då det nära nog eliminerar insjuknande i PCP hos immunsupprimerade patienter [125]. Vid sulfaöverkänslighet är oral suspension atovakvon eller pentamidininhalation effektiva alternativ [124]. Pentamidininhalation kräver av säkerhetsskäl särskilt anpassade lokaler varför tillgängligheten i landet är begränsad.

16.2.4. Immunglobulinbehandling

Profylaktisk immunglobulinbehandling bör övervägas vid kombinationen hypogammaglobulinemi och återkommande bakteriella (luftvägs)infektioner då detta minskar insjuknande i svåra infektioner [126]. Däremot finns inget skäl att ge immunglobulinprofylax till patienter med enbart hypogammaglobulinemi i frånvaro av återkommande infektioner. En individuell bedömning av varje patient måste göras och effekten av insatt behandling utvärderas för beslut om fortsatt behandling ska ges. Immunglobulin kan ges intravenöst eller subkutant. Olika doseringar kan användas.

16.2.5. Vaccinationer

Influensavaccination bör ges årligen men antikroppssvar och skyddande effekt anses nedsatt vid myelom [127, 128]. Därför bör vaccination av närstående och sjukvårdspersonal rekommenderas som ytterligare preventiv strategi [129]. Vaccination mot pneumokocker anses av Socialstyrelsen vara av värde för vissa riskgrupper som patienter med lymfom, Hodgkins sjukdom m.fl. och patienter med immunosuppressiv behandling [130]. Studier visar låga nivåer av skyddande antikroppar redan före vaccination men även ett dåligt antikroppssvar efter pneumokockvaccination hos många myelompatienter [128, 131]. Pneumokockvaccination bör med hänsyn till låg kostnad, minimal toxicitet och möjlig effekt ändå övervägas [118]. Efter högdosbehandling/ASCT bör man ge revaccination för tetanus, difteri och polio, samt pneumokockvaccin [132].

Rekommendationer

Antibiotikaprofylax mot bakteriella infektioner rekommenderas inte annat än i undantagsfall. (+++)

Peroralt aciklovir 400 mg x 2 alternativt valaciklovir 250 mg x 2 bör ges som profylax mot herpes zoster under behandling med bortezomib eller carfilzomib och under 3 månader efter högdosbehandling med autolog stamcellstransplantation. Dosreduktion vid nedsatt njurfunktion. (+++)

Trimetoprim-sulfametoxazol 80 mg/400 mg p.o. bör ges som PCP-profylax vid behandling med kortison i dos motsvarande prednison 20 mg eller mer per dag givet i minst 4 veckor och under 3–6 månader efter högdosbehandling med autolog stamcellstransplantation. Vid sulfatöverkänslighet bör man använda oral suspension atovakvon 750 mg x 2 eller inhalation pentamidin 300 mg en gång per månad. (++)

Immunglobulinbehandling vid hypogammaglobulinemi kombinerat med återkommande bakteriella (luftvägs)infektioner bör övervägas efter individuell bedömning av varje patient. Immunglobulin kan ges intravenöst (IVIG) var 3–4:e vecka eller subkutant (SCIG) varje vecka. Olika doseringar kan användas. Utvärdering efter 6–12 månader och då eventuellt dosjustering. (++)

Årlig influensavaccination bör ges men den skyddande effekten anses nedsatt. (+)

Pneumokockvaccination bör övervägas men den skyddande effekten anses nedsatt. (+)

Efter högdosbehandling/ASCT bör revaccination för tetanus, difteri och polio ges med 3 injektioner, med start 6 månader efter behandlingen, samt bör pneumokockvaccin ges med en injektion. (++)

16.3. Njursvikt

Patienter med njursvikt, där myelom misstänks vara bakomliggande orsak, ska handläggas skyndsamt. Snabbt och adekvat omhändertagande kan förhindra bestående njurskada. Ca 20 % av patienterna med nydiagnostiserat myelom har njursvikt med GFR < 30 ml/min. Den vanligaste orsaken är toxisk effekt av monoklonala lätta kedjor vilka kan skada njuren genom utfällning i tubuli (myelomnjure). Andra plasmacellsrelaterade orsaker till njursvikt är amyloidos och light chain deposit disease. Bidragande faktorer till njursvikt kan vara hyperkalcemi, dehydrering, infektion och behandling med nefrotoxiska läkemedel. Njursvikt vid diagnos är associerad med ökad risk för död inom 2 månader. Bestående njursvikt är prognostiskt ogynnsam, däremot föreligger motstridiga uppgifter om reversibel njursvikt är prognostiskt ogynnsam eller inte.

16.3.1. Handläggning vid akut njursvikt

- Hydrera, eftersträva urinmängder > 3 l/dygn.
- Ge högdos-steroider, t.ex. dexametason 40 mg/dag p.o.
- Behandla myelomsjukdomen.
- Behandla eventuell infektion.
- Behandla eventuell hyperkalcemi.
- Behandla eventuell hyperurikemi.

- Undvik nefrotoxiska läkemedel såsom aminoglykosider och NSAID-preparat.
- Undvik i.v. röntgenkontrastmedel.

I utvalda fall kan alkalisering av urin övervägas, t.ex. vid hyperurikemi. Det är tveksamt om alkalisering skyddar tubuli mot skada av lätta kedjor [133] och vid hyperkalcemi har alkalisering ingen plats.

Om njurfunktionen inte snabbt förbättras av ovanstående åtgärder – konsultera en njurspecialist.

För val av behandlingsregim hänvisas till behandlingsavsnitten för yngre respektive äldre patienter. Läkemedel som kan ges utan dosreduktion vid svår njursvikt är bortezomib, talidomid, bendamustin, pomalidomid, doxorubicin, daratumumab och steroider. Cyklofosfamid och ixazomib kan ges i reducerad dos. Melfalan och lenalidomid bör undvikas vid akut svår njursvikt.

Hemodialys startas på gängse indikation efter bedömning av en njurspecialist. Värdet av extra högpermeabelt dialysmembran är dåligt belagt.

Plasmaferes för behandling av njursvikt pga. myelomnjure har ingen påvisad effekt [134].

16.3.2. Handläggning vid kronisk njursvikt

Handläggning i samråd med en njurspecialist rekommenderas. Vid dialyskrävande sjukdom är såväl hemodialys som peritonealdialys tänkbara alternativ. Vid kvarstående grav njursvikt trots välbehandlad myelomsjukdom i platåfas kan njurtransplantation i vissa fall vara ett lämpligt behandlingsalternativ.

Specifik myelombehandling ges enligt riktlinjerna i behandlingsavsnitten för yngre respektive äldre patienter, dock med hänsyn till graden av njurfunktionsnedsättning vid dosering.

