Region Stockholm

16

Yttrande över remiss – Reviderat nationellt vårdprogram för Waldenströms makroglobulinemi

VKN 2021-0122

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd
Hälso- och sjukvårdsförvaltningen
Kunskapsstyrning och -stöd
Ameli Norling

TJÄNSTEUTLÅTANDE
2021-05-27

VKN 2021-0122

Vårdens
kunskapsstyrningsnämnd

Yttrande över remiss – Reviderat nationellt vårdprogram för Waldenströms makroglobulinemi

Ärendebeskrivning

Regionala cancercentrum (RCC) i samverkan har publicerat en remissversion av reviderat nationellt vårdprogram för Waldenströms makroglobulinemi. Syftet med remissrundan är dels att ge profession och patienter tillfälle att kommentera och ge synpunkter på det medicinska innehållet i vårdprogrammet eller vårdförloppet, dels att ge regionernas linjeorganisationer och huvudmän möjlighet att analysera organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av ändringarna och utifrån detta meddela om de ställer sig bakom dem. Detta ärende utgör regionens remissvar till RCC i samverkan.

Beslutsunderlag

Hälso- och sjukvårdsdirektörens tjänsteutlåtande
Remissrunda - nationellt vårdprogram Waldenströms makroglobulinemi

Förslag till beslut

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd beslutar följande:

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd antar hälso- och sjukvårdsdirektörens tjänsteutlåtande som nämndens yttrande och överlämnar det till RCC i samverkan

Förvaltningens motivering till förslaget

Bakgrund
RCC i samverkan tar fram nationella vårdprogram inom cancervården med representation från professionen från varje region. Vårdprogrammen syftar till att bidra till en jämlik och god vård till alla patienter, oavsett bostadsort, kön och socioekonomisk status. De nationella vårdprogrammen ska bygga på bästa medicinska kunskap och ger rekommendationer om utredning, behandling, omvårdnad, rehabilitering och uppföljning av patienter.

Vårdprogrammens rekommendationer baseras inte på regionernas tillgängliga resurser och tar inte hänsyn till horisontell prioritering mellan cancerpatienter, eller mellan cancerpatienter och andra patienter utifrån den etiska plattformen. Utökade resursbehov åligger varje region att prioritera och resurssätta. Vårdprogrammen revideras årligen med fyra fasta remisstider årligen med totalt 2 månaders remisstid.
Waldenströms makroglobulinemi (WM) är ovanligt och drabbar omkring 100 nya patienter per år i Sverige, 25 i Region Stockholm, och uppskattningsvis 1000 personer lever med sjukdomen som är kronisk och patienter följs livslångt. Sjukdomen har ofta ett stillsamt förlopp och behandlas endast när den ger symtom. Behandlingen måste anpassas individuellt och i dagsläget finns många effektiva, men inga botande behandlingar. I den reviderade versionen föreslås enbart mindre justeringar. Små patientgrupper omfattas mindre ofta av randomiserade studier avseende nya terapier vilket påverkar möjligheten att bedöma nytta och hälsoekonomiskt värde av nya behandlingsterapier.

Överväganden
En genomgång har gjorts av underlagen med stöd av den regionala sakkunnigstrukturen avseende medicinskt innehåll och konsekvensbeskrivning. Den övergripande och generella bedömningen är att vårdprogrammet för Waldenströms makrogolulinemi förväntas inte medföra några ökade kostnader. Eventuella kostnadsökningar bedöms bli låga. Konsekvensanalyserna saknar hälsoekonomiskt underlag.
Vårdprogrammet gäller patienter med ett sjukdomstillstånd med hög till mycket hög svårighetsgrad vilket innebär att det utgör en prioriterad grupp. Cancerformen är sällsynt vilket förklarar bristen av godkända behandlingar. Det nationella rådet för nya terapier (NT rådet) har uppmanat företaget bakom Imbruvica (ibrutinib) att ansöka om att ingå i läkemedelssubventionen hos Tand- och läkemedelsförmånsverket (TLV) vilket inte skett. Det är beklagligt då det underlaget vore av värde för en komplett rekommendation från NT rådet för att stödja regionernas gemensamma hantering.

Ekonomiska konsekvenser
De ekonomiska konsekvenserna av att införa det reviderade nationella vårdprogrammet för Waldenströms makrogolulinemi kan inte tydligt bedömas. Förändringar av läkemedelskostnader ingår i regionens regelbundna prognosarbete och ingår i ordinarie budgetprocess

Konsekvenser för patientsäkerhet
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter på patientsäkerheten.

Konsekvenser för jämlik och jämställd vård
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter för jämlik och jämställd vård.

Miljökonsekvenser
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter få för miljön

Administrativa konsekvenser
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter för administration hos vårdgivarna.

Magnus Thyberg
Avdelningschef

Beslutet ska skickas till
RCC i samverkan

Godkänd av Magnus Thyberg, 2021-05-27

Remissrunda – Nationellt vårdprogram för Waldenströms makroglobulinemi

Den nationella vårdprogramgruppen för Waldenströms makroglobulinemi har reviderat det nationella vårdprogrammet. RCC är medvetna om att arbetssituationen under covid-19-pandemin är ansträngd för de personer som ska bedöma remissversionen. Vi bedömer att det ändå är angeläget att fortsätta att hålla vårdprogrammen uppdaterade och relevanta.

Vi emotser nu tacksamt synpunkter på innehållet.

Ange vem som står bakom svaret, t.ex.

- regionens formella remissvar
- en klinik
- en förening
- en enskild, sakkunnig person.

Remissvar skickas **senast 21-06-15**

Skicka svaret till RCC Syd rccsyd@skane.se

Syftet med remissrundan är följande

1. Att ge profession och patienter tillfälle att kommentera och ge synpunkter på det medicinska innehållet i vårdprogrammet. Ge gärna konkreta förslag på ändringar och tillägg, t.ex. om det saknas relevanta behandlingsalternativ, om en rekommendation är svårtolkad eller om vi har värderat den vetenskapliga bakgrunden felaktigt.
2. Att ge regionernas linjeorganisationer och huvudmän möjlighet att analysera organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av ändringarna i vårdprogrammet och utifrån detta meddela om de ställer sig bakom vårdprogrammet.

Målsättningen med vårdprogrammet är att belysa den diagnostik, behandling, omvårdnad och uppföljning som är specifik och central för cancerformen, vilket innebär att vi inte belyser mer generella åtgärder, t.ex. rehabiliteringsåtgärder som tas upp i vårdprogrammet för rehabilitering.

Den bilagda nationella konsekvensbeskrivningen ger en översiktlig bild av vad som är reviderat och vilka konsekvenser vårdprogramgruppen bedömer att ändringarna kan medföra. Förändringar framgår också i vårdprogrammets inledningskapitel.

På vårdprogramgruppens vägnar,

Lena Brandefors
Ordförande, vårdprogramgruppen för Waldenströms makroglobulinemi

Regionala cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Regioner | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20 | Telefon: 08-452 70 00
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se

Konsekvensbeskrivning – nationellt vårdprogram Waldenströms makroglobulinemi

Datum: 21-03-31

Detta är en nationell konsekvensbeskrivning av vårdprogrammet. Den kan användas som underlag för regionala konsekvensbeskrivningar i samband med remissrundan.

Incidens och prevalens Incidens: Ca 100 pat per år får diagnos Waldenströms makroglobulinemi (WM). Säkra prevalenssiffror saknas men troligen lever ca 1000 pat med sjukdom.
Antal patienter aktuella för behandling och uppföljning WM är en kronisk sjukdom så alla pat följs upp livslångt. Finns inga siffror på hur många patienter per år som behöver behandling eftersom behandling ges både primärt och i recidivsituationer. Om behandlings krävs rör det sig ffa om läkemedelsbehandling.
Huvudsakliga förändringar I denna version av det nationella vårdprogrammet för Waldenströms makroglobulinemi har inga större förändringar i behandlingsprinciper genomförts men det har gjorts ett antal justeringar och uppdateringar.
Förändringar av verksamhet och organisation Denna version kommer inte att påverka verksamhet och organisation.
Centralisering och decentralisering Nej
Ökade kostnader Det uppdaterade vårdprogrammet kommer inte att medföra några ökade kostnader då vårdprogramgruppen inte kan rekommendera användning av ”nya” läkemedel som tex ibrutinib. WM är en ovanlig sjukdom som omfattar få patienter och därmed blir eventuella kostnadsökningar totalt låga.
Resurs- och kostnadsbesparande åtgärder Se ovan
Etiska aspekter WM är en liten patientgrupp och ”ordnat införande”, av nya läkemedel kan ta längre tid då det i många fall saknas stora randomiserade studier. Ett exempel är ibrutinib där den hälsoekonomiska värderingen och prissättningen fortfarande inte kommit till stånd. I förlängningen ger detta en ojämlik vård mellan olika diagnosgrupper.

Regionala cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Regioner | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20 | Telefon: 08-452 70 00
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se

Waldenströms makroglobulinemi

Nationellt vårdprogram

20XX-XX-XX Version: 2.0 Remissversion

Remissversio

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

Innehållsförteckning

Kapitel 1 ..... **4**
Sammanfattning **4**

Kapitel 2 ..... **5**
Inledning **5**
2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde 5
2.2 Förändringar jämfört med tidigare version 5
2.3 Standardiserat vårdförlopp 6
2.4 Lagstöd 6
2.5 Evidensgradering 6

Kapitel 3 ..... **8**
Mål med vårdprogrammet **8**

Kapitel 4 ..... **9**
Bakgrund och orsaker **9**
4.1 Incidens 9
4.2 Orsaker 9
4.3 Överlevnad 9

Kapitel 5 ..... **10**
Primär prevention **10**
5.1 Levnadsvanor 10
5.2 Riskfaktorer 10

Kapitel 6 ..... **11**
Screening **11**

Kapitel 7 ..... **12**
Ärftlighet **12**

Kapitel 8 ..... **13**
Symtom och tidig utredning **13**
8.1 Symtom och kliniska fynd 13
8.1.1 Symtom orsakade av märgsinfiltration 13
8.1.2 Symtom orsakade av IgM M-komponenten 13
8.1.3 Andra symtom och fynd 14
8.2 Speciella problem vid WM 15
8.2.1 Hyperviskositet 15
8.2.2 Amyloidos 15
8.2.3 Bing–Neels syndrom (BNS) 15
8.2.4 Kryoglobulinemi 16
8.2.5 Köldhemolys (Chronic Cold Agglutinin Disease eller CAD) 16
8.2.6 Neuropati (19) 16
8.3 Ingång till standardiserat vårdförlopp 16
8.4 Utredning av patienter som inte uppfyller kriterierna för välgrundad misstanke 17

Kapitel 9 ..... **18**
Diagnostik **18**
9.1 Utredning enligt standardiserat vårdförlopp 18
9.2 Utredning 18
9.2.1 Utredning av M-komponent av IgM-typ 18
9.2.2 Röntgenologisk utredning 18
9.2.3 Övrig utredning 19
9.2.4 Performance status (WHO/ECOG) 19
9.3 Diagnoskriterier 20

Remissversio

9.4 Prognosfaktorer 20
9.4.1 International Prognostic Scoring System for WM (IPSSWM) 20
9.4.2 Andra prognosfaktorer 21
9.5 Diagnosbesked 21
9.6 Registrering 22
9.7 Biobank 22

Kapitel 10 23
Kategorisering av tumören 23
10.1 Patologins roll i den diagnostiska processen 23
10.2 Anamnestisk remissinformation 23
10.3 Klassificering av tumören 23
10.4 Nya diagnostiska markörer och differentialdiagnostik 23

Kapitel 11 25
Multidisciplinär konferens 25

Kapitel 12 26
Primär behandling 26
12.1 Behandlingsindikation 26
12.2 Val av behandling – översikt 27
12.3 Plasmaferes 27
12.4 Systemisk behandling 28
12.4.1 Rituximab som singelbehandling 28
12.4.2 Rituximab i kombination med cytostatika 28
12.4.3 Bendamustin 28
12.4.4 DRC 29
12.4.5 Bortezomib 30
12.4.6 Ibrutinib 30
12.5 Behandling av sköra patienter 32
12.5.1 Klorambucil 32
12.5.2 Rituximab som singelbehandling 32
12.5.3 Ibrutinib 32
12.6 Underhållsbehandling 32
12.7 Speciella behandlingsproblem 33
12.7.1 Neuropati 33
12.7.2 Amyloidos 33
12.7.3 Bing–Neels syndrom (BNS) 33
12.7.4 Transformation till aggressiv lymfom 34
12.7.5 Autoimmun hemolytisk anemi 34
12.7.6 Kryoglobulinemi 34
12.7.7 Bedömning av behandlingssvar 34

Kapitel 13 36
Behandling av återfall 36
13.1 Behandling av icke-symtomgivande återfall 36
13.2 Behandling av tidigt symtomgivande återfall (<2 år efter avslutad primärbehandling) 36
13.3 Behandling av sent symtomgivande återfall (>2 år efter avslutad primärbehandling) 36
13.4 Etablerad regim som används allt mindre idag 37
13.4.1 Fludarabin 37
13.5 Kommande behandlingar som inte är godkända 37
13.5.1 Behandlingar som finns tillgängliga i Sverige för annan diagnos än WM 37
13.6 Autolog stamcellstransplantation 38
13.7 Allogen stamcellstransplantation 38

Kapitel 14 39
Understödjande vård 39
14.1 Blodprodukter 39
14.2 Infektionsprofylax 39
14.2.1 Infektionsprofylax efter högdosbehandling 39
14.2.2 Hepatit B 39
14.2.3 Herpesvirus 39

Remissversio

14.2.4 Pneumocystis jiroveci ... 39
14.2.5 Allmän svampprofylax (candida etc.) ... 40
14.2.6 Infektionsbehandling ... 40
14.2.7 Vaccinationer ... 40
14.3 Handläggning av biverkningar relaterade till rituximab ... 41
14.3.1 Sen neutropeni (LON) ... 41
14.3.2 Rituximabinducerade interstitiella lungförändringar (R-ILD) ... 41
14.3.3 Akuta infusionsreaktioner ... 41
14.3.4 ”Rituximab flare” ... 41

Kapitel 15 ... 42
Palliativ vård och insatser ... 42

Kapitel 16 ... 43
Omvårdnad och rehabilitering ... 43
16.1 Kontaktsjuksköterska ... 43
16.2 Min vårdplan ... 43
16.3 Aktiva överlämningar ... 43
16.4 Löpande cancerrehabilitering ... 43
16.4.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående ... 44
16.4.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering ... 44

Kapitel 17 ... 45
Omvårdnad vid onkologisk behandling ... 45
17.1 Sexualitet ... 45
17.2 Fertilitetsbesparande åtgärder ... 45
17.3 Fysisk aktivitet ... 45
17.4 Hygien och isolering ... 45
17.5 Munvård ... 46
17.6 Nutrition ... 46
17.7 Skötsel av central infart till blodkärl ... 46
17.8 Psykosocialt stöd ... 46
17.9 Information om biverkningar ... 46
17.9.1 Fatigue eller trötthet ... 47
17.9.2 Benmärgspåverkan ... 47
17.9.3 Neuropati ... 47
17.9.4 Illamående ... 47

Kapitel 18 ... 48
Egenvård ... 48
18.1 Inledning ... 48
18.1.1 Rökning och alkohol ... 48
18.1.2 Infektionskänslighet ... 48
18.1.3 Munhygien ... 48
18.1.4 Fysisk aktivitet ... 48
18.1.5 Hud ... 48
18.1.6 Mage och tarm ... 49
18.1.7 Vaccinationer ... 49
18.1.8 Feber ... 49
18.1.9 Köldhemolys ... 49
18.1.10 Neuropati ... 49
18.2 Nationella riktlinjer ... 49
18.3 Rökning ... 49
18.4 Komplementär och alternativ medicin ... 50
18.5 Alkohol ... 50
18.6 Fysisk aktivitet ... 50
18.7 Matvanor ... 50

Kapitel 19 ... 51
Uppföljning ... 51
19.1 Inledning ... 51
19.2 Mål med uppföljningen ... 51
19.3 Förnyad behovsbedömning för rehabilitering ... 51

Remissversio

19.4 Självrapportering av symtom ... 52
19.5 Uppföljning för patienter utan behandlingskrävande sjukdom ... 52
19.6 Uppföljning av patienter som fått behandling ... 52
19.7 Uppföljning av MGUS med M-komponent av IgM-typ ... 53
19.8 Ansvar ... 53
19.9 Avslut av uppföljning ... 53

Kapitel 20 ... 54
Underlag för nivåstrukturering ... 54

Kapitel 21 ... 55
Kvalitetsregister ... 55
21.1 Svenska lymfomregistret ... 55
21.1.1 Syfte och mål ... 55
21.1.2 Innehåll ... 55
21.1.3 Inklusionskriterier ... 55
21.1.4 Exklusionskriterier ... 55
21.2 Cancerregistret ... 56

Kapitel 22 ... 57
Kvalitetsindikatorer och målnivåer ... 57

Kapitel 23 ... 58
Referenser ... 58

Kapitel 24 ... 65
Förslag på fördjupning ... 65

Kapitel 25 ... 66
Vårdprogramgruppen ... 66
25.1 Vårdprogramgruppens sammansättning ... 66
25.2 Vårdprogramgruppens medlemmar ... 66
25.3 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen ... 66
25.4 Jäv och andra bindningar ... 67
25.5 Vårdprogrammets förankring ... 67

Bilaga 1 ... 68
IgM MGUS (Monoklonal gammopati av oklar signifikans) ... 68

Remissversio

KAPITEL 1

Sammanfattning

I Sverige insjuknar ca 100 personer årligen i Waldenströms makroglobulinemi (WM). Sjukdomen har ofta ett stillsamt förlopp och behandlas endast när den ger symtom. Behandlingen måste anpassas individuellt och i dagsläget finns många effektiva, men inga botande, behandlingar.

Nya läkemedel kan förbättra behandlingsresultaten ytterligare, och målet med vårdprogrammet är att alla patienter i Sverige ska ha tillgång till likvärdiga behandlingsmöjligheter oavsett bostadsort.

Tillgång till rehabilitering och god livskvalitet under och efter behandling är andra viktiga mål med detta vårdprogram.

Remissversio

KAPITEL 2

Inledning

2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde

Vårdprogrammet gäller för patienter ≥ 18 år med Waldenströms makroglobulinemi (WM) (C88.0) eller lymfoplasmacytiskt lymfom (LPL) (C83.0B). I vårdprogrammet jämställs WM med LPL med undantag av de specifika problem som uppkommer på grund av IgM M-komponenten.

Vårdprogrammet är utarbetat av den nationella arbetsgruppen och fastställt av Regionala cancercentrum i samverkan ÅÅÅÅ-MM-DD. Beslut om implementering tas i respektive region i enlighet med överenskomna rutiner. Stödjande Regionalt cancercentrum är Regionalt cancercentrum Syd.

Tidigare versioner:

Datum	Beskrivning av förändring
2017-12-07	Version 1.0. Fastställd av RCC i samverkan
2018-03-29	Version 1.1. Tabell inlagd i kap 11.8

Tidigare vårdprogram publiceras inte men kan beställas ut från Regionala cancercentrum, info@cancercentrum.se.

