

# Waldenströms makroglobulinemi

Nationellt vårdprogram

2021-09-15 Version: 2.0

# Innehållsförteckning

<b>Kapitel 1</b> .....	<b>4</b>
<b>Sammanfattning</b> .....	<b>4</b>
<b>Kapitel 2</b> .....	<b>5</b>
<b>Inledning</b> .....	<b>5</b>
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
<b>Kapitel 3</b> .....	<b>8</b>
<b>Mål med vårdprogrammet</b> .....	<b>8</b>
<b>Kapitel 4</b> .....	<b>9</b>
<b>Bakgrund och orsaker</b> .....	<b>9</b>
4.1 Incidens .....	9
4.2 Orsaker .....	9
4.3 Överlevnad .....	9
<b>Kapitel 5</b> .....	<b>10</b>
<b>Primär prevention</b> .....	<b>10</b>
5.1 Levnadsvanor .....	10
5.2 Riskfaktorer .....	10
<b>Kapitel 6</b> .....	<b>11</b>
<b>Screening</b> .....	<b>11</b>
<b>Kapitel 7</b> .....	<b>12</b>
<b>Ärftlighet</b> .....	<b>12</b>
<b>Kapitel 8</b> .....	<b>13</b>
<b>Symtom och tidig utredning</b> .....	<b>13</b>
8.1 Symtom och kliniska fynd .....	13
8.1.1 Symtom orsakade av benmärgsinfiltration .....	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 .....	16
8.3 Ingång till standardiserat vårdförlopp .....	16
8.4 Utredning av patienter som inte uppfyller kriterierna för välgrundad misstanke .....	17
<b>Kapitel 9</b> .....	<b>18</b>
<b>Diagnostik</b> .....	<b>18</b>
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) .....	20
9.3 Diagnoskriterier .....	20

9.4	Prognosfaktorer .....	21
9.4.1	International Prognostic Scoring System for WM (IPSSWM) .....	21
9.4.2	Andra prognosfaktorer.....	21
9.5	Diagnosbesked .....	21
9.6	Registrering .....	22
9.7	Biobank.....	22
<b>Kapitel 10</b>	<b>.....</b>	<b>23</b>
<b>Kategorisering av tumören</b>	<b>.....</b>	<b>23</b>
10.1	Patologins roll i den diagnostiska processen.....	23
10.2	Anvisningar för provtagarens hantering av provet.....	23
10.3	Anamnestisk remissinformation .....	23
10.4	Klassificering av tumören .....	23
10.5	Nya diagnostiska markörer och differentialdiagnostik.....	23
<b>Kapitel 11</b>	<b>.....</b>	<b>25</b>
<b>Multidisciplinär konferens</b>	<b>.....</b>	<b>25</b>
<b>Kapitel 12</b>	<b>.....</b>	<b>26</b>
<b>Primär behandling</b>	<b>.....</b>	<b>26</b>
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 .....	29
12.4.4	DRC .....	29
12.4.5	Bortezomib .....	30
12.4.6	Ibrutinib .....	30
12.5	Mutationsstatus inverkan på behandlingsvar .....	31
12.6	Behandling av sköra patienter.....	32
12.6.1	Klorambucil .....	32
12.6.2	Rituximab som singelbehandling.....	32
12.6.3	Ibrutinib .....	32
12.7	Underhållsbehandling .....	32
12.8	Speciella behandlingsproblem .....	33
12.8.1	Neuropati.....	33
12.8.2	Amyloidos.....	33
12.8.3	Bing-Neels syndrom (BNS) .....	33
12.8.4	Transformation till aggressivt lymfom .....	34
12.8.5	Köldhemolys (Chronic Cold Agglutinin Disease eller CAS).....	34
12.8.6	Kryoglobulinemi.....	34
12.8.7	Bedömning av behandlingsvar .....	34
<b>Kapitel 13</b>	<b>.....</b>	<b>35</b>
<b>Behandling av återfall</b>	<b>.....</b>	<b>35</b>
13.1	Behandling av icke-symtomgivande återfall .....	35
13.2	Behandling av tidigt symtomgivande återfall (<2 år efter avslutad primärbehandling) 35	
13.3	Behandling av sent symtomgivande återfall (>2 år efter avslutad primärbehandling) 35	
13.4	Etablerad regim som används allt mindre idag.....	36
13.4.1	Fludarabin .....	36
13.5	Kommande behandlingar som inte är godkända .....	36
13.5.1	Behandlingar som finns tillgängliga i Sverige för annan diagnos än WM .....	36
13.5.2	Behandlingar som inte finns tillgängliga. ....	37
13.6	Autolog stamcellstransplantation.....	37
13.7	Allogen stamcellstransplantation.....	37
<b>Kapitel 14</b>	<b>.....</b>	<b>38</b>
<b>Understödjande vård</b>	<b>.....</b>	<b>38</b>
14.1	Bloodprodukter .....	38