Talidomid, bortezomib, bendamustin, pomalidomid, doxorubicin och steroider kan ges utan dosreduktion även vid dialyskrävande sjukdom. Lenalidomid och ixazomib reduceras enligt rekommendationerna i FASS. Melfalan har en delvis njurfunktionsberoende elimination med stor interindividuell variation. Vid GFR < 30 ml/min bör melfaladosen i första kuren reduceras till 75 % av normaldos, dvs. 3 i stället för 4 dagars behandling. Högdosbehandling med melfalan och efterföljande stamcellsstöd är möjlig att utföra även vid dialyskrävande njursvikt.

Morbiditeten och mortaliteten ökar dock signifikant vid svår njursvikt. Dosreduktion av melfalan till 100–140 mg/m² rekommenderas vid GFR < 30 ml/min. Vid stamcellsmobilisering kan endast G-CSF ges som alternativ till cyklofosfamid i kombination med G-CSF.

Vid svår kronisk njursvikt och förväntad överlevnad >5 år kan njurtransplantation övervägas.

16.4. Hyperkalcemi

Hos ca 1/3 av myelompatienterna uppkommer någon gång under sjukdomsförloppet hyperkalcemi, vilken kan vara symtomatisk eller asymtomatisk.



16.4.1. Mild hyperkalcemi (S-Ca < 2,9 mmol/l eller joniserat Ca < 1,45 mmol/l)

- Oral rehydrering kan vara tillräckligt

Ge kortison doserat enligt den behandlingsregim mot myelom som planeras. Sänkning av S-Ca förväntas efter 3–4 dagar.

Starta specifik myelombehandling.

16.4.2. Måttlig eller svår hyperkalcemi (S-Ca ≥ 2,9 mmol/l eller joniserat Ca ≥ 1,45 mmol/l)

- I.v. rehydrering (till exempel NaCl). Ge vid behov diuretika i.v.

Ge kortison i doser som vid planerad myelombehandling.

Starta specifik myelombehandling.

Ge i.v. bisfosfonat, doserat enligt FASS. Signifikant sänkning av Ca-nivå kan förväntas efter 1–2 dygn med maximal effekt efter 3–7 dygn vid hyperkalcemi pga. malignitet. Möjligen är zoledronat mer effektivt än pamidronat vid behandling av hyperkalcemi pga. malignitet [135].

16.4.3. Svår, symtomgivande hyperkalcemi

Vid svår, symtomgivande hyperkalcemi där snabb sänkning av S-Ca är önskvärd kan i.v.

kalcitonin (Miacalcic®) ges, doserat enl. FASS, i väntan på effekt av övriga åtgärder.

Behandlingseffekten är kortvarig (timmar), och upprepade infusioner krävs i väntan på effekt av övriga vidtagna åtgärder mot hyperkalcemin.

16.5. Anemi

Vid myelomdiagnosen har 2/3 av patienterna anemi. Genesen är multifaktoriell och andra icke-myelomrelaterade anemiorsaker såsom brist på järn eller vitaminer bör uteslutas innan anemin börjar behandlas.

Anemin kan behandlas med blodtransfusion eller med erytropoesstimulerande läkemedel (ESA). Myelomspecifik behandling kan i sig påverka Hb-nivån varför behandlingseffekten bör avvaktas innan behandling med ESA inleds. Behandling med ESA ger en signifikant högre Hb-ökning vid canceranemi än vad cytostatikabehandling gör ensamt (++++) samt reducerar behovet av blodtransfusioner.

Behandling med ESA bör övervägas vid Hb < 100 g/l med mål-Hb ≤ 120 g/l (+++). Vid Hb över 120 g/l sätts ESA ut och sätts in igen när Hb är < 120 g/l med ESA-dosen reducerad med 25 %. Om ingen effekt på blodvärde eller transfusionsbehov ses efter 6–8 veckors behandling med ESA sätts detta ut (++++).

Ett alternativ till ESA är blodtransfusion. De registrerade ESA-preparaten är likvärdiga vad gäller effekt och säkerhet (++++).

Vid absolut eller funktionell järnbrist (järnmättnad < 20 % eller ferritin < 100–300 µg/l) leder intravenös järnsubstitution till en bättre Hb-respons än ingen eller p.o. järnsubstitution (+++) och reducerar behovet av blodtransfusioner (+++). Optimal järndos och doseringsintervall är i dagsläget oklara.

16.6. Venös tromboembolism

Patienter med myelom löper ökad risk att drabbas av venös tromboembolism (VTE) jämfört med den övriga befolkningen. Risken är störst när talidomid eller lenalidomid ges i kombination med högdos-dexametason eller vid kombinationsbehandling med cytostatika. Risken är låg vid singelbehandling med talidomid eller lenalidomid. Individuella riskfaktorer som tidigare VTE, övervikt, associerade sjukdomar och immobilisering är av betydelse.

Två randomiserade studier har undersökt vilken som är den bästa profylaxbehandlingen mot VTE hos patienter med myelom som behandlats med talidomid eller lenalidomid [136, 137]. Ingen signifikant skillnad noterades mellan Waran, lågmolekylärt heparin (LMWH) och acetylsalicylsyra (ASA). Risken för blödning verkar vara högst vid fulldos Waran. Erfarenheterna av NOAK:s (non-vitamin K orala antikoagulantia) är begränsade.

Inga jämförande studier för bästa tromboprofylax finns hos patienter som behandlas med pomalidomid. Det är dock rimligt att följa samma riktlinjer som vid talidomid/lenalidomid-behandlade patienter.

Rekommendationer

När man bedömer behovet och väljer typen av tromboprofylax görs en avvägning mellan (++)

- individuella riskfaktorer (övervikt, tidigare tromboemboli, förekomst av centrala katetrar, komorbiditet, operativa ingrepp, behandling med erythropoetin och ärftliga koagulationsdefekter)
- myelomrelaterade riskfaktorer (hyperviskositet)
- behandlingsrelaterade riskfaktorer (högdos av steroider, talidomid, lenalidomid, pomalidomid, behandling med kombinationer med flera cytostatika).

Om patienter behandlas med talidomid, lenalidomid eller pomalidomid i kombination med högdos-steroider, doxorubicin eller med kombinationscytostatika, eller om två eller fler individuella eller myelomrelaterade riskfaktorer föreligger rekommenderas LMWH. I övriga fall rekommenderas ASA. (+++)

Profylax bör oftast ges under hela behandlingen. Hos patienter som får LMWH rekommenderas att re-evaluera efter 4 månader, om standard- eller lågrisk kan man överväga att byta till ASA (++)

Försiktighet måste iaktas hos patienter med njursvikt eller trombocytopeni, då profylaxen kan behöva dosjusteras.

Profylax med LMWH (t.ex. inj. enoxaparin 40 mg el. dalterapin 5000E subkutant/dag):

- Rekommenderas vid behandling med talidomid, lenalidomid eller pomalidomid (++) + steroider. (++++).