Remissversio

2.2 Förändringar jämfört med tidigare version

I denna version av det nationella vårdprogrammet för Waldenströms makroglobulinemi har inga större förändringar i behandlingsprinciper genomförts men ett antal justeringar har gjorts, inklusive uppdatering av referenslistan. Dessa är de viktigaste:

- Vid val av behandling bör förtfarande behandlingen individualiseras beroende på tex ålder, samsjuklighet och typ av symtom eller sjukdomspresentation. Rekommendationerna är uppdaterade med de senaste studierna med tydligare rekomendationer när de olika regimerna bör användas.
- Utredning och behandling av Bing Neels syndrom är uppdatead. Vårdprogramgruppen föreslår Ibrutinib som ett av förstahandsvalen vid behandlingen
- Även om vårdprogramgruppen inte kan rekommendera ibrutinib (preparatet är godkänd för vuxna som monoterapi vid behandling av återfall, som primärbehandling hos patienter som är olämpliga för immunoterapi eller i kombination med rituximab, men läkemedelssubvention saknas) är kunskapsläget uppdaterat.
- Ett kapitel om nuvarande kunskapsläge om ev. kommande behandlingar är tillagt.
- Vaccinationsrekommendationer
- Plasmaferes som behandlingsalternativ vid svårbehandlad hemolys och kryoglobulinemi
- Fludarabin är nedprioriterad som behandlingsalternativ och ska bara användas i speciella situationer

2.3 Standardiserat vårdförlopp

För maligna lymfom och kronisk lymfatisk leukemi finns ett standardiserat vårdförlopp framtaget, gällande från och med 2019-11-21.

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 i Kunskapsbanken.

2.4 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 komplikationer 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. patienträttighetsdirektivet 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 §).

2.5 Evidensgradering

Vårdprogrammet använder evidensgraderingssystemet GRADE. För en komplett gradering ska alla ingående studier tabelleras och värderas. Detta har endast gjorts för ett urval av rekommendationerna, men principerna för GRADE-gradering har tillämpats i hela vårdprogrammet.

GRADE innebär att styrkan i rekommendationerna graderas enligt följande:

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

Remissversion

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 (+)
När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studie har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet är motsägande anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Läs mer om systemet här:
http://www.sbu.se/upload/ebm/metodbok/SBUsHandbok_Kapitel10.pdf

Remissversio

KAPITEL 3

Mål med vårdprogrammet

Målet med detta dokument är att definiera standardbehandling och övrigt omhändertagande av patienter med Waldenströms makroglobulinemi.

Syftet är att bidra till en nationellt likvärdig handläggning av dessa patienter, en god vård, samt att successivt förbättra behandlingsresultat och livskvalitet.

Svenska lymfomregistret ger oss en möjlighet att utvärdera såväl behandlingsresultat som följsamhet till detta vårdprogram.

Vårdprogrammet riktar sig i första hand till vårdpersonal som handläggar patienter med dessa sjukdomar, men kapitlet Egenvård Bilaga 1, Patientinformationen riktar sig främst till patienter. , är avsett att kunna skrivas ut som information till patienten i samband med diagnosbeskedet.

Remissversio

KAPITEL 4

Bakgrund och orsaker

4.1 Incidens

Waldenströms makroglobulinemi (WM) är en kronisk lymfoproliferativ sjukdom som fått sitt namn efter en svensk läkare, Jan Gösta Waldenström.

WM är en ovanlig sjukdom med en incidens på 3–4 fall per miljon invånare och år, och utgör mindre än 5 % av alla non-Hodgkins lymfom (1). I Sverige är incidensen av okänd anledning högre, ca 10 per miljon invånare och år, och ca 100 individer per år drabbas. Det finns även lokala variationer, t.ex. är sjukdomen vanligare i norra Sverige ().

Ca 2/3 av patienterna med WM är män och i Sverige är medelåldern vid diagnos 73 år. Endast 3 % är diagnostiserade före 50 års ålder.

4.2 Orsaker

Orsakerna till utveckling av WM är hos det stora flertalet patienter okända. Diagnosen är vanligare hos män och i den vita befolkningen samt ökar med åldern.WM är också vanligare hos patienter med autoimmuna sjukdomar såsom [illegible] reumatiska sjukdomar samt vid infektioner som hepatit och HIV (1-3). Risken för WM ökar om en förstagradssläkting har WM eller annan hematologisk cancer (2, 4). Patienter med WM har en viss ökad risk att utveckla andra tumörformer (5).

4.3 Överlevnad

WM bör endast behandlas när sjukdomen ger symtom. I Svenska lymfomregistret har ca en fjärdedel av patienterna en symtomgivande sjukdom vid diagnos. WM anses idag vara en kronisk sjukdom som inte går att bota, men patienter kan leva många år med sin sjukdom. Behandlingen har förbättrats och vi har idag flera nya behandlingsalternativ och effektivare läkemedel att tillgå. Överlevnaden har förbättrats och antalet patienter som lever med sjukdomen har ökat. Många patienter får sjukdomen i hög ålder och det är vanligt att patienten avlider av andra orsaker än WM.

Remissversio

KAPITEL 5

Primär prevention

5.1 Levnadsvanor

Det finns inga starka samband mellan levnadsvanor och insjuknande i WM. En studie tyder på ökad risk för WM hos personer som röker eller har högt BMI (4).

5.2 Riskfaktorer

Den viktigaste enskilda riskfaktorn för utveckling av WM är IgM MGUS. MGUS finns hos ca 3 % av befolkningen över 50 år (6). Av dessa är ca 15–20 % IgM MGUS. Ca 1–1,5 % av patienterna med IgM MGUS utvecklar WM eller en annan närbesläktad sjukdom varje år (7, 8). De flesta patienter med IgM MGUS diagnostiseras vid hög ålder vilket medför att få patienter kommer att utveckla behandlingskrävande sjukdom

Remissversio

KAPITEL 6

Screening

Eftersom WM är en ovanlig sjukdom är risken för den enskilda individen mycket låg. Därför bedöms att riktad screening inte behöver göras.

Remissversio

KAPITEL 7
Ärftlighet

Individer med förstagradssläktingar (biologisk förälder, syskon eller barn) med WM har 20 gånger ökad risk att själv utveckla WM men även andra lymfomtyper som kronisk lymfatisk leukemi ((2). Även om det finns en familjär överrisk, måste risken för den enskilda individen bedömas som mycket liten. Därför bedöms att riktad screening inte bör göras för nära släktingar till patienter med WM.

Remissversio

KAPITEL 8

Symtom och tidig utredning

8.1 Symtom och kliniska fynd

Ca 25 % av WM-patienterna i Svenska lymfomregistret har en symtomgivande behandlingskrävande sjukdom vid diagnos. Symtomen kan vara orsakade av benmärgsinfiltration, lymfkörtel- och/eller organinfiltration eller hög M-komponent eller dess antikroppsaktivitet. Trötthet och allmänsymtom som viktnedgång, feber och nattliga svettningar (B-symtom) förekommer, liksom sänkt hemoglobinvärde sekundärt till benmärgsinfiltration, ökad plasmavolym p.g.a. hög M-komponent (utspädningsanemi) eller hemolys p.g.a. autoantikroppar. Trombocytopeni kan förklaras av benmärgsinfiltration och/eller splenomegali. Lymfadenopati ses hos endast 20–30% av nydiagnostiserade patienter. Perifer neuropati, oftast sensorisk och symmetrisk, kan vara ett tidigt sjukdomssymtom och orsakas av M-komponent med antikroppsaktivitet exempelvis mot myelinassocierat glykoprotein (anti-MAG) (för detaljer om neuropati, se Kapitel6.3.6 Neuropati).

8.1.1 Symtom orsakade av benmärgsinfiltration

- Trötthet, yrsel och andnöd p.g.a. anemi
- Näsblod, hudblödningar m.m. p.g.a. trombocytopeni
- Ökad infektionskänslighet p.g.a. leukopeni och/eller hypogammaglobulinemi

8.1.2 Symtom orsakade av IgM M-komponenten

- Huvudvärk, synrubbningar, blödningar, dyspné m.m. p.g.a. hyperviskositet
- Njursvikt, Raynaud fenomen, hudutslag, vaskulit, led- och muskelsmärta
- Perifer neuropati p.g.a. autoantikroppar mot t.ex. MAG eller GM1
- Hemolytisk anemi livedo reticularis p.g.a. autoantikroppar, köld-agglutininer riktade mot antigener på röda blodkroppar
- Immunmedierad trombocytopeni p.g.a. autoantikroppar mot trombocyter

Remissversio

Tabell 1: Sjuklighet som kan ses till följd av M-komponent av IgM-typ hos Waldenströmpatienter

IgM-proteinets egenskaper	Sjukdoms-symtom	Kliniska manifestationer
Pentamerstruktur	Hyperviskositet	Huvudvärk, suddig syn, näsblödning, retinala blödningar, benkramper, kognitiv påverkan, intrakranial blödning.
Utfällning vid lägre temperatur	Kryoglobulinemi (typ I)	Raynauds fenomen, akrocyanos, sår, purpura, köldurticaria.
Auto-antikroppsaktivitet mot myelinassocierat glykoprotein (MAG), gangliosid M1 (GM1), sulfatidgrupper på perifera nervskidor	Perifer neuropati	Sensorimotorisk neuropati, smärtsam neuropati, ataktisk gång, bilateral peroneus pares.
Auto-antikroppsaktivitet mot IgG	Kryoglobulinemi (typ II)	Purpura, ledsmärtor, njurpåverkan, sensorimotorisk neuropati.
Auto-antikroppsaktivitet mot antigen på röda blodkroppar	Köldagglutininer	Hemolytisk anemi, Raynauds fenomen, akrocyanos, livedo reticularis.
Deposition i vävnad av amorfa aggregat	Organpåverkan	Hud: bullös hudreaktion, papler, Schnitzlers syndrom. GI: diarré, malabsorption, blödning. Njurar: proteinuri, njursvikt (lätta kedjor).
Deposition i vävnad av amyloid (vanligen lätta kedjor av lambdatyp)	Organpåverkan	Kroniskt trötthetssyndrom, viktförlust, ödem, hepatomegali, makroglossi, dysfunktion av involverat organ: hjärta, njurar, lever, sensorisk och autonom nervpåverkan.

8.1.3 Andra symtom och fynd

- Lymfkörtelförstoring
- Hepatosplenomegali
- Hudutslag (bullae, papler), vaskulit p.g.a. kryoglobuliner, Schnitzlers syndrom
- Mag-tarmkanal (diarré, malabsorption)
- Njurpåverkan (proteinuri, njursvikt)
- CNS-påverkan (Bing–Neels syndrom)
- Trötthet, viktnedgång, makroglossi och organdysfunktion p.g.a. amyloidos

8.2 Speciella problem vid WM

Nedan följer en närmare beskrivning av några symtombilder hos Waldenströmpatienter.

8.2.1 Hyperviskositet

Det stora IgM-proteinet gör att blodet blir mer trögflytande när nivån av M-komponent stiger. Vid M-komponent > 30 g/l ökar hyperviskositeten exponentiellt men det är ovanligt med symtomgivande hyperviskositet vid M-komponenter < 40 g/l. I första hand görs bedömning av ögonbotten (korsningsfenomen, retinala blödningar och förekomst av ödem i makula). Ögonbottenundersökning kan visa tecken till hyperviskositet före det att den blir symtomgivande. I andra hand mätning av viskositet där mätning av helblodsviskositet sannolikt är ett bättre mått än serum- eller plasmaviskositeten(9). Tyvärr saknas standardiserade analysmetoder. Notera att plasmavolymen ökar vid stigande M-komponent. Detta innebär att patienter med hög M-komponent och lågt Hb-värde kan ha normal totalmängd hemoglobin, och blodtransfusion är relativt kontraindicerad p.g.a. ökad risk för förstärkt hyperviskositet. Huvudvärk, synrubbning eller dyspné kan vara direkt relaterad till försämrat blodflöde på grund av hyperviskositet. Små vener kan påverkas och ge slemhinneblödningar, t.ex. näsblödning. Allvarligare blödningar kan förekomma t.ex. i ögonbotten eller t.o.m. hjärnblödning. Trombosrisken ökar genom att påverkan på kärl kan starta en koagulationskaskad. Symtomgivande hyperviskositet är således mycket viktigt att behandla.

8.2.2 Amyloidos

Ca 4–7 % av AL-amyloidos tros kunna bero på IgM-paraprotein. Enligt data från MAYO-kliniken, utvecklar 7 % av IgM-MGUS som övergår i WM, amyloidos (9). Förutom sedvanliga riskorgan, som hjärta och njurar, förekommer amyloid i lunga, lymfkörtlar och perifera eller autonoma nerver i något högre utsträckning hos WM-patienter jämfört med myelompatienter. Många diagnostiseras efter att WM-diagnosen varit känd i några år. Även om organpåverkan efter behandling kvarstår kan man se partiella behandlingssvar och klinisk förbättring. Fria lätta kedjor är mer sällan klonalt ökade vid IgM- jämfört med IgG- eller IgA-associerad amyloidos men om fria lätta kedjor förekommer vid primärutredning (oftast lambda-klonal sjukdom) föreslås NT-proBNP vid fortsatt uppföljning, då testet har hög sensitivitet för hjärtpåverkan. Likaså kan u-albumin ge tidig upptäckt av njurpåverkan. Vid perifer neuropati är det svårt att skilja amyloidos från IgM-antikroppsrelaterad polyneuropati (10).

8.2.3 Bing–Neels syndrom (BNS)

Bing–Neels syndrom (BNS) är en sällsynt komplikation av WM och förekommer hos ca 1 % av WM patienterna men incidensen kan vara underskattad och BNS ska övervägas vid neurologiska symtom där man misstänker centralnervös genes. BNS är associerad med betydande morbiditet och mortalitet.

Tillståndet definieras av infiltration av lymfoplasmacytoida celler i CNS, antingen solida förändringar eller vanligare med meningeal infiltration(11). Epub 2019 Aug 20. How we manage Bing-Neel syndrome (11). Vid larmsymtom från CNS bör patienten utredas med MRT hjärna och ryggmärg samt med likvoranalys för morfologisk och flödescytometrisk undersökning samt proteinelektrofores med immunfixation för detektion och klassifikation av ev. M-komponent. Definitiv diagnos fås genom biopsi av hjärna eller meningier eller fynd i likvor av klonala lymfoplasmacytiska celler. Analys av MYD88 L256P-mutation i likvor är ett viktigt

Remissversio

komplement till diagnostiken. I de fåtal serier som finns publicerade kan BNS uppträda när som helst under sjukdomsförloppet, både som primära symtom eller senare i sjukdomsförloppet (vanligare).

8.2.4 Kryoglobulinemi

Hos ca 10 % av WM-patienterna förekommer monoklonala autoreaktiva antikroppar av IgM-typ som precipiterar i kyla. De kan ge symtom i form av bl.a. vaskulär purpura, hudsår, Raynauds fenomen, artralgi, neuropati och glomerulonefrit. Vid misstanke om kryoglobulinemi ska prov på kryoglobuliner tas. Vid provtagningen bör patienten helst vara fastande 2–3 timmar före, och provet ska tas och förvaras i 37 °C (obruten värmekedja) fram till analys.

8.2.5 Köldhemolys (Chronic Cold Agglutinin Disease eller CAD)

Köldhemolys är köldreagerande autoantikroppar som binder sig till erytrocyternas membran. Symtomen är försämrad mikrocirkulation och en, via komplementaktivering, extravaskulär hemolys. Köldhemolys påvisas genom positivt utfall på anti-C3d och ev. anti-IgG/IgM. Provet bör tas och förvaras i obruten värmekedja enligt ovan.

8.2.6 Neuropati (19)

Neuropati vid WM kan manifestera sig på olika sätt, där perifer sensorisk polyneuropati är vanligast och kan fastställas genom neurofysiologisk undersökning med EMG och neurografi. Andratyper av neuropati är påverkan på kraniala nerver, mononeuritis multiplex och neuropati sekundärt till kryoglobulininducerad vaskulit. Ibland kan neuropati vara första symtomet på WM/MGUS. Det är ovanligt med polyneuropati av andra Ig-subklasser än IgM och därför är neuropati mycket vanligare vid IgM MGUS och WM än vid övriga MGUS eller multipelt myelom. Vanligaste antigenet (upp till 50 %) som IgM reagerar mot är myelinassocierat glykoprotein (MAG), som orsakar demyelinisering. Patienter med WM-associerad perifer neuropati bör därför utredas med analys av S-anti-MAG ag. Om S-anti-MAG är negativt kan analys av IgM-antikroppar mot andra myelinantigen som t.ex. gangliosider och sulfatid övervägas. Den perifera polyneuropatin är oftast distal, symmetrisk och sensorisk med smygande debut med symtom som distal svaghet och balansproblem. Symtomen är oftast milda, men kan i vissa fall progrediera snabbt.

Remissversio

8.3 Ingång till standardiserat vårdförlopp

Följande alarmsymtom kan föranleda misstanke:

- en eller flera förstorade lymfkörtlar, minst 1,5 cm i största diameter vid klinisk undersökning (lymfkörtelförstoring inom huvud-halsområdet utan lymfocytos ska handläggas inom standardiserat vårdförlopp för huvud-halscancer)
- palpabel mjälte
- feber mer än 38 grader utan annan förklaring såsom infektion
- oavsiktlig viktnedgång
- nattsvettningar
- M-komponent av IgM-typ > 10g/L

Vid misstanke om lymfom ska patienten i ett första steg utredas med blodstatus och fysikalisk undersökning. Om undersökningarna leder till välgrundad misstanke om lymfom ska patienten remitteras till utredning enligt standardiserat vårdförlopp enligt lokala rutiner. För aktuell information om inledande undersökningar och definition av välgrundad misstanke, se Regionala cancercentrums webbplats.

8.4 Utredning av patienter som inte uppfyller kriterierna för välgrundad misstanke

Utöver detta kan följande symtom väcka misstanke om WM:

- Perifer sensorisk neuropati och samtidig förekomst av M-komponent av IgM-typ
- Näsblod och samtidig förekomst av M-komponent av IgM-typ
- Anemi och förhöjd SR

Remissversio

KAPITEL 9

Diagnostik

9.1 Utredning enligt standardiserat vårdförlopp

Det standardiserade vårdförloppet för lymfom anger vilka undersökningar som ska inleda utredningen och hur utredningen ska fortsätta om lymfommisstanken kvarstår. Respektive landsting har i uppgift att skapa rutiner för att implementera vårdförloppet i verksamheten. För patienter som ingår i standardiserat vårdförlopp ska dessa rutiner följas. Det finns ingen konflikt mellan det standardiserade vårdförloppet och den utredning som beskrivs nedan, men WM kan ha specifika symtom som man inte ser hos andra lymfomsubtyper och som man behöver ta hänsyn till i utredningen. För aktuell information om utredningen enligt det standardiserade vårdförloppet, se Regionala cancercentrums webbplats.

9.2 Utredning

Rekommenderad utredning

- Serum-elfores med immunfixation
- Benmärgsundersökning
- I de flesta fall datortomografi hals, thorax och buk
- Vid klinisk indikation lymfkörtelbiopsi

9.2.1 Utredning av M-komponent av IgM-typ

Vid M-komponent av IgM-typ ≤ 10 g/l och avsaknad av WM-relaterade symtom (tabell 3) behöver inte diagnostiken drivas vidare och diagnosen IgM MGUS kan ställas. För rekommendationer om uppföljning och kontroll av dessa patienter, se kapitel 17 Uppföljning.