14.2	Infektionsprofylax .....	38
14.2.1	Infektionsprofylax efter högdosbehandling .....	38
14.2.2	Hepatit B .....	38
14.2.3	Herpesvirus .....	38
14.2.4	Pneumocystis jiroveci .....	38
14.2.5	Allmän svampprofylax (candida etc.) .....	39
14.2.6	Infektionsbehandling .....	39
14.2.7	Vaccinationer .....	39
14.3	Handläggning av biverkningar relaterade till Rituximab .....	40
14.3.1	Sen neutropeni (LON) .....	40
14.3.2	Rituximabinducerade interstitiella lungförändringar (R-ILD) .....	40
14.3.3	Akuta infusionsreaktioner .....	40
14.3.4	"Rituximab flare" .....	40
<b>Kapitel 15</b>	.....	<b>41</b>
<b>Palliativ vård och insatser</b>	.....	<b>41</b>
<b>Kapitel 16</b>	.....	<b>42</b>
<b>Omvårdnad och rehabilitering</b>	.....	<b>42</b>
16.1	Kontaktsjuksköterska .....	42
16.2	Min vårdplan .....	42
16.3	Aktiva överlämningar .....	42
16.4	Löpande cancerrehabilitering .....	42
16.4.1	Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående .....	43
16.4.2	Grundläggande och specialiserad rehabilitering .....	43
16.5	Sexualitet .....	43
16.6	Fertilitetsbesparande åtgärder .....	43
16.7	Fysisk aktivitet .....	43
16.8	Hygien och isolering .....	44
16.9	Munvård .....	44
16.10	Nutrition .....	44
16.11	Skötsel av central infart till blodkärl .....	44
16.12	Psykosocialt stöd .....	44
16.13	Information om biverkningar .....	45
16.13.1	Fatigue eller trötthet .....	45
16.13.2	Benmärgspåverkan .....	45
16.13.3	Neuropati .....	45
16.13.4	Illamående .....	45
<b>Kapitel 17</b>	.....	<b>46</b>
<b>Egenvård</b>	.....	<b>46</b>
17.1	Inledning .....	46
17.1.1	Rökning och alkohol .....	46
17.1.2	Infektionskänslighet .....	46
17.1.3	Munhygien .....	46
17.1.4	Fysisk aktivitet .....	46
17.1.5	Hud .....	46
17.1.6	Mage och tarm .....	47
17.1.7	Vaccinationer .....	47
17.1.8	Feber .....	47
17.1.9	Köldhemolys .....	47
17.1.10	Neuropati .....	47
17.2	Nationella riktlinjer .....	47
17.3	Rökning .....	47
17.4	Komplementär och alternativ medicin .....	48
17.5	Alkohol .....	48
17.6	Fysisk aktivitet .....	48
17.7	Matvanor .....	48
<b>Kapitel 18</b>	.....	<b>49</b>
<b>Uppföljning</b>	.....	<b>49</b>
18.1	Inledning .....	49
18.2	Mål med uppföljningen .....	49