Om rekommenderad antikoagulantibehandling är svår att genomföra kan ASA (T. Trombyl 75 mg/dag) vara ett alternativ. Vid trombocytopeni (TPK < 50) bör VTE-profylax inte ges rutinmässigt. (++)

VTE under pågående behandling med talidomid, lenalidomid eller pomalidomid:

- VTE handläggs på sedvanligt sätt. Om myelombehandlingen bedöms ha effekt rekommenderas kort behandlingssuppehåll under några dagar och sedan kan denna fullföljas planenligt. Antikoagulantibehandling rekommenderas så länge myelombehandlingen pågår. (++)

16.7. Perkutan vertebroplastik

Perkutan vertebroplastik (PVP) bör övervägas som ett komplement eller alternativ för behandling av svår smärta vid kotkompressioner eller osteolytiska kotmetastaser hos patienter som inte svarar på konventionell medicinsk behandling eller i de fall där man avböjer ett kirurgiskt stabiliserande ingrepp.

PVP är ett mindre perkutant ingrepp som innebär injektion av bencement i en kota under genomlysning i syfte att smärtlindra eller stabilisera kotan [38]. För patienter med kotmetastaser i halsryggen kan PVP leda till möjlighet att avveckla hård halskrage. Myelompatienter kan få snabb och bestående smärtlindring efter PVP [138].

Risken för komplikationer ligger på 3–5 %. Enstaka allvarliga komplikationer som cementembolier till lungorna och även dödsfall har rapporterats. Cementläckage i spinalkanalerna är oftast asymtomatiskt, men kan ge påverkan på ryggmärgen eller nervrötterna. En lyckad PVP-behandling innebär, förutom snabb smärtlindring, förbättrade möjligheter till mobilisering av patienten, minskat behov av morfinanalgetika och ökad livskvalitet [138, 139]. Tillgängligheten av PVP i landet är begränsad.

Rekommendationer

Perkutan vertebroplastik (PVP) bör övervägas som komplement eller alternativ för behandling av svår smärta vid kotkompressioner eller osteolytiska kotmetastaser hos patienter som inte svarar på konventionell medicinsk behandling. (+)

16.8. Ryggmärgskompression

Ryggmärgskompression kan orsakas av plasmocytom eller skelettlesioner som trycker mot ryggmärgen. Den kliniska bilden varierar beroende på nivån av ryggmärgskompressionen, utbredningen av myelomförändringen och med vilken hastighet kompressionen uppstår. Vanligtvis ses ryggsmärta, nedsatt känsel, domningar, svaghet i extremiteter, gångsvårigheter eller sfinkterstörning av urinblåsa och tarm. Ryggmärgskompression är en medicinsk akutsituation som kräver diagnostik och insatt behandling inom 24 timmar.

Vid misstanke om ryggmärgskompression hos en myelompatient bör i första hand akut MRT helrygg utföras [140, 141]. Om MRT inte är tillgängligt eller kontraindikerat bör i stället akut DT helrygg göras. Redan vid klinisk misstanke om ryggmärgskompression startas behandling med steroider [83]. Diskussion bör omgående ske med ryggkirurg eller neurokirurg (beroende på lokal expertis) och med strålbehandlingsläkare om val av lämplig behandling.

Lokal strålbehandling är förstahandsval vid mjukdelssjukdom (extraskellettalt plasmocytom) och bör inledas inom 24 timmar från diagnos. 10 x 3 Gy är en strålbehandlingsregim som tillämpats på myelompatienter [142]. Vid uttalad motorisk påverkan, progredierande symtom trots kortikosteroider eller om strålbehandling inte kan startas inom 24 timmar bör dekomprimerande kirurgi övervägas. Om ryggmärgskompressionen orsakas av benfragment som inkräktar på spinalkanalen bör akut dekompression med kirurgi övervägas [112].

Rekommendationer

Vid misstanke om ryggmärgskompression bör akut MRT helrygg alternativt DT helrygg utföras. (++)

Dexametason 40 mg per dag bör insättas omgående alternativt annan kortikosteroid i ekvipotent dos. (+)

Lokal strålbehandling till slutdos 30 Gy i 10 fraktioner bör startas inom 24 timmar från diagnos och är förstahandsbehandling vid mjukdelssjukdom. (++)

Akut dekomprimerande kirurgi bör alltid övervägas. (++)

KAPITEL 17

Palliativ vård och insatser

En stor del av insatser inom palliativ vård är gemensamma för olika cancersjukdomar. Hänvisas till [Nationellt vårdprogram för palliativ vård](#), [Nationellt kunskapsstöd för god palliativ vård i livets slutskede](#), och [SOSFS 2011:7 Livsuppehållande behandling](#). När den diagnosspecifika behandlingen sviktar och ingen ytterligare sådan behandling finns att erbjuda, ska patienten ges möjlighet att få information om sin situation och möjligheter för att kunna påverka och planera för den sista tiden i livet. Viktiga brytpunkter för detta bör identifieras. Vid dessa säkerställs att patienten och de närstående får adekvat information och att vården planeras tillsammans med patienten utifrån de nya förutsättningarna. Brytpunktssamtalet dokumenteras i journal. Patienten och närstående ska försäkras tillgång till psykologiskt och existentiellt stöd, tillgång till adekvat medicinsk symtomlindrande vård ex. via hemsjukvård eller hospice, tillgång till omvårdnadsstöd som hemtjänst, hjälpmedel och att få läkemedel utifrån behov, vilket också innebär att läkemedel regelbundet omprövas och sätts ut när de inte längre gagnar patienten. Specialiserad palliativvård kan om så behövas konsulteras.

17.1. Palliativ strålbehandling

Lokal strålbehandling kan ofta ge effektiv smärtlindring vid skelettdestruktioner och kan vara frakturprebyggande. Även sjukdom i mjukdelar kan lindras. Hänsyn bör tas till potentiella strålbiverkningar med avseende på strålfält. Det finns variationer mellan sjukhus i användningen av strålbehandling, beroende på lokala behandlingstraditioner m.m.

Efter ortopedisk stabilisering av patologiska frakturer är det väsentligt med god sjukdomskontroll, och myelombehandling bör ges systemiskt och/eller med strålning. Inga randomiserade jämförande studier eller andra studier finns som talar för att strålning är att föredra om systembehandlingen har god effekt. Förutom traditionella cytostatika kan som regel systemisk myelombehandling ges samtidigt som pågående strålning.

Rekommendationer

- Strålbehandling 20 Gy med 4–5 Gy per fraktion och dag är en vanlig dos.
- För patienter i dåligt allmäntillstånd eller förväntad överlevnad mindre än ett år rekommenderas i första hand engångsbestrålning med 8 Gy.

KAPITEL 18

Underlag för nivåstrukturering

Behandling av myelom bör bedrivas vid specialiserade hematologienheter, där det finns tillräckliga kunskaper och resurser för att hantera de svåra överväganden och komplikationer som kan uppstå.

Yngre myelompatienter, som är aktuella för högdosbehandling och autolog stamcellstransplantation, behöver under detta skede av behandlingen skötas på specialiserade enheter där denna metodik finns. Huruvida dessa patienter i induktionsbehandlings- och uppföljningsskede sköts på en ”moderklinik” där stamcellstransplantation inte utförs, är beroende av lokala och geografiska förhållanden m.m. Man bör vara frikostig med att diskutera med expertis på myelomsjukdomen för att inhämta nya rön och information om tillämpliga kliniska behandlingsstudier.