Vid utredning av patienter med M-komponent av IgM-typ > 10 g/l eller symtom som inger misstanke om WM/LPL bör utredningen innefatta serum-elfores med immunfixation, benmärgsbiopsi med immunhistokemi samt benmärgsaspiration för flödescytometri och lymfkörtelbiopsi på klinisk indikation vid lymfadenopati

M-komponentens storlek är dock inte alltid relaterad till tumörbörda eller sjukdomssymtom.

9.2.2 Röntgenologisk utredning

- Datortomografi hals, thorax och buk bör ingå i primärutredning för att kartlägga eventuella lymfadenopatier och/eller organomegali hos patienter som uppfyller kriterierna för WM.
- Vid låg M-komponent och asymtomatisk patient kan man avvakta med sådan undersökning.
- Utredning med myelomskelett kan övervägas hos patienter med skelettsmärta eller oklar hyperkalcemi på misstanke om IgM-myelom.

Remissversio

- PET/CT kan övervägas vid misstanke om transformation och ge vägledning om bästa plats för ev. biopsi

9.2.3 Övrig utredning

Rekommendation övriga prover

- Hb, LPK med differentialräkning, TPK, retikulocyter
- ASAT, ALAT, ALP, GT, bilirubin
- LD, Beta-2-mikroglobulin, CRP, SR
- Na, K, albumin, kalcium, kreatinin, urat
- Serum- eller plasmaelfores
- Serologi för hepatit B, hepatit C och HIV
- Ev. DAT och kryoglobuliner

Remissversio

- Kroppslig undersökning inklusive lymfkörtel- och bukpalpation samt ögonbottenundersökning
- Elektrolytstatus (albumin, kalcium, kreatinin, natrium, kalium)
- Urat
- Leverstatus (ALAT, ASAT, LD, GT, ALP, bilirubin)
- Beta-2-mikroglobulin både vid primärutredning och inför start av behandling. Ingår i prognostiskt index
- Serumprotein-elektrofores med immunfixation (prov i obruten värmekedja om kryoglobuliner eller köldagglutininer)
- Hepatit C- och HIV-serologi, hepatit B-serologi före behandling
- Direkt antiglobulin-test vid misstänkt autoimmun hemolys, prov i obruten värmekedja vid misstanke om köldagglutininer då erytrocyterna aggregerar om temperaturen på blodet sjunker.
- Helblodsviskositet kan övervägas (vid hyperviskositetssymtom eller M-komponent av IgM typ > 40 g/l)
- Kryoglobuliner vid misstanke om kryoglobulinemi, prov i obruten 37-gradig värmekedja eftersom kryoglobuliner fäller ut i temperaturer under 37 grader och kan ge falskt negativa resultat
- Ev. prover för bedömning av järnstatus

9.2.4 Performance status (WHO/ECOG)

Tabell 2 Performance status (WHO/ECOG)

0	Klarar all normal aktivitet utan begränsning.
1	Klarar inte fysiskt krävande aktivitet men är uppegående och i stånd till lättare arbete.
2	Är uppegående och kan sköta sig själv men klarar inte att arbeta; är uppegående mer än 50 procent av dygnets vakna timmar.

3	Kan endast delvis sköta sig själv; är bunden till säng eller stol mer än 50 procent av dygnets vakna timmar.
4	Klarar inte någonting; kan inte sköta sig själv; är helt bunden till säng eller stol.

9.3 Diagnoskriterier

Diagnoskriterierna enligt WHO innefattar engagemang av lymfoplasmacytiskt lymfom (LPL) i benmärgen och ibland i lymfvävnad såsom lymfknutor och mjälte, samt förekomst av monoklonalt immunglobulin (M-komponent) av IgM-typ, oberoende av nivå, i serum (12). Denna definition används också av ”international workshop on WM” (iwWM) (4). Punktmutationen MYD88L265P finns hos > 90 % av patienterna med WM och är infört som en diagnostisk markör i den senaste WHO-klassifikationen från 2017 (12). En liten andel av patienterna med LPL (< 5%) uppfyller inte WHO:s kriterier för WM. I sådana fall förekommer en M-komponent av IgG- eller IgA-typ och det förefaller vara vanligare med nodalt eller extranodalt engagemang av LPL. Kunskapen om dessa patienter är bristfällig, men de behandlas efter samma principer som WM. Sjukdomen föregås i de flesta fall av ett förstadium med M-komponent av IgM-typ utan andra tecken till WM, s.k. monoklonal gammopati av oklar signifikans (MGUS). 1–1,5 % av patienterna med IgM MGUS utvecklar årligen WM, någon annan lymfomtyp eller amyloidos (7, 8). Gränsdragningen mellan IgM MGUS, icke-symtomgivande WM och slutligen symtomgivande WM är inte tydlig utan det sker en gradvis utveckling. (13, 14).

Remissversion

Tabell 3 Diagnoskriterier för IgM monoklonal gammopati av oklar signifikans (MGUS), asymtomatisk Waldenströms makroglobulinemi (WM) och symtomatisk WMIgM

IgM MGUS	Asymtomatisk WM eller ”smouldering WM”	Symtomatisk WM
Inget engagemang av LPL	Morfologiskt benmärgs-engagemang av LPL	Morfologiskt benmärgs-engagemang av LPL
Inga WM-relaterade symtom	Inga WM-relaterade symtom	WM-relaterade symtom eller tecken till ”end-organ failure”*

LPL = lymfoplasmacytiskt lymfom

*”end-organ failure” = t.ex. anemi, hyperviskositet, symtomatisk lymfkörtelförstoring eller hepatosplenomegali

9.4 Prognosfaktorer

9.4.1 International Prognostic Scoring System for WM (IPSSWM)

IPSSWM är utvärderat inför primär behandling, före införande av behandling med rituximab och bör endast användas hos patienter med symtomatisk WM inför behandling och särskilt för att jämföra behandlingsresultat i studie (15).

Faktorer som predikterar sämre prognos

- Ålder > 65 år
- Hb ≤ 115 g/l
- TPK ≤ 100 x 10^9/l
- Beta-2-mikroglobulin >3 mg/l
- M-komponent > 70 g/l

5-årsöverlevnad (från start av primär behandling)

- Låg risk: ≤ 1 riskfaktor och ≤65 år (27 % av alla) 87 %
- Intermediär risk: 2 riskfaktorer och/eller >65 år (38 % av alla) 68 %
- Hög risk: >2 riskfaktorer (35 % av alla) 36 %

9.4.2 Andra prognosfaktorer

Andra faktorer som kan vara kopplade till sämre prognos är förhöjt LDH, sämre performancestatus och lågt albumin

9.5 Diagnosbesked

Patienter bör få saklig information om sjukdomen, dess behandling och förväntat resultat, så att de kan göra ett grundat ställningstagande till den behandling som erbjuds. Vid diagnosbeskedet bör kontaktsköterska närvara. Till patienter som får diagnosen WM men inte är behandlingskrävande är det speciellt viktigt att förklara varför man avvaktar med behandling.

Patienter bör få ett eller flera uppföljande samtal som upprepar och kompletterar informationen från diagnosbeskedet.

Vid diagnosbeskedet bör patienten få individuellt anpassad saklig information. Framgångsrik patientinformation kan mätas i kortare vårdtid och sjukfrånvaro, postoperativt bättre fysisk aktivitet och rörlighet, mindre smärtupplevelse och analgetikakonsumtion samt mindre oro (16, 17).

Hållpunkter för diagnosbeskedet och uppföljande samtal:

- Uppmana patienten att ha en närstående med sig. Den närstående har då möjlighet att efter besöket komplettera med information som patienten inte har uppfattat eller kunnat ta till sig.
- Upprätta ”Min vårdplan” i samband med diagnosbeskedet eller säkerställ på annat sätt att patienten får såväl skriftlig som muntlig information.
- Ge information om sjukdomen och behandlingen: förväntat sjukdomsförlopp,
- Ge information om rätten till ny medicinsk bedömning.
- Ge information om patientföreningar.
- Ge praktisk information, t.ex. vårdavdelning och rutiner kring undersökningar och behandling.
- Ta upp påverkan på arbetsförmågan. Berätta om de sjukskrivningsregler som gäller enligt rekommendationer från Socialstyrelsen samt om olika högkostnadsskydd.

Remissversio

- Identifiera patientens sociala nätverk och sociala stöd. Har patienten kommit ensam, ta reda på om det finns någon som patienten kan kontakta direkt eller vid hemkomst. Erbjud kontakt med kurator vid behov.
- Bekräfta känslor. Känslor som att ”detta är inte sant” och ”det händer inte mig” bör bekräftas under samtalet.
- Vid krisreaktion: Hjälp patienten att uttrycka sina känslor, oavsett vilka de är, genom att finnas till hands och lyssna. Kontakta kurator vid behov.
- Var uppmärksam på självmordstankar. Inom en vecka från diagnosbeskedet löper cancerpatienter en högre risk för självmord än normalbefolkningen. Sjukvårdspersonal kan felaktigt tro att det är riskabelt att ta upp tankar om självmord, medan patienterna ofta uppfattar det som en lättnad att få prata om det.

Vid uppföljande samtal: Komplettera informationen från diagnosbeskedet. Be patienten att själv berätta vad han eller hon vet om diagnos och planerad behandling. Komplettera därefter med ytterligare information.

Remissversio

Referenser som hör till avsnittet (flyttas till referenslistan när vårdprogrammet kopplas till EndNote):

1. Keulers, B.J., et al., Surgeons underestimate their patients' desire for preoperative information. World J Surg, 2008. 32(6): p. 964-70. (18)

2. Lithner, M. and T. Zilling, Does preoperative information increase the wellbeing of the patient after surgery? (in Swedish). Vård i Norden 1998;18:31-33,39, 1998. (19)

Kommentar: Referenserna är framtagna av vårdprogramgruppen för esophagus- och ventrikelcancer.

9.6 Registrering

När utredningen slutförts ska patienten registreras i Svenska lymfomregistret, vilket också innefattar klinisk cancerdiagnos. Detta ska göras så snart som möjligt för att möjliggöra kontinuerlig utvärdering av väntetider och behandling. Se kapitel 19 Kvalitetsregister

9.7 Biobank

Det rekommenderas att för framtida forskningsändamål spara plasma, serum, helblod och tumörvävnad systematiskt i biobank från patienter med WM, om möjligt såväl vid diagnos som vid återfall eller vid behandlingsrefraktär sjukdom. Detta arrangeras regionalt.

KAPITEL 10

Kategorisering av tumören

10.1 Patologins roll i den diagnostiska processen

Benmärgsundersökning med biopsi, utstryk/imprints samt immunfenotypning med flödescytometri eller immunhistokemi krävs för att ställa diagnosen (12) Anvisningar för provtagarens hantering av provet

För provtagning från benmärg, blod, flödescytometri och molekylär analys, se KVAST-gruppensdokument Hematopatologi: http://www.svfp.se/foreningar/uploads/L15178/kvast/hemato/Provtagningsanvisning_for_benmarg_och_blod.pdf. För prov från lymfknuta/annan vävnad med lymfomfrågeställning, se KVAST-gruppensdokument Hematopatologi: http://www.svfp.se/foreningar/uploads/L15178/kvast/hemato/Provtagningsanvisning_for_biopsier_med_lymfomfragestallning.pdf.

10.2 Anamnestisk remissinformation

Förekomst eller avsaknad av förstorade lymfknutor, mjälte, lever, skelettförändringar och kliniska symtom som kryoglobulinemi, hyperviskositet och autoantikroppar bör anges. M-komponentens storlek och typ, Hb, LPK och TPK bör anges.

10.3 Klassificering av tumören

Enligt WHO-klassifikationen krävs för diagnosen Waldenströms makroglobulinemi påvisat benmärgsengagemang av lymfoplasmacytiskt lymfom och förekomst av en IgM M-komponent oavsett storlek (12). En liten andel MGUS av IgM-typ kan så småningom övergå till Waldenströms makroglobulinemi (12). Benmärgen kan visa nodulärt, interstitiellt (vanligast) eller diffust engagemang, eller en kombination av dessa. Viss fibros föreligger alltid i lymfomkomponenten. Andelen mastceller är ökad. B-lymfocyter dominerar oftast varav en del visar utmognad mot lymfoplasmocytoida celler och också plasmaceller. Intranukleära immunglobulininklusioner (”Dutcher bodies”) kan ses. Ibland föreligger leukemisk blodbild. Immunfenotypning med flödescytometri eller immunhistokemi krävs för att fastställa diagnosen och differentiera mot andra B-cellslymfom med benmärgsengagemang. Analys av p53 och EBV på tumörvävnad bör utföras vid transformationsmisstanke (20). Färgning för amyloid bör utföras vid misstanke om amyloidos.

10.4 Nya diagnostiska markörer och differentialdiagnostik

MYD88L265P-mutation föreligger i >90% av lymfoplasmacytiskt lymfom och i betydligt lägre frekvens i andra B-cellslymfom som spleniska och nodala marginalzonslymfom, KLL och mantelcellslymfom (12). Hög förekomst av plasmaceller i lymfoplasmacytiska lymfom kan medföra differentialdiagnostiska svårigheter gentemot myelom av IgM-typ (vilka är sällsynta och endast utgör < 0,5 % av alla plasmacellsmyelom). Myelom av IgM-typ saknar MYD88L265P-

Remissversio

mutation (21). Analys av MYD88L265P bör därför utföras vid differentialdiagnostiska överväganden gentemot andra B-cellslymfom med benmärgsengagemang och plasmacellsmyelom av IgM-typ. CXCR4WHIM-mutationer föreligger i ca 20–30% av lymfoplasmacytiskt lymfom, är associerat med högre IgM-nivåer och kraftigare benmärgsengagemang vid Waldenströms makroglobulinemi och kan påverka svaret på nya läkemedel som ibrutinib (19). Analys av MYD88- och CXCR4-mutationer kan därför ge underlag för individualiserad behandling.

Remissversio

KAPITEL 11

Multidisciplinär konferens

Eftersom utredning och behandling av WM i allmänhet sker inom en och samma enhet saknas behovet av multidisciplinär konferens, till skillnad från vad som är fallet vid solida tumörsjukdomar. Om möjligt bör dock samtliga patienter diskuteras vid en intern behandlingskonferens vid kliniken, där också patientens kontaktsjuksköterska bör närvara. Konferens med hematopatolog är också av stort kliniskt värde och bedöms höja kvaliteten i den samlade diagnostiken avsevärt

Remissversio

KAPITEL 12

Primär behandling

12.1 Behandlingsindikation

Rekommendationer

Endast patienter med symtomgivande sjukdom bör behandlas.

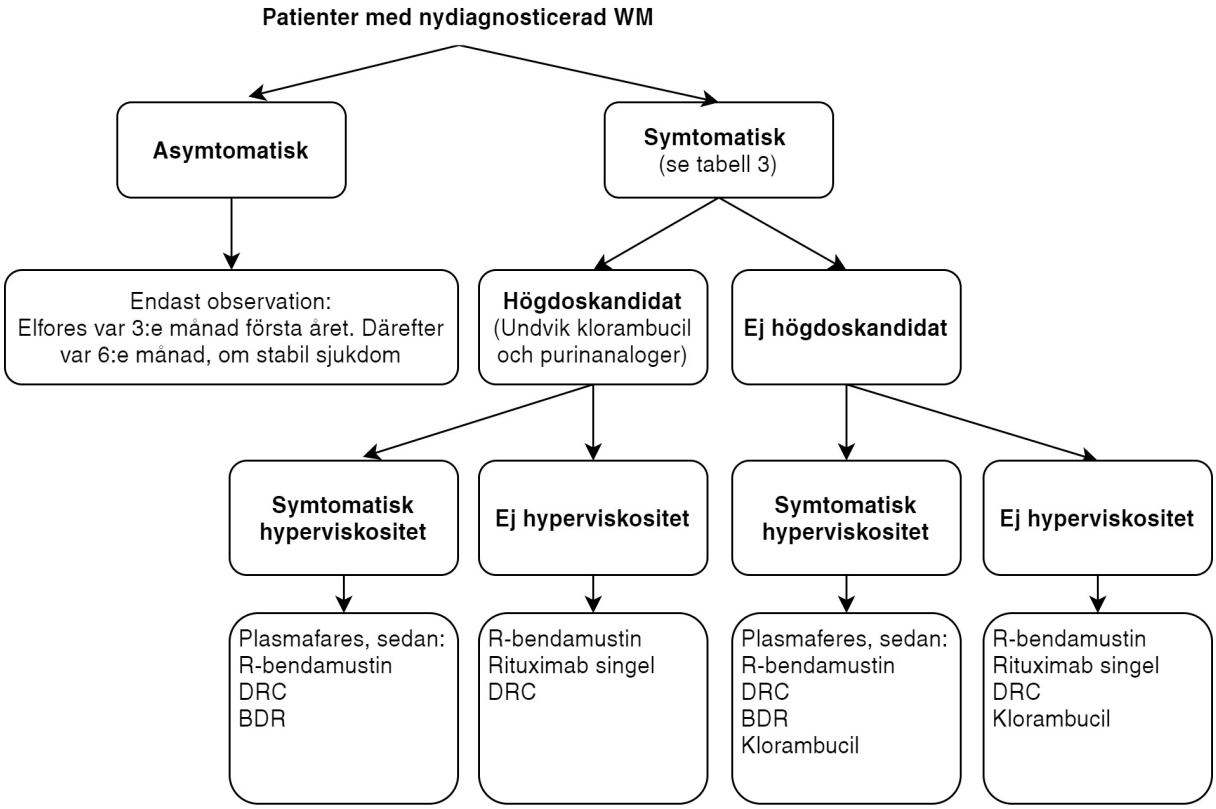
Indikationer till behandling

- B-symptom (återkommande feber, nattliga svettningar och viktnedgång samt trötthet)
- Hyperviskositet
- Förstorade lymfknutor, antingen symptomatiska eller ”bulky” (>5 cm i diameter)
- Symptomgivande förstoring av lever och/eller mjälte
- Symptomgivande förstoring eller infiltration av andra organ eller vävnader
- Perifer neuropati orsakat av WM
- Anemi (Hb ≤ 100 g/l)
- Trombocyter ≤ 100 x 10^9/l
- Symptomatisk kryoglobulinemi
- Autoimmun hemolytisk anemi eller trombocytopeni
- Symptomatisk köldhemolys
- Njursjukdom relaterad till WM
- Amyloidos relaterad till WM
- IgM M-komponent > 60 g/l

I första hand bör patienter behandlas inom ramen för klinisk prövning

Remissversio

12.2 Val av behandling – översikt



Behandlingsförslagen är inte rangordnade.
Hänsyn bör tas till andra patientrelaterade faktorer

12.3 Plasmaferes

Rekommendation

För patienter med hyperviskositetssymtom bör behandlingen inledas med plasmaferes.

Hyperviskositet uppträder framförallt hos patienter med IgM M-komponent > 40 g/l.

För patienter med hyperviskositetssymtom bör behandlingen inledas med plasmaferes (22). Plasmaferes kan även användas för att minska risken för ”flare” i samband med rituximabbehandling (se kapitel ”Rituximab flare”). Kan också ges som enda behandlingen till patienter med hyperviskositet som huvudsymtom och som inte bedöms tolerera någon annan behandling. Plasmaferes sänker M-komponenten snabbt (plasmabyte om 3–4 l sänker M-komponenten med 60–75 %) och förbättrar sjukdomssymtomen, men har kort duration (ofta dagar/veckor) och ingen effekt på själva sjukdomen.