18.3	Förnyad behovsbedömning för rehabilitering .....	49
18.4	Självrapportering av symtom.....	50
18.5	Uppföljning för patienter utan behandlingskrävande sjukdom .....	50
18.6	Uppföljning av patienter som fått behandling .....	50
18.7	Uppföljning av MGUS med M-komponent av IgM-typ.....	51
18.8	Ansvar .....	51
18.9	Avslut av uppföljning.....	51
<b>Kapitel 19</b>	.....	<b>52</b>
<b>Underlag för nivåstrukturering</b>	.....	<b>52</b>
<b>Kapitel 20</b>	.....	<b>53</b>
<b>Kvalitetsregister</b>	.....	<b>53</b>
20.1	Svenska lymfomregistret.....	53
20.1.1	Syfte och mål.....	53
20.1.2	Innehåll.....	53
20.1.3	Inklusionskriterier .....	53
20.1.4	Exklusionskriterier .....	53
20.2	Cancerregistret .....	54
<b>Kapitel 21</b>	.....	<b>55</b>
<b>Kvalitetsindikatorer och målnivåer</b>	.....	<b>55</b>
<b>Kapitel 22</b>	.....	<b>56</b>
<b>Referenser</b>	.....	<b>56</b>
<b>Kapitel 23</b>	.....	<b>63</b>
<b>Förslag på fördjupning</b>	.....	<b>63</b>
<b>Kapitel 24</b>	.....	<b>64</b>
<b>Vårdprogramgruppen</b>	.....	<b>64</b>
24.1	Vårdprogramgruppens sammansättning .....	64
24.2	Vårdprogramgruppens medlemmar .....	64
24.3	Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen .....	64
24.4	Jäv och andra bindningar.....	65
24.5	Vårdprogrammets förankring .....	65
<b>Bilaga 1</b>	.....	<b>66</b>
<b>Patientinformation</b>	.....	<b>66</b>
<b>Bilaga 2</b>	.....	<b>67</b>
<b>IgM MGUS (Monoklonal gammopati av oklar signifikans)</b>	.....	<b>67</b>

## 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.

## KAPITEL 2

## Inledning

## 2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde

Vårdprogrammet gäller för patienter  $\geq 18$  år med Waldenströms makroglobulinemi (WM) (C88.0) eller lymfoplasmacytiskt lymfom (LPL) (C83.0B). I vårdprogrammet jämföras 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 begäras ut från Regionala cancercentrum, [info@cancercentrum.se](mailto:info@cancercentrum.se).

## 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 fortfarande behandlingen individualiseras beroende på t.ex. ålder, samsjuklighet och typ av symtom eller sjukdomspresentation. Rekommendationerna är uppdaterade med de senaste studierna med tydligare rekommendationer när de olika regimerna bör användas.
- Ibrutinib är godkänt för behandling av återfall av WM, eller som primärbehandling hos patienter som är olämpliga för immunokemoterapi. 2021 gjorde NT-rådet bedömningen att det inte behövs någon kostnadseffektivitets-beräkning då Ibrutinib numera är en väletablerad behandling till denna förhållandevis begränsade patientgrupp. Preparatet har visat god klinisk effekt och kan därför rekommenderas av vårdprogramgruppen, men kan inte generellt rekommenderas då läkemedelssubvention saknas för dessa indikationer.
- Utredning och behandling av Bing Neels syndrom är uppdaterad. Vårdprogramgruppen föreslår Ibrutinib som ett av förstahandsvalen vid behandlingen.
- Ett kapitel om nuvarande kunskapsläge om ev. kommande behandlingar är tillagt.
- Vaccinationsrekommendationer.
- Plasmaferes som behandlingsalternativ vid svårbehandlad hemolys och kryoglobulinemi.