Minimikrav för att diagnostisera och behandla patienter med myelom är följande:

- Minst en specialist i hematologi.
- Dagvårdsavdelning med möjlighet till parenteral cytostatikabehandling och ständig tillgång till läkare med hematologisk erfarenhet.
- Tillräckligt antal vårdplatser på specialavdelning så att patienter inte vårdas som överbeläggnings- eller satellitpatienter.
- Hög andel sjuksköterskor med erfarenhet av myelombehandling.
- Patienten ska ha en namngiven kontaktsjuksköterska.
- Möjlighet att ge transfusioner av erytrocyter och trombocyter även under helger.
- Möjlighet att ge iv antibiotika under nätter och helger
- Organisation för omhändertagande av patienter med neutropen feber och andra vårdkrävande infektioner på vårdavdelning utan dröjsmål, dygnet runt, veckans alla dagar. Dessa patienter bör vårdas i isoleringsrum.
- Tillgång till intensivvård.
- Möjlighet till elektiv inläggning av central venös infart (SVP, CVK).
- Etablerad samverkan med infektionsspecialist.
- Etablerad samverkan med neurokirurgisk/tumörortopedisk enhet.
- Etablerad samverkan med tandläkare med erfarenhet av patienter som genomgår cancerbehandling.
- Njurmedicinsk kompetens.
- Möjlighet till strålbehandling inom 24 timmar.
- Resurser för rapportering till kvalitetsregister och uppföljning av den egna vårdkvaliteten.
- Tillgång till rehabiliteringsteam (fysioterapeut, kurator, arbetsterapeut, dietist) med erfarenhet och intresse av cancervård.
- Tillgång till palliativ vård och avancerad sjukvård i hemmet.
- Möjlighet till regelbundna behandlingskonferenser, F2F eller via videolänk.
- Högdosbehandling med autolog stamcellstransplantation bör begränsas till specialiserade enheter med stor erfarenhet av detta, dvs. region-/universitetssjukhus.

KAPITEL 19

Kvalitetsregister

Samtliga fall med nyupptäckt asymtomatiskt och symtomatiskt myelom samt solitära extraskelletala och skelettala plasmacytom och plasmacellsleukemi ska anmälas till Myelomregistret, vilket är ett nationellt kvalitetsregister som ingår i Blodcancerregistret.

Rapporteringen görs elektroniskt till [RCC:s INCA-databas](#) när diagnosen är klar. Kvalitetsregisteranmälan ersätter klinikens lagstadgade anmälan till Cancerregistret. Vi rekommenderar starkt att rapporteringen sker i anslutning till handläggning av patienten, när uppgifter om status och diagnostik är aktuella som beslutsunderlag för val av behandlingsstrategi utan att invänta påstötning från monitor. Detta medför mindre arbetsinsats och bättre datakvalitet samt förbättrar möjligheten att använda registerdata för lokal och regional verksamhetsanalys.

Alla symtomatiska myelompatienter ska följas upp med en 1- och 3-årsblankett oavsett om de avlidit eller fått behandling. Asymtomatiska myelom och plasmacytom ska vid 1 och 3 år följas upp med en förfrågan om de utvecklats symtomatiskt myelom och i så fall ska en Anmälan 2 fyllas i.

Den senaste rapporten ([Rapport nr 5 mars 2018](#)) redovisade 5-års-överlevnadsdata för patienter diagnostiserade 2008–2015, och uppgifter om behandling och komplikationer under 1:a året hämtade från 1-år uppföljningsblanketten patienter diagnostiserade 2008–2015.

Detaljer om Blodcancerregistret finns på [INCA:s hemsida](#) samt i [Blodcancerregistrets](#) redovisning och ansökan till SKL om utvecklingsstöd.

KAPITEL 20

Kvalitetsindikatorer och målnivåer

20.1. Kvalitetsindikatorer fastställda i samråd med Svensk Förening för Hematologi (SFH) januari 2016

- Andel patienter registrerade i INCA inom 3 respektive 12 månader efter diagnos. Målvärden: > 70 % resp. > 95 %. (Täckningsgrad via Cancerregistret).
- Andel patienter med symtomatiskt myelom för vilka det genomförts R-ISS-stadieindelning inför behandling, Målvärde: 100 %.
- Andel patienter med symtomatiskt myelom där man genomfört FISH-analys inför behandling. Målvärde > 80 %.
- Andel patienter < 66 år som fått högdosbehandling med ASCT. Målvärde > 80 %.
- Andel patienter med symtomatiskt myelom som uppnått minst VGPR efter primärbehandling. Målvärde < 66 år > 70 %, > 66 år > 50 %.
- Relativ 3-årsöverlevnad hos patienter med symtomatisk myelom. Målvärde < 66 år > 90 %, 66 år-75 år 80 %, > 75 år > 70 %.
- Relativ 5-årsöverlevnad hos patienter med symtomatiskt myelom, < 66 år vid diagnos. Målvärde: 80 %.

20.2. Andra kvalitetsindikatorer

- Andel patienter med diagnosbesked och behandlingsplan inom 15 dagar efter remissutfärdande. Målvärde: 80 %
- Andel patienter med tid högst 5 dagar från diagnos till behandlingsstart på symtomatiska myelom. Målvärde: 80 %
- Andel patienter med symtomatiskt myelom som behandlats inom ramen för en klinisk studie. Målvärde 10 %
- Andel patienter med prov taget vid diagnos till Nationell biobank. Målvärde 50 %.

KAPITEL 21

Referenser

1. Liu T, Xu QE, Zhang CH, Zhang P. Occupational exposure to methylene chloride and risk of cancer: a meta-analysis. *Cancer causes & control: CCC*. 2013;24(12):2037-49.
2. Wallin A, Larsson SC. Body mass index and risk of multiple myeloma: a meta-analysis of prospective studies. *European journal of cancer*. 2011;47(11):1606-15.
3. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmann JA, Caporaso NE, Hayes RB, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood*. 2009;113(22):5412-7.
4. Kristinsson SY, Bjorkholm M, Goldin LR, Blimark C, Mellqvist UH, Wahlin A, et al. Patterns of hematologic malignancies and solid tumors among 37,838 first-degree relatives of 13,896 patients with multiple myeloma in Sweden. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2009;125(9):2147-50.
5. Kristinsson SY, Holmberg E, Blimark C. Treatment for high-risk smoldering myeloma. *The New England journal of medicine*. 2013;369(18):1762-3.
6. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology*. 2014;15(12):e538-48.
7. Rajkumar SV, Larson D, Kyle RA. Diagnosis of smoldering multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 2011;365(5):474-5.
8. Kastritis E, Terpos E, Moulopoulos L, Spyropoulou-Vlachou M, Kanellias N, Eleftherakis-Papaiakovou E, et al. Extensive bone marrow infiltration and abnormal free light chain ratio identifies patients with asymptomatic myeloma at high risk for progression to symptomatic disease. *Leukemia*. 2013;27(4):947-53.
9. Larsen JT, Kumar SK, Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, Rajkumar SV. Serum free light chain ratio as a biomarker for high-risk smoldering multiple myeloma. *Leukemia*. 2013;27(4):941-6.
10. Hillengass J, Fechtner K, Weber MA, Bauerle T, Ayyaz S, Heiss C, et al. Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(9):1606-10.
11. Kastritis E, Moulopoulos LA, Terpos E, Koutoulidis V, Dimopoulos MA. The prognostic importance of the presence of more than one focal lesion in spine MRI of patients with asymptomatic (smoldering) multiple myeloma. *Leukemia*. 2014;28(12):2402-3.
12. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, et al. International staging system for multiple myeloma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(15):3412-20.