12.4 Systemisk behandling

Rekommendationer

- Vid val av behandling bör behandlingen individualiseras beroende på ålder, samsjuklighet, typ av symtom eller sjukdomspresentation, tecken till hyperviskositet eller om patienten är kandidat för senare stamcellstransplantation.
- Rituximab är i dag inkluderad i nästan alla behandlingsregimer på grund av god behandlingseffekt utan allvarliga biverkningar. (++++)
- Rituximab som singelbehandling är ett alternativ vid låg tumörbörda och till äldre och skörare patienter. (+++)
- R-bendamustin rekommenderas till patienter med låg samsjuklighet och till patienter med hög tumörbörda. (++)
- DRC kan rekommenderas till de flesta patienter men framförallt patienter med låg/måttlig tumörbörda, viss samsjuklighet eller cytopenier (+++)
- Bortezomibbaserade behandlingar kan användas i då man önskar snabb sjukdomskontroll, tex vid hyperviskositetssymptom. (+++)

Remissversio

12.4.1 Rituximab som singelbehandling

Rituximab som singelbehandling kan vara ett behandlingsalternativ till patienter med en stillsam sjukdom med milda till måttliga symtom, vanligen cytopeni såsom anemi (23, 24). Det kan också vara ett alternativ till äldre skörare patienter som anses tåla mer intensiv cytostatikabehandling. Om patienten har god behandlingssvar efter fyra veckovisa infusioner, kan man förlänga behandlingen med ytterligare två veckovisa infusioner för att förbättra behandlingssvaret ytterligare (25, 26). Patienter med hemolytisk anemi som inte svarar på behandling med steroider kan behandlas med rituximab som singelbehandling. Vid köldhemolys med köldagglutininer och vid neuropati med MAG-antikroppar kan rituximab som singelbehandling vara effektiv (27, 28). I sällsynta fall kan akut försämring av neuropati förekomma efter rituximab. Försämringen är dock reversibel inom några veckor till flera månader (29).

Vid M-komponent > 40 g/l finns risk för ”flare” (se kapitler rituximab flare). I dessa fall bör singelbehandling med rituximab undvikas.

12.4.2 Rituximab i kombination med cytostatika

Rituximab är i dag inkluderad i nästan alla behandlingsregimer för WM på grund av god behandlingseffekt utan allvarliga biverkningar och kan ges i kombination med bl.a. cyklofosfamid, bendamustin samt purinanaloger såsom fludarabin. I en liten randomiserad studie gav tillägg av rituximab till CHOP högre andel tumörsvar och längre tid till återfall än CHOP enbart (30). Valet av cytostatikabehandling styrs av patientens samsjuklighet, hur snabbt man behöver få sjukdomskontroll och sjukdomens presentation

12.4.3 Bendamustin

Bendamustin i kombination med rituximab är ett bra behandlingsalternativ, speciellt hos patienter med stor tumörbörda. I en subgruppsanalys av 44 patienter med WM, i en studie där patienter

med indolenta lymfom randomiserades till behandling med R-CHOP eller R-bendamustin (31), visades högre behandlingssvar, längre sjukdomsfri överlevnad och mindre biverkningar vid behandling med R-bendamustin. Resultat av StiL NHL7-2008 maintain trial presenterades vid ASH 2019 och uppvisade behandlingssvar hos 92 % av patienterna och en sjukdomsfri överlevnad på 65 månader (32). Det finns inga prospektiva randomiserade studier som jämfört bendamustine med DRC men två retrospektiva studier visar bättre behandlingsvar med bendamustin men också en högre toxicitet (33, 34).

R-bendamustin, kurintervall 28 dagar, 4-6 kurer beroende på behandlingssvar och tolerans mot behandlingen

1) Rituximab 375 mg/m^2 iv dag 1
2) Bendamustin 90 mg/m^2 iv dag 1–2

Vid återfall efter tidigare cytostatika eller hos äldre, kan dosen bendamustin reduceras till 70 mg/m^2.

Profylax mot herpesvirus rekommenderas, i övrigt profylax enligt lokala riktlinjer.

12.4.4 DRC

Dexametason, rituximab och cyklofosfamid (DRC) kan ges som primärbehandling till de flesta patienter förutom de med uttalad samsjuklighet. Regimen ger ett bra behandlingssvar (83 %) (35) med en sjukdomsfri överlevnad (PFS) på 35 månader och en 8-årsöverlevnad på 47 % (36). Den är relativ biverkningsfri och har få långtidsbiverkningar. Mediantiden till svar var 4,1 månader, vilket gör den till ett sämre behandlingsval om snabb sjukdomskontroll krävs.

DRC, kurintervall 21 dagar, 6–8 kurer

1) Dexametason 20 mg iv eller per os dag 1
2) Rituximab 375 mg/m^2 iv dag 1
3) T Cyklofosfamid 100 mg/m^2 x 2 dag 1–5 (total dos 1 000 mg/m^2)

Hos äldre kan man utelämna 3 dagar cyklofosfamid för att öka till 5 dagar, om patienten tolererar behandlingen.

En variant av DRC är CDR, med lägre steroiddosering:

CDR, kurintervall 21 dagar

1) T Cyklofosfamid 100 mg/m^2 x 2 dag 2–6
2) T Prednison 100 mg x 1 dag 1
3) Rituximab 375 mg/m^2 iv dag 1

Cyklofosfamid kan också övervägas att ges intravenöst i dosering 750–1 000 mg/m^2 dag 1 om patienten får biverkningar (t.ex. gastrointestinala) av peroralt cyklofosfamid (37).

Remissversio

12.4.5 Bortezomib

Bortezomib har använts både i singelbehandling och i kombination med steroider och/eller rituximab. Höga svarssiffror (81–96 %) har setts hos patienter med singel bortezomib eller i kombination med lågdos dexametason och rituximab (BDR) både i primär- och återfallsbehandling (38-40). Dexametason, rituximab, cyklofosfamid (DRC) i kombination med bortezomib, har också visat goda behandlingsresultat. Bortezomib ger ett snabbt behandlingssvar och kan användas till patienter där man önskar snabb sjukdomskontroll eller vid nedsatt njurfunktion.

P.g.a. den neurotoxiska effekten bör bortezomib användas med försiktighet till patienter med neuropati. Risken att utveckla neurotoxicitet är mindre då bortezomib ges en gång, i stället för två gånger i veckan, och vid subkutan administration (39, 41).

Bortezomib kan ges på flera sätt, nedan BDR enligt Dimopoulos fas II-studie (38).

Bortezomib 1,3 mg/m^2 sc dag 1, 4, 8, 11 i serie 1, cykellängd 21 dagar följt av bortezomib 1,6 mg/m^2 x 1 dag 1, 8, 15 och 22 i serie 2–5, cykellängd 35 dagar.

Dexametason 40 mg po x 1 och rituximab 375 mg/m^2 iv dag 1, [illegible] i serie 2 + 5 (= 8 behandlingar).

Ett alternativ är 1,3 mg/m^2 1 gg/v för att minska neurotoxicitet.

Subkutan administrering rekommenderas p.g.a. lägre risk för neurotoxicitet.

Om bortezomib ges i kombination med DRC ges bortezomib 1,6 mg/m^2 dag 1, 8 och 15 i kuren och kurintervallet förlängs till 28 dagar.

Profylax mot herpesvirus rekommenderas [illegible] enligt lokala riktlinjer.

En stor randomiserad europeisk fas III-studie (ECWM-1) är precis avslutad. Man jämför DRC med eller utan tillägg av subkutan bortezomib. Ett abstrakt presenterat på ASH 2020 visar att B-DRC ger höga behandlingssvar (minst partiellt svar) hos 79 % av patienterna (DRC 69 %) och en 2-års sjukdomsfri överlevnad på 80 % och med en acceptabel biverkningsprofil, oavsett mutationsstatus på MYD88 och CXCR4(42). Det är för tidigt för att kunna se någon skillnad mellan sjukdomsfri och total överlevnad mellan behandlingsarmarna.

Remissversion

12.4.6 Ibrutinib

> Ibrutinib i monoterapi är godkänt för behandling av återfall av WM (+++), eller som primärbehandling hos patienter som är olämpliga för immunokemoterapi. Ibrutinib är även godkänd i kombinationsbehandling med rituximab. Preparatet kan inte generellt rekommenderas då läkemedelssubvention saknas för dessa indikationer.

Ibrutinib är godkänt som primärbehandling och behandling av återfall av WM, men ingår inte i läkemedelsförmånen för WM och subventioneras således inte för denna diagnos. Preparatet har godkänts av den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA redan 2014 och varit nominerat till NT-rådet. Eftersom det inte är gjort någon hälsoekonomisk värdering från TLV, då det marknadsförande företaget inte har ansökt om läkemedelssubvention för indikationen WM, har processen avstannat. Generella rekommendationer för Ibrutinib utanför ramen för kliniska prövningar, kan av denna anledning inte ges av vårdprogramsgruppen.

I registreringsstudien för behandling av patienter med återfall av WM (63 patienter med median två tidigare behandlingslinjer) visade Ibrutinib på höga svarsfrekvenser (ca 90 %). Uppföljande data efter fem år visar att PFS ännu inte är nådd. Liknande data ses i andra studier. (43, 44) Ibrutinib är således en effektiv behandling vid återfall av WM.

Ibrutinib som primärbehandling är undersökt i en studie på 30 patienter med svarsfrekvens på 100 % och PFS efter 18 månaders uppföljning på 92%. Långtidsdata saknas (45). Ibrutinib är även godkänt i kombination med Rituximab. I registreringsstudien på 150 patienter (varav 90 tidigare obehandlade) randomiserade till kombinationen Ibrutinib+Rituximab jämfört med Rituximab ensamt, sågs höga svarsfrekvenser för kombinationsbehandlingen. Huruvida Rituximab tillför något till behandlingen med Ibrutinib är oklart. Långtidsuppföljning saknas.

(46) Flera studier som undersöker Ibrutinib i kombination med andra läkemedel pågår (se avsnitt 12.5)

Dosering: 420 mg dagligen peroralt (för utförlig information, se FASS).

Det föreligger en ökad risk för blödning under behandling med ibrutinib. Preparatet ska därför sättas ut 3–7 dagar före och sättas in 3–7 dagar efter ett kirurgiskt ingrepp, beroende på ingreppets storlek. Vid blödning ges trombocyttransfusion. Ökad förekomst av förmaksflimmer och förmaksfladder har också rapporterats, speciellt hos patienter med känd hjärt-kärlsjukdom (47). Behandling med Waran eller andra K-vitaminantagonister tillsammans med ibrutinib bör undvikas. Eventuell antikoagulationsbehandling vid förmaksflimmer måste värderas individuellt med hänsyn till bl.a. CHAD-VASc-score, blödningsrisk och WM sjukdomen. Läkemedel som kraftigt eller måttligt hämmar CYP3A4 kan öka exponeringen för ibrutinib och bör noga övervägas i varje enskilt fall(48).

Vid tillfällig utsättning av ibrutinib kan symtom såsom trötthet, feber eller nattliga svettningar uppkomma hos ca 20 % av patienterna. Symptomen kan lindras med steroider tex Prednisolon 10 -20 mg po eller motsvarande. M-komponenten kan också tillfälligt stiga men sjunker igen när ibrutinib återinsätts. Vid permanent utsättning av ibrutinib pga sjukdomsprogress eller toxicitet kan man få en snabb stegring av IgM M-komponenten (rebound). Man bör därför inte vänta för länge med att starta nästa (49) behandlingslinje.

Remissversio

12.4.6.1 Mutationsstatus inverkan på behandlingssvar

Analys av MYD88 rekommenderas ur differentialdiagnostiskt hänseende vid diagnos och bör övervägas inför ställningstagande till behandling med Ibrutinib. Analys av CXCR4 används idag framförallt i kliniska studier men kan övervägas inför behandling med ibrutinib (50).

WM-patienter med ”wild type” av MYD88 har en lägre svarsfrekvens och sämre behandlingsdjup vid behandling med Ibrutinib. Sparsamma data talar för att denna skillnad är mindre uttalad vid behandling med kemoimmunoterapi. (44, 51)

Förekomst av CXCR4-mutationer ger också sämre behandlingssvar och behandlingsdjup vid behandling med Ibrutinib, om än mindre uttalat. (52) Det finns data talande för att CXCR4-muationsstatus i lägre utsträckning påverkar behandlingssvar på proteasomhämmarna Carfilzombib och Ixazomib. CXCR4-muattaionsstatus påverkan på behandlingssvar av kemoimmunoterapi är inte känt. (52, 53)

Vid progress under pågående Ibrutinibbehandling bör förekomst av mutation som leder till Ibrutinibresistens misstänkas. Mekansim vid Ibrutinibresistens förefaller att vara densamma som

vid KLL där detta är betydligt mer utförligt studerat. Analys av BTK-mutation och PLcCgamma2 kan vara av värde.

(54)

12.5 Behandling av sköra patienter

Rekommendationer

- Klorambucil, med fördel i kombination med rituximab), kan användas som symtomlindrande behandling hos äldre sköra patienter. (++++)
- Rituximab som singelbehandling är ett annat alternativ (+++)

12.5.1 Klorambucil

Klorambucil kan vara ett bra behandlingsalternativ hos vissa äldre patienter eller patienter med samsjuklighet och med fördel i kombination med rituximab.

Klorambucil, kurintervall 14 dagar T.
Klorambucil 0,4 mg/kg dag 1

Klorambucil, kurintervall 28 dagar
T. Klorambucil 10 mg/m^2 dag 1–7

Klorambucil kontinuerligt (enl. Lister)
T. Klorambucil 10 mg dagligen i 6 veckor, vid svar ges ytterligare 2–3 2-veckorskurer med 2

12.5.2 Rituximab som singelbehandling

Se kapitel 12.4.1

12.5.3 Ibrutinib

Se kapitel 12.4.6

Remissversio

12.6 Underhållsbehandling

Rekommendationer

- Underhållsbehandling med rituximab (+++) eller (++++) eller andra läkemedel (+) rekommenderas för närvarande inte.

Underhållsbehandling med rituximab rekommenderas inte. I en tysk studie med induktionsbehandling rituximab och bendamustin randomiserades patienter med behandlingssvar till underhåll med rituximab i två år eller exspektans (MAINTAIN study, NCT00877214). Efter medianuppföljning 5,9 år sågs ingen skillnad i progressionsfri överlevnad eller total överlevnad mellan grupperna (55) (referens). För underhållsbehandling med andra läkemedel saknas randomiserade studier (56).

12.7 Speciella behandlingsproblem

Rekommendationer

- Vid progredierande neuropati rekommenderas i första hand behandling med rituximab som singelbehandling. (++) Om det även finns annan behandlingsindikation rekommenderas kombinationsbehandling med t.ex. DRC. (++)
- Vid symtomgivande Bing–Neels syndrom rekommenderas i första hand behandling med ibrutinib, bendamustin och i utvalda fall fludarabin. (+) Diskutera gärna med regionalt centrum.
- Vid köldhemolys rekommenderas i första hand behandling med rituximab. (++)
- Vid kryoglobulinemi rekommenderas i första hand rituximab och steroider (++)

12.7.1 Neuropati

Singelbehandling med rituximab rekommenderas till patienter med milda neuropatibesvär och avsaknad av annan behandlingsindikation(28). I andra fall rekommenderas kombinationsbehandling, till exempel DRC (57). Använd läkemedel som kan försämra neuropati, t.ex. bortezomib, med försiktighet. Manifest neuropati förbättras sällan av behandling.

12.7.2 Amyloidos

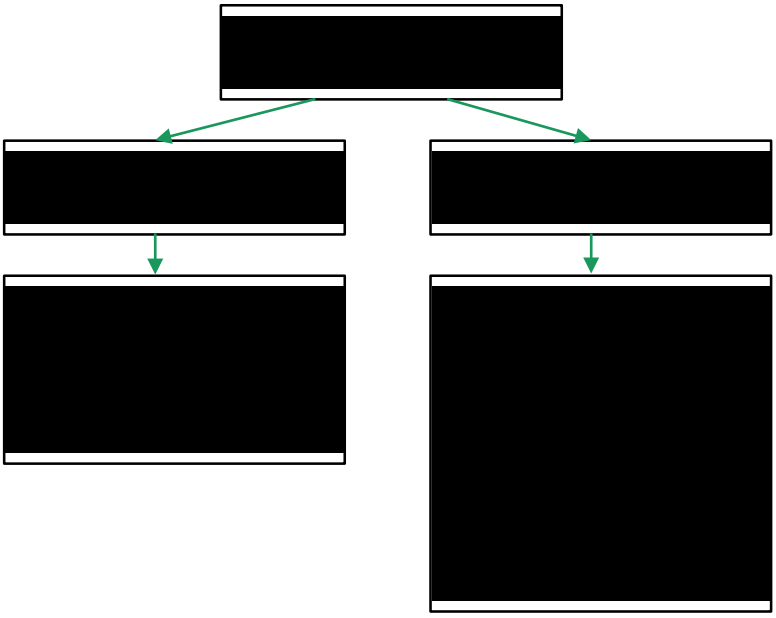
För utredning och behandling av AL-amyloidos hänvisas till gällande riktlinjer fastställda av Diagnosgruppen för plasmacellssjukdomar.

12.7.3 Bing–Neels syndrom (BNS)

Vid val av behandling av BNS tas även hänsyn till andra faktorer såsom ålder, annan samsjuklighet, typ av symtom eller sjukdomspresentation och ev. framtida stamcellsskörd (se avsnitt 12.6 autolog SCT). Endast symtomgivande sjukdom bör behandlas eftersom behandlingens främsta mål är klinisk förbättring eller symtomlindring. BNS är en ovanlig manifestation av en redan ovanlig sjukdom där standardiserad behandling saknas och är begränsad till läkemedel som penetrerar CNS.

För asymtomatiska patienter rekommenderas i första hand aktiv expektans. Vid behandling av symtomatisk BNS finns mest data för behandlingseffekt av Ibrutinib (för behandlingsrekommendation Ibrutinib se avsnitt 12.4). Fludarabin, Cladribin och Bendamustin (sistnämnda med begränsade data på penetration till CNS) är andra över tid mer beprövade alternativ. Behandlingseffekten av intratekal behandling är i regel kort, men kan vara ett behandlingsalternativ vid enbart meningeal infiltration, som tillägg till systemisk behandling eller som palliation. HD-metotrexatbaserade eller HD-AraC är effektiva behandlingar, men med hög toxicitet och bör därför reserveras till yngre patienter med upprepade relaps och bibehållet gott allmäntillstånd. Rituximab har dålig penetrans till CNS, men kan ges i kombination med ovanstående om systemisk behandlingseffekt önskas. Strålning kan avvändas vid lokaliserad CNS-sjukdom med korrelerande fokalneurologiska symtom. Steroider har kortvarig effekt, men bör användas som på samma indikationer som vid övriga CNS-lymfom (11, 58).

Remissversio



Remissversio

12.7.4 Transformation till aggressivt lymfom

Histologisk transformation, vanligast till diffust storcellig B-cellslymfom, är rapporterat för ca 5–10 % av WM-patienterna. För utredning och behandling hänvisas till Nationellt vårdprogram för follikulära lymfom, kapitel 12.

12.7.5 Autoimmun hemolytisk anemi

I akuta situationer då man behöver snabb kontroll på hemolysen bör plasmaferes övervägas.