- Fludarabin är nedprioriterat 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 biverkningar och förväntade väntetider samt information om möjligheten att själv välja mellan likvärdiga behandlingar ([3 kap 1–2 § patientlagen](#)). Vårdgivaren ska enligt samma lag erbjuda fast vårdkontakt samt information om möjlighet till ny medicinsk bedömning, även inom annan region. Vårdgivaren ska också informera om möjligheten att välja vårdgivare i hela landet inom allmän och specialiserad öppenvård. Enligt det s.k. patientrörlighetsdirektivet 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.

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 i SBU:s metodbok: [www.sbu.se/sv/metod/sbus-metodbok/](http://www.sbu.se/sv/metod/sbus-metodbok/)

## 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 handlägger patienter med dessa sjukdomar, men kapitlet [Egenvård](#) och [bilaga 1 Patientinformationen](#) riktar sig främst till patienter och är avsett att kunna skrivas ut som information till patienten i samband med diagnosbeskedet.

## 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 (2).

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 (2).

### 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 olika reumatiska sjukdomar samt vid infektioner som hepatit och HIV (3, 4). Risken för WM ökar om en förstegradssläkting har WM eller annan hematologisk cancer (5, 6). Patienter med WM har en viss ökad risk att utveckla andra tumörformer (7).

### 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.

## 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 (6).

### 5.2 Riskfaktorer

Den viktigaste enskilda riskfaktorn för utveckling av WM är IgM MGUS. MGUS finns hos ca 3 % av befolkningen över 50 år (8). 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. De flesta patienter med IgM MGUS diagnostiseras vid hög ålder vilket medför att få patienter kommer att utveckla behandlingskrävande sjukdom.



## 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.

## KAPITEL 7

# Ärftlighet

Individer med förstegradssläktingar (biologisk förälder, syskon eller barn) med WM har 20 gånger ökad risk att själv utveckla WM men även andra lymfomtyper som kronisk lymfatisk leukemi (5). 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.

## 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 [Kapitel 8.2.6 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, Raynauds 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-agglutiner riktade mot antigener på röda blodkroppar
- Immunmedierad trombocytopeni p.g.a. autoantikroppar mot trombocyter

**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, ledsmärter, 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 lambda-typ)	Organpåverkan	Kroniskt trötthetssyndrom, vikt förlust, 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, vikt nedgång, makroglossi och organ dysfunktion p.g.a. amyloidos



## 8.2 Speciella problem vid WM

Nedan följer en närmare beskrivning av några symtombilder hos Waldenström-patienter.

### 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 används ögonbottenundersökning för att bedöma eventuell hyperviskositet (korsningsfenomen, retinala blödningar och förekomst av ödem i makula) och förändringar kan ses innan hyperviskositeten blir symtomgivande. 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, synrubbing 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 viktig 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. 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 engagerade 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 ([9](#), [10](#)).

Vid perifer neuropati är det svårt att skilja amyloidos från IgM-antikroppsrelaterad polyneuropati. Vid misstanke om att neuropatin skulle kunna vara amyloidinlagring ska bukfettsbiopsi utföras. För utförande se Riktlinjer för amyloidos som finns på SFH hemsida.

### 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 centralnervöns genes. BNS är associerad med betydande morbiditet och mortalitet.

Tillståndet definieras av infiltration av lymfoplasmacytoida celler i CNS, antingen solida förändringar eller vanligare med leptomeningeal infiltration ([11](#)). Vid larmsymtom från CNS bör patienten utredas med MRT hjärna och ryggmärg där vanligaste fyndet är leptomeningial infiltration. Därefter rekommenderas 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 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) ([12](#)).

#### 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 erythrocyternas 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 ([13](#)).

#### 8.2.6 Neuropati

Neuropati kan ibland vara det första symtomet på WM/MGUS. Den perifera neuropatin är oftast distal, symmetrisk och sensorisk med smygande debut och symtom som distal svaghet samt balansproblem. Symtomen är oftast milda, men kan i vissa fall progrediera snabbt.

Perifer sensorisk polyneuropati är vanligast och kan fastställas genom neurofysiologisk utredning med EMG och neurografi.