13. Kastritis E, Zervas K, Symeonidis A, Terpos E, Delimbassi S, Anagnostopoulos N, et al. Improved survival of patients with multiple myeloma after the introduction of novel agents and the applicability of the International Staging System (ISS): an analysis of the Greek Myeloma Study Group (GMSG). *Leukemia*. 2009;23(6):1152-7.
14. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(26):2863-9.
15. Kumar S, Kaufman JL, Gasparetto C, Mikhael J, Vij R, Pegourie B, et al. Efficacy of venetoclax as targeted therapy for relapsed/refractory t(11;14) multiple myeloma. *Blood*. 2017;130(22):2401-9.
16. Chang JT, Green L, Beitz J. Renal failure with the use of zoledronic acid. *The New England journal of medicine*. 2003;349(17):1676-9; discussion -9.
17. Moreau P, Cavo M, Sonneveld P, Rosinol L, Attal M, Pezzi A, et al. Combination of international scoring system 3, high lactate dehydrogenase, and t(4;14) and/or del(17p) identifies patients with multiple myeloma (MM) treated with front-line autologous stem-cell transplantation at high risk of early MM progression-related death. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(20):2173-80.
18. Fayers PM, Palumbo A, Hulin C, Waage A, Wijermans P, Beksac M, et al. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. *Blood*. 2011;118(5):1239-47.
19. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, Landgren O, Blade J, Merlini G, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia*. 2010;24(6):1121-7.
20. Turesson I, Kovalchik SA, Pfeiffer RM, Kristinsson SY, Goldin LR, Drayson MT, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of lymphoid and myeloid malignancies: 728 cases followed up to 30 years in Sweden. *Blood*. 2014;123(3):338-45.
21. Perez-Persona E, Vidriales MB, Mateo G, Garcia-Sanz R, Mateos MV, de Coca AG, et al. New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood*. 2007;110(7):2586-92.
22. Mateos MV, Oriol A, Martinez-Lopez J, Gutierrez N, Teruel AI, de Paz R, et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2010;11(10):934-41.
23. En nationell cancerstrategi för framtiden. SOU 2009:11. In: Socialdepartementet, editor.: Regeringskansliet.
24. Socialdepartementet. Hälso- och sjukvårdslagen (1982:763). Available from: http://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/halso--och-sjukvardslag-1982763_sfs-1982-763.

25. Vårdhandboken. Available from: <https://www.varldhandboken.se/>.
26. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 2008;359(9):906-17.
27. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, Karamanesht I, Leleu X, Grishunina M, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *The Lancet Oncology*. 2011;12(5):431-40.
28. Morabito F, Brinchen S, Larocca A, Wijermans P, Victoria Mateos M, Gimsing P, et al. Bortezomib, melphalan, prednisone (VMP) versus melphalan, prednisone, thalidomide (MPT) in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients: A retrospective case-matched study. *American journal of hematology*. 2014;89(4):355-62.
29. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Russell NH, Bell SE, Szubert AJ, et al. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone (CTD) as initial therapy for patients with multiple myeloma unsuitable for autologous transplantation. *Blood*. 2011;118(5):1231-8.
30. Song MK, Chung JS, Shin HJ, Moon JH, Lee JJ, Yoon SS, et al. Cyclophosphamide-containing regimen (TCD) is superior to melphalan-containing regimen (MPT) in elderly multiple myeloma patients with renal impairment. *Annals of hematology*. 2012;91(6):889-96.
31. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, Kropff M, Petrucci MT, Catalano J, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 2012;366(19):1759-69.
32. Zweegman S, van der Holt B, Mellqvist UH, Salomo M, Bos GM, Levin MD, et al. Melphalan, prednisone, and lenalidomide versus melphalan, prednisone, and thalidomide in untreated multiple myeloma. *Blood*. 2016;127(9):1109-16.
33. Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, Chen C, Trudel S, Laumann K, et al. Once- versus twice-weekly bortezomib induction therapy with CyBorD in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2010;115(16):3416-7.
34. Facon T et al. Final analysis of overall survival from the FIRST-trial. *ASH Annual meeting; San Diego 2016*. p. 128(22).
35. Facon T, Kumar S, Plesner T, Orłowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *The New England journal of medicine*. 2019;380(22):2104-15.
36. Facon T, Kumar SK, Plesner T, Orłowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Phase 3 Randomized Study of Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Ineligible for Transplant (MAIA). *Blood*. 2018;132(Suppl 1):LBA-2.
37. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *The New England journal of medicine*. 2018;378(6):518-28.

38. Durie BG, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10068):519-27.
39. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Usmani S, Siegel D, Anderson KC, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood*. 2016;127(24):2955-62.
40. Kumar S, Flinn I, Richardson PG, Hari P, Callander N, Noga SJ, et al. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. *Blood*. 2012;119(19):4375-82.
41. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. *The New England journal of medicine*. 1996;335(2):91-7.
42. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 2003;348(19):1875-83.
43. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, Petrucci MT, Pantani L, Galli M, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet*. 2010;376(9758):2075-85.
44. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Leleu X, Caillot D, Escoffre M, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *The New England journal of medicine*. 2017;376(14):1311-20.
45. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, El Jarari L, Bertsch U, Salwender H, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(24):2946-55.
46. Ludwig H, Viterbo L, Greil R, Masszi T, Spicka I, Shpilberg O, et al. Randomized phase II study of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without cyclophosphamide as induction therapy in previously untreated multiple myeloma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(2):247-55.
47. Rosinol L, Oriol A, Teruel AI, Hernandez D, Lopez-Jimenez J, de la Rubia J, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood*. 2012;120(8):1589-96.
48. Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T, Attal M, Tiab M, Hulin C, et al. Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2011;118(22):5752-8; quiz 982.