Rituximab i singelbehandling är förstahandsval. Ca hälften av patienterna har ett behandlingssvar med en duration på knappt ett år.

Rituximab-bendamustin i 4 cykler kan också övervägas. I Berendsens et al studie svarade 71 % av patienterna varav 4[illegible] i komplett remission (59, 60).

Behandling med rituximab- fludarabin kan övervägas hos yngre patienter med svår hemolys och utan samsjuklighet. (61, 62).

12.7.6 Kryoglobulinemi

Rituximab och steroider är förstahandsval. Standardbehandling för WM kan också övervägas. Vid svår sjukdom kan plasmaferes övervägas (63).

12.7.7 Bedömning av behandlingssvar

Målet med behandlingen beror bland annat på patientens ålder och samsjuklighet. Hos yngre patienter är målet att uppnå ett maximalt kliniskt svar. Detta kan definieras som komplett eller partiell remission. Hos äldre patienter kan målet vara mer inriktat på att lindra symtom och minska risken för organskada. Det kan dröja lång tid (6–12 månader) innan patienten svarar på given behandling, varför tidpunkten för remissionsbedömning är viktig. Vid en ”flare” reaktion kan M-komponenten kvarstå länge och ibland måste då tumörsvaret värderas genom

benmärgsprov. Efter rituximabinnehållande behandling kan M-komponenten ibland fortsätta att sjunka flera år efter avslutad behandling.

Kriterier för behandlingssvar vid Waldenströms makroglobulinemi (64)

Se kapitel 19.5.

Remissversio

KAPITEL 13

Behandling av återfall

13.1 Behandling av icke-symtomgivande återfall

Vid icke-symtomgivande återfall av sjukdomen bör patienten endast följas med tätare kontroller och behandling avvaktas.

13.2 Behandling av tidigt symtomgivande återfall (<2 år efter avslutad primärbehandling)

Rekommendationer

Vid behandling av tidigt symtomgivande återfall (< 2 år) efter avslutad behandling bör ny typ av individualiserad behandling erbjudas. Om > 6 månader förflutit sedan senaste dosen rituximab, bör rituximab ingå i behandlingen.

Rekommenderade regimer vid återfall annat än den givna primära behandlingen:

- Bendamustin (56, 65) (++)
- DRC (+++)
- Bortezomib ensamt eller i kombination med steroider och rituximab (BDR), i kombination med steroider och cyklofosfamid eller DRC + bortezomib (66) (+++)
- Fludarabin ensamt eller i kombination med rituximab och cyklofosfamid (F, FR, FCR) (47) (++++)
- Klorambucil – hos äldre patienter med samsjuklighet samt som symtomlindrande behandling (++)
- R-CHOP vid [illegible] sjukdomsbild eller hög tumörbörda (30) (+++)

Remissversio

Om patienten inte svarar på given behandling eller får tidigt återfall med symtomgivande sjukdom, bör ny typ av behandling erbjudas. Valet styrs av ålder, samsjuklighet och dominerande symtom samt typ av tidigare behandling. De preparat och kombinationer som rekommenderas till tidigare obehandlade patienter används även vid återfall.

13.3 Behandling av sent symtomgivande återfall (>2 år efter avslutad primärbehandling)

Rekommendationer

- Vid behandling av sent symtomgivande återfall (> 2 år) upprepas den primärt givna behandlingen. Hänsyn tas även till ålder, samsjuklighet och symtom.

13.4 Etablerad regim som används allt mindre idag

13.4.1 Fludarabin

Fludarabin kan i utvalda enstaka fall ges vid behandling som singelbehandling eller i kombination med cyklofosfamid (FC) och/eller rituximab (FCR) (67, 68). Fludarabin ger en hög svarsfrekvens och har i en stor randomiserad studie visat bättre behandlingseffekt (både andel remissioner, progressionsfri överlevnad (PFS) och överlevnad) än klorambucil (69). Fludarabin är dock benmärgstoxiskt och kan ge långvarig benmärgshämning med sekundära infektionskomplikationer (70). Även en ökad risk för myelodysplasi, akut myeloisk leukemi (AML) och transformation till aggressivt lymfom är beskrivet (71). Rekommenderas därför inte rutinmässigt som behandling då det i de flesta fall finns bättre behandlingsalternativ.

Fludarabin rekommenderas inte till patienter som senare kan bli kandidater för autolog stamcellstransplantation p.g.a. dess stamcellsskadande effekt.

FCR, kurintervall 28 dagar

1. Rituximab 375 mg/m^2 iv dag 1
2. Fludarabin 25 mg/m^2 iv infusion 30 min dag 1–3, alt. 40 mg/m^2 po dag 1–3
3. Cyklofosfamid 250 mg/m^2 iv infusion 30 min dag 1–3, alt. 250 mg/m^2 po dag 1–3

Dosreducering av fludarabin krävs ofta hos WM-patienter, t.ex. ”FC lite” där ett exempel på dosreduktion är fludarabin 20 mg/m^2 iv och cyklofosfamid 150 mg/m^2 iv (72).

Profylax mot herpesvirus, Pneumocystis jirovecii och i utvalda fall mot svamp rekommenderas och ges enligt lokala riktlinjer.

Remissversio

13.5 Kommande behandlingar som inte är godkända

Många läkemedel har med varierande framgång undersökts vid WM. Ett problem vid WM är att data i regel kommer från mindre fas II studier, få randomiserade studier finns. I regel saknas ännu långtidsdata. (45) Ökad förståelse för orsakerna till utveckling av WM har lett till studier av läkemedel som påverkar tumörcellerna via specifika verkningsmekanismer (73). Flera studier med nya läkemedel och läkemedelskombinationer pågår och kan komma att ändra behandlingen av WM de närmaste åren. Inget av nedanstående läkemedel har indikation WM och kan därför inte rekommenderas av vårdprogrammsgruppen annat än inom ramen av studie.

13.5.1 Behandlingar som finns tillgängliga i Sverige för annan diagnos än WM

Ofatumumab har i en mindre studie visat behandlingseffekt mot WM och kan vara ett behandlingsalternativ vid intolerans mot rituximab (52, 74).

Proteasomhämmarna karfilzomib (++) (75) och ixazomib (++) (43) har i studier (ensamt eller i kombination med Rituximab och eller dexametason) visat aktivitet mot WM med acceptabla biverkningsprofiler. Då IgM-M-komponent kan leda till neuropati är proteazomhämmare med med mindre uttalad neuropati som biverkan teoretiskt attraktiva alternativ. (76)

BCL2-hämmaren Venetoclax (WM uttrycker i regel BCL2) har i en fas II studie på 30 patienter med återfall WM (varav hälften behandlade med Ibrutinib) en svarsfrekvens på nära 90%. (77)

Immunmodulerare såsom lenalidomid (++) (75, 78), pomalidomid (+) (79) och talidomid (+) (70) har i mindre studier visat behandlingseffekt men i många fall med sämre biverkningsprofil. Detsamma gäller mTORhämmaren everolimus (80, 81) (+++).

PI3Kδ-hämmaren Idelalisib har effekt mot WM, men med utalad toxicitet (82). (83)

En studie på CD38 monoklonala antikroppen Daratumumab (WM uttrycker i hög grad CD38) pågår. (84) Behandlingar som inte finns tillgängliga.

De nya BTK hämmarna Acalabrutinib och Tirabrutinib har båda hög responsgrad vid behandling av WM. Långtidsdata saknas liksom än så länge jämförande data mot Ibrutinib. (85-87). Även Zanubrutinib har hög responsgrad och nyligen publicerade data från en ambitiös jämförande studie med Ibrutinib. Man såg likvärdig behandlingseffekt och toxicietet för de båda läkemedlen. I studien fanns en särskild behandlingsarm för MYD88-wt (som svarar sämre på Ibrutinib), vilka erhöll en högre dos Zanubrutinib. Behandlingseffekten var klart begränsad jämfört med MYD88-mut patienter (referens).

Studier på riktade behandlingar mot CXCR4 (monoklonal antikropp Ulocuplumab såväl som små molekyler) pågår. (84)

Flera studier med kombinationsbehandling pågår. I huvudsak är det Ibrutinibbaserade kombinationer som undersöks. Bland de studier som pågår eller planeras kan nämnas Ibrutinib i kombination med Venetoclax (tidsbegränsad), Carfilzomib, Bortezomib+Rituximab, Daratumumab samt Ulocuplumab (CXCR4-muterade patienter). Data från dessa studier är ännu inte tillgängliga. (84)

Remissversio

13.6 Autolog stamcellstransplantation

Autolog stamcellstransplantation (ASCT) kan övervägas som alternativ för ett fåtal yngre patienter som inte svarar på första linjens behandling, får återfall inom 2 år (+) eller fått 2 behandlingsregimer eller fler, inkluderande behandling med BTK- hämmare. Av denna anledning är det viktigt att undvika stamcellsskadande (ffa Fludarabin) behandling till denna begränsade patientgrupp. En förutsättning för ASCT är cytostatikakänslig sjukdom. Det finns inga strikta riktlinjer, men grundregeln är att ASCT är ett behandlingsalternativ för patienter yngre än 70 år utan större samsjuklighet efter att ha uppnått en god remission på given sviktande behandling (88). (referens). I de fall auto-SCT övervägs bör kontakt tas med WM-expertis och transplantationscentrum.

Högdosbehandling med BEAM är den regim som är mest använd, men högdosmelfalan är ett annat alternativ (89).

13.7 Allogen stamcellstransplantation

Allogen stamcellstransplantation kan övervägas som alternativ för yngre patienter som får tidigt återfall efter ASCT eller då ASCT inte är ett alternativ p.g.a. t.ex . stamcellsskada (+). Värdet av allogen stamcellstransplantation är dock inte säkert definierat vid WM (90, 91). Innan beslut om autolog eller allogen stamcellstransplantation tas bör patienten diskuteras för ev. inklusion i läkemedelsstudie med modern läkemedelsbehandling.

KAPITEL 14

Understödjande vård

14.1 Blodprodukter

Filtrerade (leukocytreducerade) blodprodukter ger lägre risk för feberreaktioner och HLA-immunisering och bör användas som rutin hos patienter med lymfom. Bestrålade blodprodukter rekommenderas endast inför och efter autolog eller allogen stamcellstransplantation eller vid behandling med fludarabinbaserad regim; se riktlinjer från respektive transplantationscentrum i denna situation. Trombocyttransfusion ges profylaktiskt om TPK < 10 x 10 E9/l, eller vid blödning. Gränsen för profylaktisk trombocyttransfusion bör vara högre vid feber och vid koagulationsstörning. Erytrocyter ges i enlighet med lokala riktlinjer. Vid kallhemolys eller kryoglobulinemi bör blodvärmare användas.

14.2 Infektionsprofylax

Hypogammaglobulinemi är vanligt hos WM och korrigeras inte av lymfombehandling. Vid återkommande infektioner och samtidig IgG-hypogammaglobulinemi ska substitution med gammaglobulin övervägas (sc). Tänk på att först utesluta en hög IgM-komponent

14.2.1 Infektionsprofylax efter högdosbehandling

Transplanterade patienter handläggs enligt lokala transplantationsriktlinjer

14.2.2 Hepatit B

Vid tecken på genomgången hepatit B (anti-HBc+) bör profylax ges i form av lamivudin, i kombination med monitorering av HBV-DNA (i samråd med infektionsspecialist) (92). Behandlingen och monitoreringen bör pågå minst 6 månader efter avslutad behandling (+++). Vid HBsAg+ bör profylaktisk behandling initieras i samråd med hepatitspecialist.

14.2.3 Herpesvirus

En ökad risk för herpes zoster (reaktivering av varicella-zostervirus, VZV) har påvisats vid behandling med bortezomib (93). Antiviral profylax bör ges vid behandling med bortezomib, bendamustin samt efter högdosbehandling/ASCT (94). Aciklovir 400 mg x 2 alternativt valaciklovir 500 mg x 2 är fullgoda profylaxalternativ. Om patienten genomgått behandling för klinisk herpesinfektion under lymfombehandlingen rekommenderas profylax t.o.m. 3–4 veckor efter avslutad cytostatikabehandling

14.2.4 Pneumocystis jiroveci

Vid behandling av WM med fludarabin, CHOP eller behandlingsregim innehållande en kortisondos motsvarande prednison 20 mg eller mer under minst 4 veckor (95), efter högdosbehandling/ASCT (94) eller enligt lokala riktlinjer rekommenderas profylax med trim-

Remissversion

sulfa (t.ex. Bactrim forte med dosen 1 x 1 mån., ons., fre., alt. 1 x 2 mån., tors., alt. Bactrim 1 x 1 eller enligt lokala riktlinjer). Behandlingen bör fortgå minst 1–3 månader efter avslutad behandling. Vid överkänslighet för trimetoprim eller sulfa kan inhalation med Pentacarinat 1 gg/månad övervägas. Wellvone har inte samma dokumentation för profylaxindikation men bör, om det ändå ges, ordineras i behandlingsdos.

14.2.5 Allmän svampprofylax (candida etc.)

Allmän svampprofylax rekommenderas endast i utvalda fall vid behandling med fludarabin samt vid högdosbehandling/ASCT.

14.2.6 Infektionsbehandling

Vid feber under neutropen fas ska man, efter att odlingar säkrats (blododlingar tagna perifert och från central infart), snabbt inleda behandling med bredspektrumantibiotika. Vid utebliven behandlingseffekt bör fortsatt behandling ske i nära samarbete med infektionsspecialist samt mikrobiolog.

14.2.7 Vaccinationer

Kunskap om det immunologiska svaret på vaccinationer för patienter med Waldenströms makroglobulin är mycket bristfälligt studerat. Liksom för andra klonala B-cellssjukdomar kan svaret dock förväntas vara sämre än för normalbefolkningen. Vetenskapligt underlag för optimal vaccinationsförfarande saknas. Studier på patienter med KLL indikerar att det är troligt att effekt av vaccinationer påverkas av sjukdomsduration och given behandling och därför bör ges så tidigt som möjligt i sjukdomsförloppet, helst före insatt behandling.

Vaccinationer med levande, försvagat vaccin bör ges endast i undantagsfall till dessa patienter (epidemiologiskt läge). Vaccination bör undvikas under, och ≤ 3 månader efter avslut av kemoterapi eller högdos steroider då skyddseffekten sannolikt är låg. Skyddseffekt av vaccination under pågående behandling med BTK-hämmare (Ibrutinib) är relativt okänt. Patienter som erhållit Rituximab eller annan CD20-ak får ett försämrat vaccinnationssvar upp till 6 (-12) månader efter senast Rituximab dosen.

Vaccination mot pneumokocker (enligt nedan) liksom säsongsinfluensa bör rekommenderas rutinmässigt till patienter med Waldenströms makroglobulinemi. Vaccin mot TBE och hepatit A och B rekommenderas till riskgrupper. Mot Herpes Zoster endast avdödat vaccin som t.ex. Shingrix® (OBS! Ersätter inte läkemedelsprofylax mot bältros med t.ex. Aciklovir vid behandling med Bortezomoíb).

Pneumokockvaccination rekommenderas enligt följande schema:

Till tidigare ovaccinerad: En dos (0,5 ml) konjugatvaccin PCV13 (t.ex Prevenar13®) och efter tidigast 8 veckor följt av en dos polysackaridvaccin PPV23 (t.ex. Pneumovax). PPV23 kan upprepas var 5e år.

Till person tidigare vaccinerad med PPV23: En dos PCV13 ges tidigast ett år efter senaste dosen av PPV23. PPV23 kan upprepas var 5e år.

Till person tidigare vaccinerad med konjugatvaccin (Prevenar, Prevenar13 eller Synflorix): En dos av polysackaridvaccinet PPV23 ges tidigast åtta veckor efter den senaste dosen av konjugatvaccinet. PPV23 kan upprepas var 5e år.

Remissversio

Vaccination mot Covid-19: Rekommenderas generellt, Folkhälsomyndighetens och regionala riktlinjer bör följas. Under pågående Covid19-pandemi bör risk för immunsuppression tas i beaktande vid val av behandling. Tillgängliga läkemedel med lägre grad av immunsuppression är BTK-hämmare t.ex. Ibrutinib.

14.3 Handläggning av biverkningar relaterade till rituximab

14.3.1 Sen neutropeni (LON)

Sena neutropenier ”late onset neutropenia” (LON) har blivit ett alltmer uppmärksammat problem efter kombinationsbehandling med rituximab och cytostatika. LON (neutrofiler < 1,0 x 10^9/l) har diagnostiserats hos 10–20 % av behandlade patienter. Mediantiden för debut av LON är 3 månader (1–6 månader) efter avslutad behandling. LON är oftast ofarligt och spontant övergående (96, 97). Om grav neutropeni uppträder (< 0,2 x 10^9/l) rekommenderas enstaka doser med G-CSF (+).

14.3.2 Rituximabinducerade interstitiella lungförändringar (R-ILD)

Enstaka fall av interstitiella lungförändringar har rapporterats i samband med rituximab. Om progredierande andfåddhet uppstår utan infektion/lungembolism bör behandlingen med rituximab avbrytas och högdossteroider ges(98).

14.3.3 Akuta infusionsreaktioner

Akuta infusionsreaktioner förekommer framför allt under den första behandlingen och handläggs enligt lokala riktlinjer.

14.3.4 ”Rituximab flare”

Nästan hälften av de patienter som får rituximab som singelbehandling får ”rituximab flare”, dvs. en paradoxal mätbar ökning av IgM, som dock inte alltid är symtomgivande (99). Reaktionen kan kvarstå upp till 4 månader efter avslutad rituximabbehandling, men behöver inte tyda på dålig behandlingseffekt på sikt. På grund av risken för flare ska rituximab undvikas som singelbehandling till patienter med symtomatisk hyperviskositet och samtidigt höga IgM-värden (IgM > 40 g/l), då symtomen kan förvärras kraftigt på grund av flare. Plasmaferes kan reducera storleken på M-komponenten före rituximabbehandling. För att minska risken för flare kan också rituximab uteslutas från de första 1–2 cytostatikakurerna. Om rituximab ges som kombinationsbehandling minskar risken för flare och behandlingseffekten blir i regel snabbare.

Remissversion

KAPITEL 15

Palliativ vård och insatser

En stor del av insatserna inom palliativ vård är gemensamma för olika cancersjukdomar. Vi hänvisar därför 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. Patienten ska försäkras tillgång till psykologiskt och existentiellt stöd, tillgång till adekvat medicinsk symtomlindrande vård t.ex. via hemsjukvård eller hospice, tillgång till omvårdnad, hemtjänst, hjälpmedel, hjälpmedel och att [illegible] läkemedel utifrån behov, vilket också innebär att läkemedel regelbundet omprövas och [illegible] när de inte längre gagnar patienten. Specialiserad palliativ vård kan om så behövs [illegible]. Lokala rutiner får gälla.

Remissversio

KAPITEL 16

Omvårdnad och rehabilitering

16.1 Kontaktsjuksköterska

Den nationella cancerstrategin styrker att varje patient ska erbjudas en kontaktperson på den cancervårdande kliniken med syfte att förbättra informationen och kommunikationen mellan patienten och vårdenheten och stärka patientens möjligheter till delaktighet i vården (SOU 2009:11). Sedan 2010 finns en lagstadgad rätt till fast vårdkontakt i patientlagen (2014:821).