49. Cavo M, Pantani L, Pezzi A, Petrucci MT, Patriarca F, Di Raimondo F, et al. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone (VTd) is superior to bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone (VCD) as induction therapy prior to autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Leukemia*. 2015;29(12):2429-31.
50. Moreau P, Hulin C, Macro M, Caillot D, Chaletteix C, Roussel M, et al. VTd is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood*. 2016;127(21):2569-74.
51. Bensinger WI, Jagannath S, Vescio R, Camacho E, Wolf J, Irwin D, et al. Phase 2 study of two sequential three-drug combinations containing bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone, followed by bortezomib, thalidomide and dexamethasone as frontline therapy for multiple myeloma. *British journal of haematology*. 2010;148(4):562-8.
52. Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, Chen C, Trudel S, Hentz J, et al. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial. *Leukemia*. 2009;23(7):1337-41.
53. Roussel M, Lauwers-Cances V, Robillard N, Hulin C, Leleu X, Benboubker L, et al. Front-line transplantation program with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination as induction and consolidation followed by lenalidomide maintenance in patients with multiple myeloma: a phase II study by the Intergroupe Francophone du Myelome. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(25):2712-7.
54. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Bell SE, Szubert AJ, Cook G, et al. Long-term follow-up of MRC Myeloma IX trial: Survival outcomes with bisphosphonate and thalidomide treatment. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2013;19(21):6030-8.
55. Wu P, Davies FE, Horton C, Jenner MW, Krishnan B, Alvares CL, et al. The combination of cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone is an effective alternative to cyclophosphamide - vincristine - doxorubicin - methylprednisolone as induction chemotherapy prior to autologous transplantation for multiple myeloma: a case-matched analysis. *Leukemia & lymphoma*. 2006;47(11):2335-8.
56. Attal M, Harousseau JL, Facon T, Guilhot F, Doyen C, Fuzibet JG, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 2003;349(26):2495-502.
57. Cavo M et al. Double versus single autologous stem cell transplantation after bortezomib-based induction regimens for multiple myeloma: an integrated analysis of patient-level data from phase III European studies. *Blood*; 2013. p. 122(21).
58. Mellqvist UH, Gimsing P, Hjertner O, Lenhoff S, Laane E, Remes K, et al. Bortezomib consolidation after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a Nordic Myeloma Study Group randomized phase 3 trial. *Blood*. 2013;121(23):4647-54.
59. Leleu X, Fouquet G, Hebraud B, Roussel M, Caillot D, Chretien ML, et al. Consolidation with VTd significantly improves the complete remission rate and time to progression following VTd induction and single autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Leukemia*. 2013;27(11):2242-4.

60. Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, Patriarca F, Zamagni E, Donnarumma D, et al. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2012;120(1):9-19.
61. Attal M, Roussel M. Maintenance therapy for myeloma: how much, how long, and at what cost? American Society of Clinical Oncology educational book / ASCO American Society of Clinical Oncology Meeting. 2012:515-22.
62. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 2012;366(19):1782-91.
63. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, Di Raimondo F, Ben Yehuda D, Petrucci MT, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 2014;371(10):895-905.
64. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 2012;366(19):1770-81.
65. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(29):3279-89.
66. D'Sa S, Abildgaard N, Tighe J, Shaw P, Hall-Craggs M. Guidelines for the use of imaging in the management of myeloma. *British journal of haematology*. 2007;137(1):49-63.
67. Dimopoulos MA, Petrucci MT, Foa R, et al. Analysis of second-line lenalidomide following initial relapse in the MM-015 Trial. *Blood* 2012;120:944a.
68. Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, Bezjak A, Wells W, Hodgson DC, et al. Solitary plasmacytoma treated with radiotherapy: impact of tumor size on outcome. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2001;50(1):113-20.
69. Ozsahin M, Tsang RW, Poortmans P, Belkacemi Y, Bolla M, Dincbas FO, et al. Outcomes and patterns of failure in solitary plasmacytoma: a multicenter Rare Cancer Network study of 258 patients. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2006;64(1):210-7.
70. Reed V, Shah J, Medeiros LJ, Ha CS, Mazloom A, Weber DM, et al. Solitary plasmacytomas: outcome and prognostic factors after definitive radiation therapy. *Cancer*. 2011;117(19):4468-74.
71. Frassica DA, Frassica FJ, Schray MF, Sim FH, Kyle RA. Solitary plasmacytoma of bone: Mayo Clinic experience. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1989;16(1):43-8.
72. Dimopoulos MA, Moulopoulos LA, Maniatis A, Alexanian R. Solitary plasmacytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma. *Blood*. 2000;96(6):2037-44.
73. Creach KM, Foote RL, Neben-Wittich MA, Kyle RA. Radiotherapy for extramedullary plasmacytoma of the head and neck. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2009;73(3):789-94.

74. Alexiou C, Kau RJ, Dietzfelbinger H, Kremer M, Spiess JC, Schratzenstaller B, et al. Extramedullary plasmacytoma: tumor occurrence and therapeutic concepts. *Cancer*. 1999;85(11):2305-14.
75. Weber DM. Solitary bone and extramedullary plasmacytoma. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2005:373-6.
76. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau JL, Dmoszynska A, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 2007;357(21):2123-32.
77. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *The New England journal of medicine*. 2003;348(26):2609-17.
78. Garban F, Attal M, Michallet M, Hulin C, Bourhis JH, Yakoub-Agha I, et al. Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood*. 2006;107(9):3474-80.
79. Glasmacher A, Hahn C, Hoffmann F, Naumann R, Goldschmidt H, von Lilienfeld-Toal M, et al. A systematic review of phase-II trials of thalidomide monotherapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *British journal of haematology*. 2006;132(5):584-93.
80. Reece DE, Leitch HA, Atkins H, Voralia M, Canning LA, LeBlanc R, et al. Treatment of relapsed and refractory myeloma. *Leukemia & lymphoma*. 2008;49(8):1470-85.
81. San Miguel J, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14(11):1055-66.
82. Richardson PG, Oriol A, Beksac M, Liberati AM, Galli M, Schjesvold F, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2019;20(6):781-94.
83. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hajek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *The Lancet Oncology*. 2016;17(1):27-38.
84. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Spicka I, Oriol A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 2015;372(2):142-52.
85. San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(11):1195-206.

86. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I, et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *The New England journal of medicine*. 2015;373(7):621-31.
87. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, Singhal S, Chari A, Bahlis NJ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2016;387(10027):1551-60.
88. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *The New England journal of medicine*. 2016;375(14):1319-31.
89. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *The New England journal of medicine*. 2016;375(8):754-66.
90. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *The New England journal of medicine*. 2016;374(17):1621-34.
91. Lonial S, Mitsiades CS, Richardson PG. Treatment options for relapsed and refractory multiple myeloma. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2011;17(6):1264-77.
92. Ludwig H, Sonneveld P, Davies F, Blade J, Boccadoro M, Cavo M, et al. European perspective on multiple myeloma treatment strategies in 2014. *The oncologist*. 2014;19(8):829-44.
93. Bjorkstrand BB, Ljungman P, Svensson H, Hermans J, Alegre A, Apperley J, et al. Allogeneic bone marrow transplantation versus autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a retrospective case-matched study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 1996;88(12):4711-8.
94. Bruno B, Rotta M, Patriarca F, Mordini N, Allione B, Carnevale-Schianca F, et al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *The New England journal of medicine*. 2007;356(11):1110-20.
95. Moreau P, Garban F, Attal M, Michallet M, Marit G, Hulin C, et al. Long-term follow-up results of IFM99-03 and IFM99-04 trials comparing nonmyeloablative allotransplantation with autologous transplantation in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood*. 2008;112(9):3914-5.
96. Rosinol L, Perez-Simon JA, Sureda A, de la Rubia J, de Arriba F, Lahuerta JJ, et al. A prospective PETHEMA study of tandem autologous transplantation versus autograft followed by reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2008;112(9):3591-3.
97. Bjorkstrand B, Iacobelli S, Hegenbart U, Gruber A, Greinix H, Volin L, et al. Tandem autologous/reduced-intensity conditioning allogeneic stem-cell transplantation versus autologous transplantation in myeloma: long-term follow-up. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(22):3016-22.