Staten och Sveriges Kommuner och Regioner har enats om en gemensam generell beskrivning av kontaktsjuksköterskans roll och funktion. Den finns att läsa på http://cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/kontaktsjuksköterska/

Att patienten har erbjudits en namngiven kontaktsjuksköterska ska dokumenteras i patientens journal och om möjligt registreras i kvalitetsregister.

16.2 Min vårdplan

En individuell skriftlig vårdplan, kallad Min vårdplan, ska tas fram för varje patient med cancer. Det framgår i den nationella cancerstrategin för [illegible]tiden (SOU 2009:11) och i de patientcentrerade kriterierna som ska utmärka ett regionalt cancercentrum (Socialdepartementet: 2011). Läs mer på http://cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/min-vardplan/

16.3 Aktiva överlämningar

Under patientens tid i cancervården förekommer ofta överlämningar mellan olika vårdgivare. För att skapa en sammanhållen vårdkedja för patienten och de närstående ska alla överlämningar vara ”aktiva”.

Aktiv överlämning innebär att den som har ansvaret för patienten tar kontakt, muntligt och skriftligt, med nästa instans. Den som aktivt överlämnat har fortsatt ansvar till dess att mottagande instans bekräftat att de tagit kontakt med patienten. Uppstartade åtgärder och insatser inom omvårdnad, palliation och cancerrehabilitering ska följas upp, utvärderas och dokumenteras i Min vårdplan.

16.4 Löpande cancerrehabilitering

Cancerrehabilitering syftar till att förebygga och minska de fysiska, psykiska, sociala och existentiella följderna av en cancersjukdom och dess behandling. Insatserna ska ge patienten och de närstående stöd och förutsättningar att leva ett så bra liv som möjligt. Se det nationella vårdprogrammet för rehabilitering.

Remissversio

16.4.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående

Cancerrehabilitering är aktuellt under hela processen från misstanke om cancersjukdom och framåt. Behovet av rehabilitering ska därför bedömas regelbundet. Patienten och de närstående ska återkommande få information om vilka rehabiliteringsbehov som är vanliga och vilka insatser som erbjuds. I patientens skriftliga vårdplan, Min Vårdplan, ska cancerrehabilitering ingå. Vissa rehabiliteringsbehov, till exempel lymfödem, kan kräva behandling livet ut.

Såväl patienter som närstående kan omfattas av rehabiliteringsinsatser. Närstående kan vara exempelvis partner, barn, förälder, syskon eller annan person som patienten anser sig ha nära relation till. Barn som anhöriga har en särställning då hälso- och sjukvården har skyldighet att ge dem information, råd och stöd, enligt Hälso- och sjukvårdslag (2017:30) 5 kap 7 §.

16.4.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering

All personal inom hälso- och sjukvården ska göra grundläggande behovsbedömningar och ge grundläggande insatser inom cancerrehabilitering. Vid mer avancerade behov ska patienten alltid erbjudas insatser från professioner med specialkompetens inom rehabilitering, exempelvis kurator, fysioterapeut, psykolog, arbetsterapeut och dietist. Även andra professioner som sjuksköterska, läkare och tandläkare kan arbeta specialiserat med cancerrehabilitering.

Remissversio

KAPITEL 17

Omvårdnad vid onkologisk behandling

17.1 Sexualitet

Cytostatikabehandling påverkar cellnybildningen och kan hos kvinnor ge sköra slemhinnor och torrhet. Sekundärt till detta kan det uppstå svampinfektioner och även sammanväxningar. Cytostatikabehandling leder ofta till att kvinnor som inte har kommit i menopaus slutar att menstruera och kommer in i klimakteriet, vilket ofta innebär besvär i form av värmevallningar och svettningar. Cytostatikabehandling ökar risken för erektil dysfunktion hos män, vilket bör tas upp till diskussion. Behandling med potenshöjande läkemedel kan här ofta ha god effekt. Män bör också informeras om att använda kondom eftersom cytostatika kan finnas kvar i sperma upp till 24 timmar efter behandling. Patienten bör informeras om tillvanstående, och vid behov remitteras till gynekolog, androlog eller sexolog.

17.2 Fertilitetsbesparande åtgärder

Majoriteten av alla patienter med WM är äldre, men det finns också en grupp yngre patienter där fertilitetsaspekter är centrala. I de fall då fertilitetsbesparande åtgärder bör diskuteras kan man utgå från rekommendationerna i det nationella vårdprogrammet för aggressiva B-cellslymfom, se REGIONALA CANCERCENTRUM
http://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/lymfom-lymfkortelcancer/vardprogram/

Remissversio

17.3 Fysisk aktivitet

Vid behandling av WM får patienten upprepade cykler med cytostatika. Illamående, infektioner och fatigue bidrar till nedsatt livskvalitet (QoL). Fysisk aktivitet under och efter cytostatikabehandlingen har visats vara viktig för att förbättra livskvaliteten, med positiva effekter både på fatigue och illamående, varför detta ska uppmuntras. Fysisk aktivitet är också viktig för att minska risken för inaktivitetsrelaterade komplikationer, såsom förlust av muskelstyrka (100).

17.4 Hygien och isolering

Patienter med WM löper risk att drabbas av allvarliga infektioner, främst bakteriella, under fasen med cytostatikainducerad neutropeni. Infektionen härrör då i de flesta fall från patientens egen bakterieflora. Den viktigaste åtgärden för att förebygga smittspridning i vårdarbetet är basala hygienrutiner. De ska därför tillämpas av alla som deltar i patientnära vårdarbete, se Vårdhandboken och lokala rutiner. Vid inneliggande vård bör patienten ”skyddsisoleras” under fasen med grav neutropeni. Det innebär att patienten vårdas i enkelrum med förrum eller ventilerad sluss och med särskilt noggranna hygienrutiner. Värdet 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 den skyddsisolerade patienten. Besökare (närstående) bör vara få och friska.

17.5 Munvård

Patienter med WM kan drabbas av infektioner och sår i munhålan. Infektionerna orsakas ofta av mikroorganismer (bakterier, virus och svamp) som normalt finns i munhålan. En god munhygien kan i viss mån förebygga dessa infektioner samt reducera svårighetsgraden och längden av dem. Patienter med dålig tandstatus bör bedömas av tandläkare innan cytostatikabehandlingen startar. Under perioderna med cytostatikainducerad neutropeni bör patienten använda en mjuk tandborste och mild tandkräm. För att lindra muntorrhet bör patienten skölja munhålan ofta med vanligt vatten eller koksaltlösning, eller använda hjälpmedel i form av oljespray eller fuktgel

17.6 Nutrition

Patienter med WM har ofta gått ner i vikt redan innan diagnosen är ställd, och när cytostatikabehandlingen sätts in blir födointaget ännu viktigare. Undernäring och ofrivillig viktnedgång orsakas av nedsatt aptit, illamående, smakförändringar och problem i munhåla och svalg. Undernäring och viktförlust påverkar muskelstyrka, den fysiska aktiviteten och de kognitiva funktionerna. Ett gott nutritionsstatus, å andra sidan, minskar fatigue. Vikten bör också följas under behandlingsperioden. Energiintaget bedöms utifrån aktuellt energibehov. Om undernäring förekommer bör man erbjuda mat som är lättare att äta och som är energiberikad. Detta kompletteras med flera mellanmål och kosttillägg.

17.7 Skötsel av central infart till blodkärl

Cytostatikabehandling av WM kräver i vissa fall en central infart (CVK, PICC-line, 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 en utförlig beskrivning av principer och tekniker vid handhavande av CVK/SVP, se Vårdhandboken.

Remissversio

17.8 Psykosocialt stöd

Att få en cancersjukdom kan innebära en stor psykisk belastning för den som blir sjuk och för de närstående. Känslor av oro, nedstämdhet och sorg är vanligt. I vissa fall utvecklar patienten eller de närstående symtom på psykisk ohälsa, såsom depression, oro eller ångest. Det är viktigt att tidigt upptäcka detta och initiera psykosocialt stöd, psykologisk behandling och/eller farmakologisk behandling. I övrigt hänvisas till vårdprogrammet för cancerrehabilitering.

17.9 Information om biverkningar

Patienten bör få muntlig och skriftlig information om biverkningar innan behandlingsstarten. Biverkningar bör efterfrågas regelbundet under pågående behandling. Även närstående bör få denna information

17.9.1 Fatigue eller trötthet

Fatigue är ett vanligt symtom vid tumörsjukdom inkluderade WM. Det är en trötthet som beror både på sjukdom och behandlingen, och som inte försvinner av vila. Man kan sova hela natten och vara precis lika trött när man vaknar som vid sängdags (101).

17.9.2 Benmärgspåverkan

Waldenströms makroglobulinemi i sig, men även cytostatikabehandling, påverkar bildandet av blodkroppar i benmärgen. Detta kan leda till lågt blodvärde, lågt antal vita blodkroppar och även låga trombocyter. Vid lågt blodvärde kan det i vissa fall bli aktuellt med blodtransfusion. Vid hög M-komponent får patienten ökad plasmavolym, vilket kan ge en falsk anemi, då är blodtransfusion kontraindicerat (102). Hemolys och köldagglutininsyndrom förekommer också hos patienter med Waldenströms makroglobulinemi, vilket är att särskilt beakta vid eventuell blodtransfusion. Steroider eller förvärmt blod kan behövas (44).

17.9.3 Neuropati

Neuropati kan vara ett sjukdomssymtom vid Waldenströms makroglobulinemi och symtomen kan minska i och med behandling. Dock kan vissa cytostatika som ingår vid behandling av WM, i synnerhet bortezomib, påverka nerverna. Detta kan ge känselstörningar och känselbortfall i händer och fötter (44).

17.9.4 Illamående

Illamående kan förekomma vid cytostatikabehandling. Det viktigaste är att förebygga detta med antiemetika. Förutom farmakologisk behandling kan även akupunktur och akupressur förebygga, behandla och mildra cytostatikainducerat illamående (103)

Remissversio

KAPITEL 18

Egenvård

18.1 Inledning

Nedanstående patientråd gäller främst under och närmast efter perioder med kraftigare cytostatikabehandling, men kan även tillämpas vid antikroppsbehandling. Informationen till patienten bör givetvis individualiseras.

18.1.1 Rökning och alkohol

Avstå från rökning och att vara uppmärksam på dina alkoholvanor.

18.1.2 Infektionskänslighet

Allmänna råd till patienten för att undvika infektion:

- Var noggrann med handhygienen. Det gäller både dig själv och dina närstående.
- Träffa gärna folk – men undvik infekterade personer (speciellt luftvägssmitta).
- Undvik gärna folksamlingar och köer om det går, speciellt under influensatider.
- Om du kommer i kontakt med någon som är smittad med vattkoppor – ta snarast kontakt med din läkare för diskutera eventuella åtgärder. Vattkoppor kan vara farligt för dig. Risken att du blir sjuk är dock liten om du har haft vattkoppor tidigare eller om du har förebyggande virusprofylax (valaciklovir). .

18.1.3 Munhygien

God munvård är viktig, speciellt tiden närmast efter cytostatikabehandlingen. Använd då en mjuk tandborste med mild tandkräm. Rengör också försiktigt mellan tänderna varje dag

18.1.4 Fysisk aktivitet

Fortsätt gärna med de motionsaktiviteter eller annan fysisk aktivitet som du annars ägnar dig åt, i den utsträckning som du kan och orkar. Fysisk aktivitet har positiva effekter på muskelstyrka och kondition, men även på livskvalitet som helhet och trötthet. Se även det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering.

18.1.5 Hud

Var försiktig med solen eftersom huden är känsligare än vanligt efter cytostatikabehandlingen. Detta gäller även solarium. WM kan ge nedsatt känsel i fingrar och fötter, och vissa cytostatika kan också ge dessa symtom och därför är det lätt att få sår där. Undvik sådant som kan skada huden, t.ex. att gå barfota.

Remissversio

18.1.6 Mage och tarm

Förstoppning är en vanlig biverkning under cytostatikabehandling. Den kan orsakas av läkemedel som ges mot illamående (exempelvis Ondansetron), av morfinpreparat, av vissa cytostatika eller av nedsatt fysisk aktivitet. Försök att vara fysiskt aktiv i den utsträckning du kan och orkar. Det finns också flera olika läkemedel mot förstoppning, som din läkare kan förskriva.

18.1.7 Vaccinationer

Vaccinera dig mot säsongsinfluensan. Socialstyrelsen och Läkemedelsverket rekommenderar att alla som har gravt nedsatt immunförsvar gör detta. Uppmana närstående att också vaccinera sig mot säsongsinfluensa. Även små barn kan vaccineras. Vaccinera dig också mot pneumokocker. Om du fått eller får behandling inkluderande rituximab, minskar skyddseffekt under 6 månader efter avslutad rituximabbehandling. Om du har genomgått en allogen eller autolog stamcellstransplantation ska du få ett särskilt vaccinationsschema.

Vaccinera dig även mot covid-19, följ Folkhälsomyndighetens och de regionala riktlinjerna.

18.1.8 Feber

Det är VIKTIGT att du omedelbart hör av dig till ditt hematologkontor om du får feber >38,5°C, hosta, andfåddhet, blödning, blåsor i huden (bältros) eller andra nya sjukdomssymtom. Kontaktuppgifter finns i din vårdplan.

18.1.9 Köldhemolys

Vid köldhemolys blir nästipp, kinder, öron, fingrar och tår blåfärgade (akrocyanos) och urinen rödfärgad p.g.a. att de röda blodkropparna bryts ner vid nedkylning. Det är därför viktigt att hålla sig varm. Skydda ansiktet från kyla och vind, bär varma handskar och sockor/skor.

18.1.10 Neuropati

Känseln i händer och fötter kan bli nedsatt till följd av sjukdomen i sig själv men även av behandlingen. Det är därför viktigt att ha bekväma skor som inte klämmer för att undvika sårbildningar. Balansen kan också försämras vilket ökar risk för fallolyckor. Neuropati kan också upplevas som domningar eller smärta i händer och fötter.

18.2 Nationella riktlinjer

Socialstyrelsens nationella riktlinjer för sjukdomsförebyggande metoder är användbara även under cancerbehandlingen. De innehåller kunskaps- och beslutsstöd i mötet med patienten och rekommenderar olika typer av rådgivning.

18.3 Rökning

Om patienten är rökare bör kontaktsjuksköterskan informera om rökningens negativa effekter vid operation och strålbehandling, och hänvisa patienten till rökavvänjning via primärvården eller den specialiserade vården som kan ge hjälp med rökstopp [1-7]. Patienterna kan också ringa den nationella sluta rökalinjen 020-84 00 00 (http://slutarokalinjen.org/).

Remissversio

18.4 Komplementär och alternativ medicin

Kontaktsjuksköterskan bör informera patienten om att komplementär och alternativ medicin kan påverka effekterna av cancerläkemedel (13, 14).

18.5 Alkohol

Kontaktsjuksköterskan bör rekommendera patienten att vara uppmärksam på sina alkoholvanor under alla typer av cancerbehandling. Alkohol kan öka risken för komplikationer och biverkningar. (1-3)

Patienter som vill ha stöd för att förändra sina alkoholvanor kan ringa den nationella Alkohollinjen 020-84 44 48 (www.alkohollinjen.se)

18.6 Fysisk aktivitet

Det är viktigt att patienten är så fysiskt aktiv som de egna förutsättningarna tillåter. Patienter bör stimuleras till att fortsätta med sina dagliga fysiska göromål under den onkologiska behandlingen (4) (FYSS). Fysisk aktivitet och träning är en av de viktigaste interventionerna för att minska komplikationer i samband med den onkologiska behandlingen, såsom fatigue, nedsatt kondition och minskad styrka (5)

Alla patienter med cancer bör i samband med diagnos och inledande behandling informeras muntligt och skriftligt om betydelsen av fysisk aktivitet samt om hur de vid behov får kontakt med fysioterapeut och arbetsterapeut.

18.7 Matvanor

Vid nutritionsproblem bör patienten erbjudas att träffa en dietist. Tidig bedömning och intervention är angelägen. Om patienten har svårt att tugga eller svälja bör en logoped konsulteras.

Om patienten inte har några nutritionsproblem rekommenderas kost enligt de nordiska näringsrekommendationerna, dvs. de rekommendationer som gäller hela befolkningen (Livsmedelsverket/ matvanor).

Remissversio

KAPITEL 19

Uppföljning

19.1 Inledning

Uppföljningen av en patient med WM sker på samma sätt som med övriga indolenta lymfom. Hos ett indolent lymfom ökar risken för sjukdomsprogress eller transformation över tid.

19.2 Mål med uppföljningen

Hos obehandlad patient är målet med besöket att avgöra om behandlingsindikation uppkommit och om inte planera när nästa kontroll bör ske.

Vid uppföljning efter avslutad behandling finns olika målsättningar med besöken:

1) Kontroll av eventuell progress/ny behandlingsindikation
2) Hitta tecken till transformation
3) Kontroll av behandlingsbiverkningar och hjälp att reducera dessa
4) Psykosocialt stöd och värdering av rehabiliteringsbehov
5) Sjukskrivning och andra administrativa åtgärder
6) Uppföljning av sena effekter av behandling

Utöver detta kan uppföljningen användas för att samla underlag för forskning och förbättringsarbete.

Övergången från aktiv behandling till uppföljning ska vara väl definierad och markeras med ett eller flera samtal där patienten får en individuellt anpassad uppföljningsplan. Uppföljningsplanen ska dokumenteras i Min vårdplan och består av flera delar:

- en uppdaterad behovsbedömning för rehabilitering
- en översikt över de kommande årens återfallskontroller inkl. datum för den första kontrollen alternativt ett tydliggörande av när och hur patienten kommer att få tid till den
- en tydlig ansvarfördelning som tydliggör vem som ansvarar för t.ex. sjukskrivning, förskrivning av hjälpmedel och liknande och där även patientens eget ansvar framgår.

19.3 Förnyad behovsbedömning för rehabilitering

En förnyad behovsbedömning för rehabilitering ska göras vid övergången från behandling till uppföljning. Bedömningen ska göras enligt det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering, vilket bland annat innebär användning av validerade bedömningsinstrument.

Vid bedömningen ska följande klargöras:

- Målet med rehabiliteringen
- Patientens eget ansvar för rehabiliteringen inklusive egenvårdsråd
- Vart patienten kan vända sig vid frågor eller nya behov
- Nästa avstämning

Remissversio

19.4 Självrapportering av symtom

Patienten bör uppmanas att vara uppmärksam på följande symtom och höra av sig till kontaktsjuksköterskan om de inträffar:

- Oförklarlig feber som håller i sig mer än 2 veckor
- Ofrivillig viktnedgång mer än 10 % av kroppsvikten på 6 månader
- Nattliga genomdränkande svettningar
- Nytillkomna körtlar/knölar
- Domingar och smärta i händer och fötter

19.5 Uppföljning för patienter utan behandlingskrävande sjukdom

- Första året var (3-)6:e månad.
- Följande år var 3-6-12 månad beroende på patientens situation, återbesöksfrekvensen får styras av risken för sjukdomsprogress. Återbesöken kan vara fysiska men kan skötas per telefon vid stabil sjukdom och tidigt i sjukdomsförloppet.

I samband med uppföljning rekommenderas blodprover för:

- Blodstatus, M-komponent, krea. (minimum)
- Vid upprepade infektioner: uteslut sekundär hypogammaglobulinemi.

Anamnestiskt bör symtom på hyperviskositet och neuropati och nytillkomna neurologiska symtom särskilt penetreras. Radiologisk undersökning utförs enbart vid misstanke om symtomgivande sjukdom med lymfadenopati

Patienten ska alltid ha tillgång till snabbt besök vid behov, t.ex. vid nya symtom eller andra lymfommanifestationer

Remissversio

19.6 Uppföljning av patienter som fått behandling

För remissionsbedömning enligt kriterier fastställda av International Working Group on Waldenstrom macroglobulinemia krävs utvärdering med DT, benmärgsundersökning och serum-elfores med immunfixation vid två tillfällen med 6 veckors mellanrum. Om bra behandlingssvar sker därefter uppföljningen som för pat utan behandlingskrävande sjukdom.

Tabell 4 Kriterier för behandlingssvar

Komplett remission (CR)	Ingen M-komponent av IgM-typ normal benmärg Regress av lymfadenopati och organförstoring Inga WM-relaterade symtom
Mycket god partiell remission (VGPR)	Som CR men påvisbar M-komponent som dock minskat > 90 %
Partiell remission (PR)	> 50 % minskning av M-komponent av IgM-typ

	> 50 % minskning av lymfadenopati och organförstoring Inga nytillkomna WM-relaterade symtom
Begränsad remission (MD)	> 25 % minskning av M-komponent av IgM-typ Inga nytillkomna WM-relaterade symtom
Stabil sjukdom (SD)	< 25 % minskning men < 25 % ökning av M-komponent av IgM-typ Ingen progress av lymfadenopati, organförstoring eller cytopenier Inga nytillkomna WM-relaterade symtom
Progressiv sjukdom (PD)	> 25 % ökning av M-komponent av IgM-typ Med total ökning med minst [illegible] g/l bör ökningen ska vara bestående vid två provtagningstillfällen om inga andra tecken till progress

Remissversio

19.7 Uppföljning av MGUS med M-komponent av IgM-typ

Patienter med MGUS med M-komponent av IgM-typ har en årlig risk på ca 1,5 % att utveckla WM och bör följas upp regelbundet. Patienter med M-komponent av IgM-typ < 10 g/l utan andra symtom som kan relateras till WM kan [illegible]rligen i primärvården med M-komponent, blodstatus och utvärdering av ev. WM-relaterade symtom. Patienter med M-komponent av IgM-typ > 10 g/l eller symtom som kan vara förenliga med WM bör remitteras till hematolog/lymfomonkolog för bedömning. Vid nytillkomna WM-relaterade symtom hos patienter med M-komponent av IgM-typ bör alltid hematolog/lymfomonkolog konsulteras. Patienter med MGUS med M-komponent av IgM-typ som ska följas i primärvården bör uppmärksammas på vilka symtom som kan vara relaterade till ev. utveckling av WM. En patientinformation för denna patientpopulation finns som bilaga 1. För mer utförlig information om utredning av M-komponenter och uppföljning av MGUS – se Nationellt vårdprogram för myelom, kapitel 7 MGUS. 52

19.8 Ansvar

Den behandlande kliniken (hematologisk, medicinsk eller onkologisk klinik) ansvarar för att korrekt uppföljning planeras och genomförs. Kliniken bör ansvara för sjukskrivning och receptförskrivning åtminstone första året efter avslutad behandling. Om det därefter föreligger ett fortsatt behov av sjukskrivning, kan detta ske i primärvården. Patienten ska informeras om vem som har ansvaret för sjukskrivning och receptförskrivning

19.9 Avslut av uppföljning

Eftersom WM inte är en botbar sjukdom är uppföljningen i regel livslångt. Dock kan patienter som inte återfallit tio till femton år efter autolog SCT betraktas som troligt botade och avskrivas med möjlighet till ny kontakt vid symtom.

KAPITEL 20

Underlag för nivåstrukturering

Patienter med WM bör utredas, behandlas och följas vid hematologisk klinik eller invärtesmedicinsk klinik. I det senare fallet av hematolog eller hematologiskt inriktad invärtesmedicinsk specialist/blivande specialist. Vid behov måste andra specialister konsulteras för t ex ÖNH-undersökning, ögonundersökning.

Enheten ska ha:

- minst en specialist i hematologi eller lymfomonkologi
- möjlighet att ge transfusioner av erytrocyter och trombocyter även kvällar och helger
- organisation för omhändertagande av patienter med neutropen feber på vårdavdelning utan dröjsmål, dygnet runt, veckans alla dagar; dessa patienter ska kunna vårdas i isoleringsrum
- tillgång till intensivvård
- etablerad samverkan med infektionsspecialist och tandläkare med erfarenhet av patienter som genomgår cytostatikabehandling
- resurser för rapportering till kvalitetsregister och uppföljning av den egna vårdkvaliteten
- hög andel sjuksköterskor med längre erfarenhet av cytostatikabehandling
- tillgång till rehabiliteringsteam
- möjlighet till diagnostisk konferens med hematopatolog
- resurser för att kunna delta i, eller rekrutera till, kliniska läkemedelsprövningar, patientnära vårdforskning samt nationell biobank.

I undantagsfall kan uppföljning ske i primärvården, gäller särskilt äldre patienter eller dem med samsjuklighet.

Stamcellstransplantationer görs i regel på universitetssjukhus.

Remissversio

KAPITEL 21

Kvalitetsregister

21.1 Svenska lymfomregistret

21.1.1 Syfte och mål

På uppdrag av Svenska Lymfomgruppen introducerades år 2000 ett nationellt kvalitetsregister för lymfom, Svenska Lymfomregistret. Sedan år 2007 sker registreringen inom INCA-plattformen.

Registrering till Svenska Lymfomregistret förutsätter att patienten har gett sitt samtycke, efter att ha fått muntlig information och efter att ha haft möjlighet att ta del av skriftlig information, se https://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/information-fran-vardgivare-registrering-i-kvalitetsreg-blodcancer.docx

- Att komplettera sedvanlig cancerregistrering med specifika data om typ, lokalisation, nodal/extranodal sjukdom, stadium samt övriga relevanta tumör- och patientrelaterade data. Detta för att möjliggöra analyser av eventuella förändringar över tid av incidens och prevalens av olika subgrupper.
- Att ha en nationell databas som underlag vid planering av kliniska studier gällande undergrupper av lymfom, för att bedöma selektion av patienter i studier samt för specialstudier av sällsynta lymfomtyper.
- Att följa globalt behandlingsresultat i form av överlevnad i de olika subgrupperna med hänsyn tagen till etablerade prognostiska faktorer.
- Att ge enskilda kliniker/regioner möjlighet att jämföra data med nationella data vad gäller diagnostik, utredning, behandlingsval och behandlingsresultat.

Remissversio

21.1.2 Innehåll

I Svenska Lymfomregistret har sedan år 2000 registrerats data avseende diagnos, sjukdomsutbredning och prognostiska faktorer för patienter >18 år med maligna lymfom. Sedan år 2007 registreras också detaljer avseende primärbehandling samt svar på denna, och sedan år 2010 även recidiv. Styrgrupp för registret är Svenska Lymfomgruppen (SLG).

21.1.3 Inklusionskriterier

- Alla nydiagnostiserade fall av lymfom
- Patienten ska vara mantalsskriven i Sverige vid diagnos

21.1.4 Exklusionskriterier

- B-KLL
- Barn under 16 år och 16–19-åringar som handläggs vid pediatriska kliniker
- Obduktionsfynd

21.2 Cancerregistret

Cancerregistret har funnits sedan 1958 och är ett av landets äldsta hälsodataregister. Registret ger underlag för såväl planering och utvärdering av sjukvård och förebyggande insatser som epidemiologisk och tumörbiologisk forskning.

Cancerregistret är inrättat enligt lag och i Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd om uppgiftsskyldighet till cancerregistret (HSLF-FS 2016:7) beskrivs hur samtliga vårdgivare (vilket innefattar regioner, kommuner och privata vårdgivare) är skyldiga att rapportera till cancerregistret. I föreskriften beskrivs också detaljerat vilka tumörtillstånd som ska rapporteras. Trots registrets namn omfattas inte bara elakartade tumörsjukdomar utan även vissa tillstånd som är godartade, premaligna, eller har oklar malignitetspotential ingår i registret.

För ytterligare information: https://cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/cancerregistret/

För de diagnoser som beskrivs i detta vårdprogram så inkluderas samtliga i kvalitetsregistret och någon separat canceranmälan till RCC behövs alltså inte.

Remissversio

KAPITEL 22

Kvalitetsindikatorer och målnivåer

Kvalitetsindikator	Målnivå
Täckningsgrad i Svenska lymfomregistret.	≥ 95 %
Anmälningsblanketter inrapporterade i registret 3 månader efter diagnosdatum.	≥ 80 %
Tid från remiss skickats till specialistklinik till behandlingsstart	Se Standardiserat vårdförlopp för lymfom*
Andel patienter i kliniska studier avseende primärbehandling	≥ 5 %
Benmärgsundersökning utförd vid diagnos	≥ 95 %

* Samma målnivåer avses som i SVF är angivna för tid från beslut välgrundad misstanke till start av behandling.

Ovanstående indikatorer har beslutats av Svenska Lymfomgruppen.

Remissversion

KAPITEL 23

Referenser

1. Koshiol J, Gridley G, Engels EA, McMaster ML, Landgren O. Chronic immune stimulation and subsequent Waldenstrom macroglobulinemia. Arch Intern Med. 2008;168(17):1903-9.
2. Kristinsson SY, Bjorkholm M, Goldin LR, McMaster ML, Turesson I, Landgren O. Risk of lymphoproliferative disorders among first-degree relatives of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenstrom macroglobulinemia patients: a population-based study in Sweden. Blood. 2008;112(8):3052-6.
3. Kristinsson SY, Koshiol J, Bjorkholm M, Goldin LR, McMaster ML, Turesson I, et al. Immune-related and inflammatory conditions and risk of lymphoplasmacytic lymphoma or Waldenstrom macroglobulinemia. J Natl Cancer Inst. 2010;102(8):557-67.
4. Vajdic CM, Landgren O, McMaster ML, Slager SL, Brook M, Wilson A, Smith A, et al. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenstrom's macroglobulinemia: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. J Natl Cancer Inst Monogr. 2014;2014(48):87-97.
5. Castillo JJ, Olszewski AJ, Hunter ZR, Kanan S, Meid K, Treon SP. Incidence of secondary malignancies among patients with Waldenstrom macroglobulinemia: An analysis of the SEER database. Cancer. 2015;121(13):2230-6.
6. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med. 2006;354(13):1362-9.
7. Kyle RA, Therneau TM, Dispenzieri A, Kumar S, Benson JT, Larson DR, et al. Immunoglobulin m monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering Waldenstrom macroglobulinemia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2013;13(2):18[illegible]
8. Yntema OP, [illegible] Transient supression by stress of haloperidol induced catalepsy by the activation of the adrenal medulla. Psychopharmacology (Berl). 1987;91(1):131-4.
9. Uggla B, Nilsson TK. Whole blood viscosity in plasma cell dyscrasias. Clin Biochem. 2015;48(3):122-4.
10. Wechalekar AD, Lachmann HJ, Goodman HJ, Bradwell A, Hawkins PN, Gillmore JD. AL amyloidosis associated with IgM paraproteinemia: clinical profile and treatment outcome. Blood. 2008;112(10):4009-16.
11. Castillo JJ, Treon SP. How we manage Bing-Neel syndrome. Br J Haematol. 2019;187(3):277-85.
12. Swerdlow SH. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017.
13. Kyle RA, Benson JT, Larson DR, Therneau TM, Dispenzieri A, Kumar S, et al. Progression in smoldering Waldenstrom macroglobulinemia: long-term results. Blood. 2012;119(19):4462-6.
14. Kyle RA, Dispenzieri A, Kumar S, Larson D, Therneau T, Rajkumar SV. IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering Waldenstrom's macroglobulinemia (SWM). Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2011;11(1):74-6.

Remissversio

15. Morel P, Duhamel A, Gobbi P, Dimopoulos MA, Dhodapkar MV, McCoy J, et al. International prognostic scoring system for Waldenstrom macroglobulinemia. Blood. 2009;113(18):4163-70.
16. Brandefors L, Kimby E, Lundqvist K, Melin B, Lindh J. Familial Waldenstrom's macroglobulinemia and relation to immune defects, autoimmune diseases, and haematological malignancies--A population-based study from northern Sweden. Acta Oncol. 2016;55(1):91-8.
17. Wang H, Chen Y, Li F, Delasalle K, Wang J, Alexanian R, et al. Temporal and geographic variations of Waldenstrom macroglobulinemia incidence: a large population-based study. Cancer. 2012;118(15):3793-800.
18. Keulers BJ, Scheltinga MR, Houterman S, Van Der Wilt GJ, Spauwen PH. Surgeons underestimate their patients' desire for preoperative information. World J Surg. 2008;32(6):964-70.
19. Lithner MZ, T. Does preoperative information increase the wellbeing of the patient after surgery? (in Swedish). Vård i Norden1998.
20. Owen RG, Pratt G, Auer RL, Flatley R, Kyriakou C, Lunn MP, et al. Guidelines on the diagnosis and management of Waldenstrom macroglobulinaemia. Br J Haematol. 2014;165(3):316-33.
21. Willenbacher W, Willenbacher E, Brunner A, Manzl C. Improved accuracy of discrimination between IgM multiple myeloma and Waldenstrom macroglobulinaemia by testing for MYD88 L265P mutations. Br J Haematol. 2013;161(6):902-4.
22. Stone MJ, Bogen SA. Role of plasmapheresis in Waldenstrom's macroglobulinemia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2013;13(2):238-40.
23. Gertz MA, Rue M, Blood E, Kaminer LS, Vesole DH, Greipp PR. Multicenter phase 2 trial of rituximab for Waldenstrom macroglobulinemia (WM): an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E3A98). Leuk Lymphoma. 2004;45(10):2047-55.
24. Treon SP, Agus TB, Link B, Rodrigues G, Molina A, Lacy MQ, et al. CD20-directed antibody-mediated immunotherapy induces responses and facilitates hematologic recovery in patients with Waldenstrom's macroglobulinemia. J Immunother. 2001;24(3):272-9.
25. Dimopoulos MA, Zervas C, Zomas A, Kiamouris C, Viniou NA, Grigoraki V, et al. Treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia with rituximab. J Clin Oncol. 2002;20(9):2327-33.
26. Treon SP, Emmanouilides C, Kimby E, Kelliher A, Preffer F, Branagan AR, et al. Extended rituximab therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia. Ann Oncol. 2005;16(1):132-8.
27. Berentsen S, Tjonnfjord GE. Diagnosis and treatment of cold agglutinin mediated autoimmune hemolytic anemia. Blood Rev. 2012;26(3):107-15.
28. Dalakas MC, Rakocevic G, Salajegheh M, Dambrosia JM, Hahn AF, Raju R, et al. Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein antibody demyelinating neuropathy. Ann Neurol. 2009;65(3):286-93.
29. Sala E, Robert-Varvat F, Paul S, Camdessanche JP, Antoine JC. Acute neurological worsening after Rituximab treatment in patients with anti-MAG neuropathy. J Neurol Sci. 2014;345(1-2):224-7.
30. Buske C, Hoster E, Dreyling M, Eimermacher H, Wandt H, Metzner B, et al. The addition of rituximab to front-line therapy with CHOP (R-CHOP) results in a higher response rate and longer time to treatment failure in patients with lymphoplasmacytic

Remissversio

lymphoma: results of a randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG). Leukemia. 2009;23(1):153-61.
31. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grunhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. Lancet. 2013;381(9873):1203-10.
32. Rummel MJ, Lerchenmüller C, Hensel M, Goerner M, Buske C, Schulz H, et al. Two Years Rituximab Maintenance Vs. Observation after First Line Treatment with Bendamustine Plus Rituximab (B-R) in Patients with Waldenström's Macroglobulinemia (MW): Results of a Prospective, Randomized, Multicenter Phase 3 Study (the StiL NHL7-2008 MAINTAIN trial). Blood. 2019;134(Supplement_1):343-.
33. Paludo J, Abeykoon JP, Shreders A, Ansell SM, Kumar S, Ailawadhi S, et al. Bendamustine and rituximab (BR) versus dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide (DRC) in patients with Waldenström macroglobulinemia. Ann Hematol. 2018;97(8):1417-25.
34. Castillo JJ, Gustine JN, Meid K, Dubeau TE, Severns P, Xu [illegible] Response and survival for primary therapy combination regimens and maintenance rituximab in Waldenström macroglobulinaemia. Br J Haematol. 2018;[illegible]):77-85.
35. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtsonis MC, Zervas K, Tsatalas C, Kokkinis G, et al. Primary treatment of Waldenstrom macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. J Clin Oncol. 2007;25(22):3344-9.
36. Kastritis E, Gavriatopoulou M, Kyrtsonis MC, Roussou M, Hadjiharissi E, Symeonidis A, et al. Dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide as primary treatment of Waldenstrom macroglobulinemia: final analysis of a phase 2 study. Blood. 2015;126(11):1392-4.
37. Ioakimidis L, Patterson CJ, Hunter ZR, Soumerai JD, Manning RJ, Turnbull B, et al. Comparative outcomes following CP-R, CVP-R, and CHOP-R in Waldenstrom's macroglobulinemia. Clin Lymphoma Myeloma. 2009;9(1):62-6.
38. Dimopoulos MA, Garcia-Sanz R, Gavriatopoulou M, Morel P, Kyrtsonis MC, Michalis E, et al. Primary therapy of Waldenstrom macroglobulinemia (WM) with weekly bortezomib, low-dose dexamethasone, and rituximab (BDR): long-term results of a phase 2 study of the European Myeloma Network (EMN). Blood. 2013;122(19):3276-82.
39. Ghobrial IM, Xie W, Padmanabhan S, Badros A, Rourke M, Leduc R, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in untreated patients with Waldenstrom Macroglobulinemia. Am J Hematol. 2010;85(9):670-4.
40. Treon SP, Ioakimidis L, Soumerai JD, Patterson CJ, Sheehy P, Nelson M, et al. Primary therapy of Waldenstrom macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. J Clin Oncol. 2009;27(23):3830-5.
41. Cavo M, Rajkumar SV, Palumbo A, Moreau P, Orlowski R, Blade J, et al. International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. Blood. 2011;117(23):6063-73.
42. Christian Buske MAD, Alexander Grunenberg, Efstathios Kastritis. Bortezomib in combination with Dexamethasone, Rituximab and Cyclophosphamide (B-DRC) As First - Line Treatment of Waldenstroms Macroglobulinemia. 62nd ASH Annual Meeting and Exposition December 5-8, 2020. 2020.