98. Krishnan A, Pasquini MC, Logan B, Stadtmauer EA, Vesole DH, Alyea E, 3rd, et al. Autologous haemopoietic stem-cell transplantation followed by allogeneic or autologous haemopoietic stem-cell transplantation in patients with multiple myeloma (BMT CTN 0102): a phase 3 biological assignment trial. *The Lancet Oncology*. 2011;12(13):1195-203.
99. Lokhorst HM, van der Holt B, Cornelissen JJ, Kersten MJ, van Oers M, Raymakers R, et al. Donor versus no-donor comparison of newly diagnosed myeloma patients included in the HOVON-50 multiple myeloma study. *Blood*. 2012;119(26):6219-25; quiz 399.
100. Gahrton G, Iacobelli S, Bjorkstrand B, Hegenbart U, Gruber A, Greinix H, et al. Autologous/reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation vs autologous transplantation in multiple myeloma: long-term results of the EBMT-NMAM2000 study. *Blood*. 2013;121(25):5055-63.
101. de Lavallade H, El-Cheikh J, Faucher C, Furst S, Stoppa AM, Coso D, et al. Reduced-intensity conditioning allogeneic SCT as salvage treatment for relapsed multiple myeloma. *Bone marrow transplantation*. 2008;41(11):953-60.
102. Efebera YA, Qureshi SR, Cole SM, Saliba R, Pelosini M, Patel RM, et al. Reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed multiple myeloma. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2010;16(8):1122-9.
103. Karlin L, Arnulf B, Chevret S, Ades L, Robin M, De Latour RP, et al. Tandem autologous non-myeloablative allogeneic transplantation in patients with multiple myeloma relapsing after a first high dose therapy. *Bone marrow transplantation*. 2011;46(2):250-6.
104. Patriarca F, Einsele H, Spina F, Bruno B, Isola M, Nozzoli C, et al. Allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma relapsed after autograft: a multicenter retrospective study based on donor availability. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2012;18(4):617-26.
105. McCloskey EV, MacLennan IC, Drayson MT, Chapman C, Dunn J, Kanis JA. A randomized trial of the effect of clodronate on skeletal morbidity in multiple myeloma. MRC Working Party on Leukaemia in Adults. *British journal of haematology*. 1998;100(2):317-25.
106. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, Dimopoulos MA, Bordoni R, George S, et al. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. Myeloma Aredia Study Group. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1998;16(2):593-602.
107. Berenson JR, Rosen LS, Howell A, Porter L, Coleman RE, Morley W, et al. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. *Cancer*. 2001;91(7):1191-200.
108. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer*. 2003;98(8):1735-44.
109. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Cocks K, Bell SE, Szubert AJ, et al. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9757):1989-99.

110. Gimsing P, Carlson K, Turesson I, Fayers P, Waage A, Vangsted A, et al. Effect of pamidronate 30 mg versus 90 mg on physical function in patients with newly diagnosed multiple myeloma (Nordic Myeloma Study Group): a double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2010;11(10):973-82.
111. Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, Jacobsen PL, Kalmar JR, Koka S, et al. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *Journal of the American Dental Association*. 2011;142(11):1243-51.
112. Terpos E, Roodman GD, Dimopoulos MA. Optimal use of bisphosphonates in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2013;121(17):3325-8.
113. Musto P, Petrucci MT, Bringhen S, Guglielmelli T, Caravita T, Bongarzone V, et al. A multicenter, randomized clinical trial comparing zoledronic acid versus observation in patients with asymptomatic myeloma. *Cancer*. 2008;113(7):1588-95.
114. D'Arena G, Gobbi PG, Broglia C, Sacchi S, Quarta G, Baldini L, et al. Pamidronate versus observation in asymptomatic myeloma: final results with long-term follow-up of a randomized study. *Leukemia & lymphoma*. 2011;52(5):771-5.
115. Barri YM, Munshi NC, Sukumalchantra S, Abulezz SR, Bonsib SM, Wallach J, et al. Podocyte injury associated glomerulopathies induced by pamidronate. *Kidney international*. 2004;65(2):634-41.
116. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer journal*. 2001;7(5):377-87.
117. Raje N, Terpos E, Willenbacher W, Shimizu K, Garcia-Sanz R, Durie B, et al. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2018;19(3):370-81.
118. Morrison VA. Infections in patients with leukemia and lymphoma. *Cancer treatment and research*. 2014;161:319-49.
119. Vesole DH, Oken MM, Heckler C, Greipp PR, Katz MS, Jacobus S, et al. Oral antibiotic prophylaxis of early infection in multiple myeloma: a URCC/ECOG randomized phase III study. *Leukemia*. 2012;26(12):2517-20.
120. Chanan-Khan A, Sonneveld P, Schuster MW, Stadtmauer EA, Facon T, Harousseau JL, et al. Analysis of herpes zoster events among bortezomib-treated patients in the phase III APEX study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(29):4784-90.
121. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2009;15(10):1143-238.