Remissversio

43. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, Kanan S, Sheehy P, Chuma S, et al. Carfilzomib, rituximab, and dexamethasone (CaRD) treatment offers a neuropathy-sparing approach for treating Waldenstrom's macroglobulinemia. Blood. 2014;124(4):503-10.
44. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, Warren D, Varma G, Green R, et al. Ibrutinib in previously treated Waldenstrom's macroglobulinemia. N Engl J Med. 2015;372(15):1430-40.
45. Treon SP, Gustine J, Meid K, Yang G, Xu L, Liu X, et al. Ibrutinib Monotherapy in Symptomatic, Treatment-Naïve Patients With Waldenström Macroglobulinemia. J Clin Oncol. 2018;36(27):2755-61.
46. Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, García-Sanz R, Macdonald D, Leblond V, et al. Phase 3 Trial of Ibrutinib plus Rituximab in Waldenström's Macroglobulinemia. N Engl J Med. 2018;378(25):2399-410.
47. Liebault B, Namour A, Cronier P, Talha A, Toulemonde JL. [How to visualize one additional vertebra on profile radiographs of the cervical spine?]. J Radiol. 1989;70(8-9):507-9.
48. Gustine JN, Meid K, Dubeau TE, Treon SP, Castillo JJ. Atrial fibrillation associated with ibrutinib in Waldenstrom macroglobulinemia. Am J Hematol. 2016;91(6):E312-3.
49. Gustine JN, Meid K, Dubeau T, Severns P, Hunter ZR, Yang Y, et al. Ibrutinib discontinuation in Waldenström macroglobulinemia: Etiologies, outcomes, and IgM rebound. Am J Hematol. 2018;93(4):511-7.
50. Treon SP. How I treat Waldenstrom macroglobulinemia. Blood. 2015;126(6):721-32.
51. Treon SP, Meid K, Gustine J, Yang G, Xu L, Liu X, et al. Long-Term Follow-Up of Ibrutinib Monotherapy in Symptomatic, Previously Treated Patients With Waldenström Macroglobulinemia. J Clin Oncol. 2021;39(6):565-75.
52. Treon SP, Xu L, Hunter Z. MYD88 Mutations and Response to Ibrutinib in Waldenstrom's Macroglobulinemia. N Engl J Med. 2015;373(6):584-6.
53. Castillo JJ, Xu L, Gustine JN, Meid K, Dubeau TE, et al. CXCR4 mutation subtypes impact response and survival outcomes in patients with Waldenström macroglobulinaemia treated with ibrutinib. Br J Haematol. 2019;187(3):356-63.
54. Xu L, Tsakmaklis N, Yang G, Chen JG, Liu X, Demos M, et al. Acquired mutations associated with ibrutinib resistance in Waldenström macroglobulinemia. Blood. 2017;129(18):2519-25.
55. Mathias J Rummel CL, Manfred Hensel, Martin Goerner. Two Years Rituximab Maintenance Vs. Observation after First Line Treatment with Bendamustine Plus Rituximab (B-R) in Patients with Waldenström's Macroglobulinemia (MW): Results of a Prospective, Randomized, Multicenter Phase 3 Study (the StiL NHL7-2008 MAINTAIN trial) Blood. 2019.
56. Treon SP, Hanzis C, Tripsas C, Ioakimidis L, Patterson CJ, Manning RJ, et al. Bendamustine therapy in patients with relapsed or refractory Waldenstrom's macroglobulinemia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2011;11(1):133-5.
57. Hospital MA, Viala K, Dragomir S, Levy V, Cohen-Aubart F, Neil J, et al. Immunotherapy-based regimen in anti-MAG neuropathy: results in 45 patients. Haematologica. 2013;98(12):e155-7.
58. Minnema MC, Kimby E, D'Sa S, Fornecker LM, Poulain S, Snijders TJ, et al. Guideline for the diagnosis, treatment and response criteria for Bing-Neel syndrome. Haematologica. 2017;102(1):43-51.
59. Berentsen S. New Insights in the Pathogenesis and Therapy of Cold Agglutinin-Mediated Autoimmune Hemolytic Anemia. Front Immunol. 2020;11:590.

Remissversio

60. Rossi G, Gramegna D, Paoloni F, Fattizzo B, Binda F, D'Adda M, et al. Short course of bortezomib in anemic patients with relapsed cold agglutinin disease: a phase 2 prospective GIMEMA study. Blood. 2018;132(5):547-50.
61. Berentsen S. Cold agglutinin disease. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016;2016(1):226-31.
62. Berentsen S, Randen U, Tjonnfjord GE. Cold agglutinin-mediated autoimmune hemolytic anemia. Hematol Oncol Clin North Am. 2015;29(3):455-71.
63. Terrier B, Krastinova E, Marie I, Launay D, Lacraz A, Belenotti P, et al. Management of noninfectious mixed cryoglobulinemia vasculitis: data from 242 cases included in the CryoVas survey. Blood. 2012;119(25):5996-6004.
64. Owen RG, Kyle RA, Stone MJ, Rawstron AC, Leblond V, Merlini G, et al. Response assessment in Waldenstrom macroglobulinaemia: update from the VIth International Workshop. Br J Haematol. 2013;160(2):171-6.
65. Tedeschi A, Picardi P, Ferrero S, Benevolo G, Margiotta Casaluci G, Varettoni M, et al. Bendamustine and rituximab combination is safe and effective as salvage regimen in Waldenstrom macroglobulinemia. Leuk Lymphoma. 2015;56(9):2637-42.
66. Ghobrial IM, Hong F, Padmanabhan S, Badros A, Rourke M, Leduc R, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in relapsed or relapsed and refractory Waldenstrom macroglobulinemia. J Clin Oncol. 2010;28(8):1422-8.
67. Souchet L, Levy V, Ouzegdouh M, Tamburini J, Delmer A, Dupuis J, et al. Efficacy and long-term toxicity of the rituximab-fludarabine-cyclophosphamide combination therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia. Am J Hematol. 2016;91(8):782-6.
68. Treon SP, Branagan AR, Ioakimidis L, Soumerai JD, Patterson CJ, Turnbull B, et al. Long-term outcomes to fludarabine and rituximab in Waldenstrom macroglobulinemia. Blood. 2009;113(16):3673-8.
69. Leblond V, Kastritis E, Advani R, Ansell SM, Buske C, Castillo JJ, et al. Treatment recommendations from the Eighth International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. Blood. 2016;128(10):1321-8.
70. Tedeschi A, Benevolo G, Varettoni M, Battista ML, Zinzani PL, Visco C, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide and rituximab in Waldenstrom macroglobulinemia: an effective but myelosuppressive regimen to be offered to patients with advanced disease. Cancer. 2012;118(2):434-43.
71. Leleu X, Tamburini J, Roccaro A, Morel P, Soumerai J, Levy V, et al. Balancing risk versus benefit in the treatment of Waldenstrom's Macroglobulinemia patients with nucleoside analogue-based therapy. Clin Lymphoma Myeloma. 2009;9(1):71-3.
72. Foon KA, Boyiadzis M, Land SR, Marks S, Raptis A, Pietragallo L, et al. Chemoimmunotherapy with low-dose fludarabine and cyclophosphamide and high dose rituximab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2009;27(4):498-503.
73. Castillo JJ, Kanan S, Meid K, Manning R, Hunter ZR, Treon SP. Rituximab intolerance in patients with Waldenstrom macroglobulinaemia. Br J Haematol. 2016;174(4):645-8.
74. Furman RR, Eradat HA, DiRienzo CG, Hofmeister CC, Hayman SR, Leonard JP, et al. Once-weekly ofatumumab in untreated or relapsed Waldenstrom's macroglobulinaemia: an open-label, single-arm, phase 2 study. Lancet Haematol. 2017;4(1):e24-e34.
75. Castillo JJ, Hunter ZR, Yang G, Argyropoulos K, Palomba ML, Treon SP. Future therapeutic options for patients with Waldenstrom macroglobulinemia. Best Pract Res Clin Haematol. 2016;29(2):206-15.

Remissversio

76. Castillo JJ, Meid K, Gustine JN, Dubeau T, Severns P, Hunter ZR, et al. Prospective Clinical Trial of Ixazomib, Dexamethasone, and Rituximab as Primary Therapy in Waldenström Macroglobulinemia. Clin Cancer Res. 2018;24(14):3247-52.
77. Jorge J C, Joshua Gustine, Kirsten Meid, Toni Dubeau, Andrew Keezer. Multicenter Prospective Phase II Study of Venetoclax in Patients with Previously Treated Waldenstrom Macroglobulinemia Blood. 2018.
78. Fouquet G, Guidez S, Petillon MO, Louni C, Ohyba B, Dib M, et al. Lenalidomide is safe and active in Waldenstrom macroglobulinemia. Am J Hematol. 2015;90(11):1055-9.
79. Treon SP, Soumerai JD, Branagan AR, Hunter ZR, Patterson CJ, Ioakimidis L, et al. Lenalidomide and rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia. Clin Cancer Res. 2009;15(1):355-60.
80. Treon S. Blood 2013; 122: Abstr 1822.
81. Treon SP, Soumerai JD, Branagan AR, Hunter ZR, Patterson CJ, Ioakimidis L, et al. Thalidomide and rituximab in Waldenstrom macroglobulinemia. Blood. 2008;112(12):4452-7.
82. Ghobrial IM, Witzig TE, Gertz M, LaPlant B, Hayman S, Camoriano J, et al. Long-term results of the phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus (RAD001) in relapsed or refractory Waldenstrom Macroglobulinemia. Am J Hematol. 2014;89(3):237-42.
83. Castillo JJ, Gustine JN, Meid K, Dubeau T, Yang G, Yu L, et al. Idelalisib in Waldenström macroglobulinemia: high incidence of hepatotoxicity. Leuk Lymphoma. 2017;58(4):1002-4.
84. Castillo JJ, Treon SP. What is new in the treatment of Waldenstrom macroglobulinemia? Leukemia. 2019;33(11):2555-62.
85. Owen RG, McCarthy H, Rule S, D'Sa S, Thomas SK, Tournilhac O, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with Waldenström macroglobulinemia: a single-arm, multicentre, phase 2 study. Lancet Haematol. 2020;7(2):e112-e21.
86. Sekiguchi N, Rai S, Munakata W, Suzuki K, Handa H, Shibayama H, et al. A multicenter, open-label, phase II study of tirabrutinib (ONO/GS-4059) in patients with Waldenström's macroglobulinemia. Cancer Sci. 2020;111(9):3327-37.
87. Tam CS, Opat S, D'Sa S, Jurczak W, Lee HP, Cull G, et al. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. Blood. 2020;136(18):2038-50.
88. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, Jurczak WJ, et al. PI3Kdelta inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. N Engl J Med. 2014;370(11):1008-18.
89. Kyriakou C, Canals C, Sibon D, Cahn JY, Kazmi M, Arcese W, et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in Waldenstrom macroglobulinemia: the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. J Clin Oncol. 2010;28(13):2227-32.
90. Chakraborty R, Muchtar E, Gertz MA. The role of stem cell transplantation in Waldenstrom's macroglobulinemia. Best Pract Res Clin Haematol. 2016;29(2):229-40.
91. Kyriakou C, Canals C, Cornelissen JJ, Socie G, Willemze R, Ifrah N, et al. Allogeneic stem-cell transplantation in patients with Waldenstrom macroglobulinemia: report from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. J Clin Oncol. 2010;28(33):4926-34.
92. Yeo W, Chan TC, Leung NW, Lam WY, Mo FK, Chu MT, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. J Clin Oncol. 2009;27(4):605-11.

Remissversio

93. 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. J Clin Oncol. 2008;26(29):4784-90.
94. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. Preface. Bone Marrow Transplant. 2009;44(8):453-5.
95. Baden LR, Bensinger W, Angarone M, Casper C, Dubberke ER, Freifeld AG, et al. Prevention and treatment of cancer-related infections. J Natl Compr Canc Netw. 2012;10(11):1412-45.
96. Lai GG, Lim ST, Tao M, Chan A, Li H, Quek R. Late-onset neutropenia following RCHOP chemotherapy in diffuse large B-cell lymphoma. Am J Hematol. 2009;84(7):414-7.
97. Wolach O, Shpilberg O, Lahav M. Neutropenia after rituximab treatment: new insights on a late complication. Curr Opin Hematol. 2012;19(1):32-8.
98. Wagner SA, Mehta AC, Laber DA. Rituximab-induced interstitial lung disease. Am J Hematol. 2007;82(10):916-9.
99. Ghobrial IM, Fonseca R, Greipp PR, Blood E, Rue M, Vesole DH, et al. Initial immunoglobulin M 'flare' after rituximab therapy in patients diagnosed with Waldenstrom macroglobulinemia: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. Cancer. 2004;101(11):2593-8.
100. Vermaete N, Wolter P, Verhoef G, Gosselink R. Physical activity, physical fitness and the effect of exercise training interventions in lymphoma patients: a systematic review. Ann Hematol. 2013;92(8):1007-21.
101. Ahlberg K, Ekman T, Gaston-Johansson F, Mock V. Assessment and management of cancer-related fatigue in adults. Lancet. 2003;362(9384):640-50.
102. Oza A, Rajkumar SV. Waldenstrom macroglobulinemia: prognosis and management. Blood Cancer J. 2015;5:e394.
103. Sjövall K. Patienters perspektiv och upplevelser av cancersjukdom och cancervård. In: Hellbom M, Thomé B, editors. Perspektiv på onkologisk vård. Lund: Studentlitteratur; 2011. p. 131-48.

Remissversio

KAPITEL 24

Förslag på fördjupning

Waldenström's Macroglobulinemi. Ed V Leblond, A Treon, M Dimopoulos. Springer 2017.

Remissversio

KAPITEL 25

Vårdprogramgruppen

25.1 Vårdprogramgruppens sammansättning

Den nationella arbetsgruppen består av en representant per regionalt cancercentrum samt en ordförande som utsetts av RCC i samverkan. Gruppen har eftersträvat multiprofessionalitet med representanter för de olika vårdnivåer som är engagerade i patientens vårdflöde. Utöver detta har patientföreträdare deltagit.

25.2 Vårdprogramgruppens medlemmar

Lena Brandefors, ordförande Överläkare, Medicinkliniken, Sunderby sjukhus, Luleå, RCC Norr

Elena Holm Överläkare, VO hematologi onkologi och strålningsfysik, SUS, RCC Syd

Kourosh Lotfi, docent Överläkare, Hematologiska klinik[illegible] Universitetssjukhuset Linköping, RCC Sydöst

Magnus Svensson Överläkare, Medicinkliniken M[illegible]sjukhuset Eskilstuna, RCC Mellansverige

Tobias Tolf, specialistläkare, PhD, Blod- och t[illegible]sjukdomar, Akademiska sjukhuset, Uppsala, Sjukvårdsregion Mellansverige

Berit Johansson, överläkare, Hematolog[illegible], Borås Sjukhus, RCC Väst

Birgitta Sander, professor Överläkare, [illegible]tologikliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm, RCC Stockholm-G[illegible]land

Maria Haapalahti Leg. Sjuk[illegible]erska, kontaktsjuksköterska, Hematologisk mottagning, Sunderby sjukhus, Luleå, RCC Nor[illegible]

Olga Stromberg, He[illegible]olog, överläkare, Södersjukhuset AB, Stockholm, RCC Stockholm Gotland

Susanne Öhrn Patientrepresentant, RCC Stockholm-Gotland

Remissversio

25.3 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen

Följande personer har medverkat till tidigare versioner av vårdprogrammet:

Monica Sender Överläkare, Avd. för hematologi, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg, RCC Väst

Kristina Sonnevi Överläkare, Hematologiskt Centrum, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm, RCC Stockholm-Gotland

25.4 Jäv och andra bindningar

Vårdprogramarbetet har skett utan stöd från läkemedelsindustrin eller andra externa parter. Alla som ingår i arbetsgruppen har lämnat jävsdeklarationer. Kopior av hela gruppens jävsdeklarationer, inklusive föreläsaruppdrag, kan erhållas från Regionalt cancercentrum Syd.

25.5 Vårdprogrammets förankring

Vårdprogrammet har utarbetats på uppdrag av RCC:s samverkansgrupp, vilken utsett [namn] till vårdprogramgruppens ordförande.

Remissversionen av vårdprogrammet har publicerats öppet på cancercentrum.se. Remissversionen har gått till regionernas linjeorganisationer för kommentarer om organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av vårdprogrammet samt till specialist-, professions- och patientföreningar för övriga synpunkter på innehållet. Under remissrunden har nedan listade organisationer lämnat synpunkter på vårdprogrammets innehåll. Utöver dessa har svar inkommit från enskilda kliniker och enskilda företrädare för patienter och profession.

< Lista>

Efter sammanställning av de inkomna synpunkterna, och revidering som följd av den, har vårdprogrammet bearbetats och godkänts av vårdprogramgruppen och fastställts av RCC i samverkan.

Remissversion

BILAGA 1

IgM MGUS (Monoklonal gammopati av oklar signifikans)

IgM MGUS är i de allra flesta fall ett ofarligt tillstånd. De flesta människor med IgM MGUS förblir friska. Ett fåtal människor med IgM MGUS kan utveckla en malign blodsjukdom vanligast Waldenströms makroglobulinemi.

Remissversio

Vad är MGUS?

MGUS (på svenska kallad monoklonal gammopati av oklar signifikans) är ett tillstånd som uppstår när plasmaceller i benmärgen förändras på ett onormalt sätt.

Plasmaceller är vita blodkroppar som ingår i immunförsvaret. Deras funktion är att bekämpa infektioner. Plasmacellerna producerar antikroppar (även kallad immunglobuliner). Drabbas man av en infektion förökar sig plasmacellerna och börjar producera stora mängder antikroppar.

Vid IgM MGUS bildas kloner av identiska plasmaceller och förstadier till plasmaceller. Dessa celler producerar exakt likadana antikroppar eller immunglobuliner, som man kan mäta i blodet som en så kallad M-komponent av IgM-typ.

Vad orsakar MGUS?

Trots mycket forskning är orsaken till MGUS fortfarande okänd. Man vet att MGUS är vanligare hos äldre människor. Män drabbas lite oftare än kvinnor. MGUS är också vanligare hos människor med inflammatoriska sjukdomar som t ex reumatoid artrit. MGUS är inte smittsamt eller ärftligt, men i sällsynta fall kan flera fall av MGUS förekomma i en familj.

Orsakar MGUS symtom?

MGUS ger för det mesta inga symtom. Enstaka människor med MGUS kan känna viss fumlighet samt domningar i händer och fötter. Ibland kan balanssvårigheter förekomma. Symtomen beror på att M-komponenten kan skada nerverna.

Hur diagnostiserar man MGUS?

De flesta MGUS upptäckts vid rutinprovtagning av en slump, när du söker sjukvård av någon annan anledning.

Behöver man vidare utredning?

Upptäcks en M-komponent, så kompletterar man med ytterligare prover från blod och ibland från urin. Syftet med provtagningen är att bla utesluta blodbrist eller nedsatt njurfunktion. Är proverna normala, så behövs ingen vidare utredning, däremot behövs uppföljning (se nedan). Är blodproverna avvikande så remitterar läkaren dig vidare till en internmedicinare med inriktning mot hematologi eller specialist i hematologi (blodsjukdomar). Vidare utredning innefattar ytterligare provtagning från blod och urin, röntgen och ett benmärgsprov. Dessa undersökningar görs för att utesluta en bakomliggande malign sjukdom.

Behöver man behandling?

Patienter med MGUS behöver ingen behandling.

Hur ser uppföljningen ut?

Uppföljningen av MGUS är individuell och styrs av resultatet på den tidigare utredningen. Du får lämna regelbundna blodprover och ibland urinprover till din läkare på hälsocentralen eller till specialist på sjukhusets medicinklinik.

Kontakta din läkare om du utvecklar symtom som ofrivillig viktnedgång, oklar feber, nattliga svettningar, domningar i händer och fötter eller upptäcker en knuta på något ställe på kroppen.

Att leva med MGUS

De flesta människor med MGUS har inga symtom och behöver ingen behandling. Du kan fortsätta leva som tidigare. Fysisk aktivitet och en normal balanserad kost rekommenderas.

Remissversio

Remissversio



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