122. Swaika A, Paulus A, Miller KC, Sher T, Almyroudis NG, Ball D, et al. Acyclovir prophylaxis against varicella zoster virus reactivation in multiple myeloma patients treated with bortezomib-based therapies: a retrospective analysis of 100 patients. *The journal of supportive oncology*. 2012;10(4):155-9.
123. Vickrey E, Allen S, Mehta J, Singhal S. Acyclovir to prevent reactivation of varicella zoster virus (herpes zoster) in multiple myeloma patients receiving bortezomib therapy. *Cancer*. 2009;115(1):229-32.
124. Baden LR, Bensinger W, Angarone M, Casper C, Dubberke ER, Freifeld AG, et al. Prevention and treatment of cancer-related infections. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*. 2012;10(11):1412-45.
125. Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis of *Pneumocystis pneumonia* in immunocompromised non-HIV-infected patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clinic proceedings*. 2007;82(9):1052-9.
126. Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, Ben-Bassat I, Leibovici L, Shpilberg O. Immunoglobulin prophylaxis in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: systematic review and meta-analysis. *Leukemia & lymphoma*. 2009;50(5):764-72.
127. Rapezzi D, Sticchi L, Racchi O, Mangerini R, Ferraris AM, Gaetani GF. Influenza vaccine in chronic lymphoproliferative disorders and multiple myeloma. *European journal of haematology*. 2003;70(4):225-30.
128. Robertson JD, Nagesh K, Jowitt SN, Dougal M, Anderson H, Mutton K, et al. Immunogenicity of vaccination against influenza, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type B in patients with multiple myeloma. *British journal of cancer*. 2000;82(7):1261-5.
129. Ljungman P, Nahi H, Linde A. Vaccination of patients with haematological malignancies with one or two doses of influenza vaccine: a randomised study. *British journal of haematology*. 2005;130(1):96-8.
130. Terpos E, Morgan G, Dimopoulos MA, Drake MT, Lentzsch S, Raje N, et al. International Myeloma Working Group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(18):2347-57.
131. Karlsson J, Andreasson B, Kondori N, Erman E, Riesbeck K, Hogevik H, et al. Comparative study of immune status to infectious agents in elderly patients with multiple myeloma, Waldenstrom's macroglobulinemia, and monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Clinical and vaccine immunology: CVI*. 2011;18(6):969-77.
132. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2014;58(3):e44-100.
133. Iggo N, Winearls CG, Davies DR. The development of cast nephropathy in multiple myeloma. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*. 1997;90(11):653-6.
134. Clark WF, Stewart AK, Rock GA, Sternbach M, Sutton DM, Barrett BJ, et al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized, controlled trial. *Annals of internal medicine*. 2005;143(11):777-84.

135. Major P, Lortholary A, Hon J, Abdi E, Mills G, Menssen HD, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(2):558-67.
136. Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, Zamagni E, Romano A, Patriarca F, et al. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(8):986-93.
137. Larocca A, Cavallo F, Bringhen S, Di Raimondo F, Falanga A, Evangelista A, et al. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood*. 2012;119(4):933-9; quiz 1093.
138. McDonald RJ, Trout AT, Gray LA, Dispenzieri A, Thielen KR, Kallmes DF. Vertebroplasty in multiple myeloma: outcomes in a large patient series. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2008;29(4):642-8.
139. Hussein MA, Vrionis FD, Allison R, Berenson J, Berven S, Erdem E, et al. The role of vertebral augmentation in multiple myeloma: International Myeloma Working Group Consensus Statement. *Leukemia*. 2008;22(8):1479-84.
140. Loughrey GJ, Collins CD, Todd SM, Brown NM, Johnson RJ. Magnetic resonance imaging in the management of suspected spinal canal disease in patients with known malignancy. *Clinical radiology*. 2000;55(11):849-55.
141. Cook AM, Lau TN, Tomlinson MJ, Vaidya M, Wakeley CJ, Goddard P. Magnetic resonance imaging of the whole spine in suspected malignant spinal cord compression: impact on management. *Clinical oncology*. 1998;10(1):39-43.
142. Rades D, Hoskin PJ, Stalpers LJ, Schulte R, Poortmans P, Veninga T, et al. Short-course radiotherapy is not optimal for spinal cord compression due to myeloma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2006;64(5):1452-7.



KAPITEL 22

Vårdprogramgruppens sammansättning

22.1. Vårdprogramgruppen

Ordförande:

Markus Hansson, överläkare, docent. Skånes Universitetssjukhus, Lund.

Region Syd:

Markus Hansson, överläkare, docent. Skånes Universitetssjukhus, Lund.

Region Väst:

Cecilie Blimark, överläkare, med. dr. Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg.

Region Öst:

Ronald Svensson, överläkare. Universitetssjukhuset i Linköping.

Region Stockholm-Gotland:

Hareth Nahi, överläkare, docent. Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm.

Region Uppsala-Örebro:

Kristina Carlson, överläkare, docent. Akademiska sjukhuset, Uppsala.

Region Norr:

Birgitta Lauri, överläkare. Sunderbyns sjukhus, Luleå.

Omvårdnadsrepresentant:

Vakant.

Patientrepresentant från Blodcancerförbundet:

Vakant.

22.2. Adjungerade medlemmar

Ingemar Turesson, överläkare, docent. Malmö.

Maria Strandberg, överläkare. Sundsvalls sjukhus.

Antonio Izarra, överläkare. Norrlands Universitetssjukhus, Umeå.

Magnus Tengvar, överläkare, Röntgen/MRT, Karolinska Universitetssjukhuset

Jan Bohlin, överläkare, Röntgen/datortomografi, Karolinska Universitetssjukhuset

Språkkonsulter Ulrika Berg Roos, Karolin Olsson.

RCC Väst är stödjande RCC, genom Johan Bengtsson och Malin Samuelsson, som hjälpt till med organisation av möten och annan formalia.

Statistiker Anna Genell, RCC Väst.

Administrativ koordinator Lena Nilsson, RCC Väst, som hjälpt till med statistik och kvalitetsregister.

22.3. Vårdprogrammets förankring

Vårdprogrammet har utarbetats på uppdrag av RCC:s samverkansnämnd, vilken utsett Markus Hansson till vårdprogramgruppens ordförande.

Remissversionen av vårdprogrammet har publicerats öppet på cancercentrum.se. Remissversionen har gått till landstingens linjeorganisationer för kommentarer kring organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av vårdprogrammet samt till profession och patientföreningar.

Under remissrundan har nedan listade organisationer lämnat synpunkter på vårdprogrammets innehåll. Utöver dessa har svar inkommit från enskilda kliniker och företrädare för patienter och profession.

- Distriktssköterskeföreningen i Sverige
- Celgene
- Nationella arbetsgruppen för cancerläkemedel (NAC)
- Läke-medelsrådet i Region Skåne
- Takeda Pharma AB
- PNR (Patient- och Närstående-rådet) RCC Väst
- Nationella arbetsgruppen Kontaktsjuksköterskor och Min vårdplan
- Sektionen för onkologisk och palliativ fysioterapi
- Amgen
- Janssen-Cilag AB
- Sjuksköterskor inom cancervård och Svensk sjuksköterskeförening
- Sveriges Arbetsterapeuter
- Styrelsen för Svensk förening för sexologi
- SWEDPOS (Svensk förening för psykosocial onkologi och rehabilitering)
- Sveriges Tandhygienistförening STHF
- Cancerfonden
- Svensk Kuratorsförening
- Svensk Förening för Medicinsk Radiologi
- Region Uppsala Örebro (Dalarna, Uppsala)
- Region Halland
- Region Skåne
- Region Östergötland
- RCC Norr
- Medicinsk rådgivare enhet primärvård, VGR
- Blodcancerförbundet
- Anhörigas Riksförbund



22.4. Jäv och andra bindningar

Medlemmarna i den nationella vårdprogramgruppen har inga pågående uppdrag som skulle kunna innebära jäv. Kopior av hela gruppens jävsdeklarationer, inklusive föreläsaruppdrag, går att få från Regionalt cancercentrum väst.



Regionala cancercentrum – landstingens och regionernas nationella samverkan inom cancervården.
Med patienter och närstående för hela människan, i dagens och framtidens cancervård.
www.cancercentrum.se