Andra typer av neuropati är påverkan på kranialnerver, mononeuritis multiplex och neuropati sekundärt till kryoglobulininducerad vaskulit.

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 mytipelt myelom.

Vanligaste antigenet (upp till 50%) som Ig M reagerar mot är myelinassocierat glykoprotein (MAG), som orsakar en demyelinisering. Patienter med WM-associerad perifer neuropati bör därför utredas med analys av S-anti-MAG ag. Om detta prov är negativt kan analys av IgM-antikroppar mot andra myelinantigen som tex gangliosider och sulfatid övervägas.

Kontakta gärna neurolog för att diskutera utredning/provtagning. Detta för att utesluta att inte annan neurologisk sjukdom, som ej är kopplad till WM, har uppstått ([14](#)).

### 8.3 Ingång till standardiserat vårdförlopp

Följande alarmsymtom kan föranleda misstanke:

- en eller flera förstörade 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

## 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 lymfommissstanken kvarstår. Respektive region 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 [Kunskapsbanken](#).

## 9.2 Utredning

### Rekommenderad utredning

- Serum-elfores med immunfixation
- Benmärgsundersökning med biopsi, utstryk/imprints samt immunfenotypning
- 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 18 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 DT-myelomskelett kan övervägas hos patienter med skelettmärta eller oklar hyperkalcemi på misstanke om IgM-myelom

- 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, retikulyocyter
- ASAT, ALAT, ALP, GT, bilirubin
- LD, Beta-2-mikroglobulin, CRP, SR
- Na, K, albumin, kalcium, kreatinin, urat
- Serum- eller plasmaelfores, U-elfores eller S-FLK
- Serologi för hepatit B, hepatit C och HIV
- Ev. DAT och kryoglobuliner

- 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 köldagglutiner). U-elfores eller S-FLK
- Hepatit C- och HIV-serologi, hepatit B-serologi före behandling
- Direkt antiglobulin-test vid misstänkt autoimmun hemolys, prov i obruten värmekedja vid misstanke om köldagglutiner då erytrocyterna aggregerar om temperaturen på blodet sjunker
- Kryoglobuliner vid misstanke om kryoglobulinemi, prov i obruten 37-gradig värmekedja eftersom kryoglobuliner faller ut i temperaturer under 37 grader och kan ge falskt negativa resultat
- Ev. prover för bedömning av järnstatus
- Ev. proBNP

## 9.2.4 Performance status (WHO/ECOG)

**Tabell 2 Performance status (WHO/ECOG)**

<b>0</b>	Klarar all normal aktivitet utan begränsning.
<b>1</b>	Klarar inte fysiskt krävande aktivitet men är uppegående och i stånd till lättare arbete.
<b>2</b>	Är uppegående och kan sköta sig själv men klarar inte att arbeta; är uppegående mer än 50 procent av dygnets vakna timmar.
<b>3</b>	Kan endast delvis sköta sig själv; är bunden till säng eller stol mer än 50 procent av dygnets vakna timmar.
<b>4</b>	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 (15). Denna definition används också av ”international workshop on WM” (16). Punktmutationen MYD88L265P finns hos > 90 % av patienterna med WM och är infört som en diagnostisk markör i den senaste WHO-klassifikationen från 2017 (15). En liten andel av patienterna med LPL (< 5%) uppfyller inte WHO:s kriterier för WM. I många 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. Gränsdragningen mellan IgM MGUS, icke-symtomgivande WM och slutligen symtomgivande WM är inte tydlig utan det sker en gradvis utveckling. (17, 18).

**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 ([19](#)).

Faktorer som predikterar sämre prognos

- Ålder > 65 år
- Hb  $\leq$  115 g/l
- TPK  $\leq$  100 x 10<sup>9</sup>/l
- Beta-2-mikroglobulin >3 mg/l
- M-komponent > 70 g/l

5-årsöverlevnad (från start av primär behandling)

- Låg risk:  $\leq$  1 riskfaktor och  $\leq$ 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 LD, 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.

Patienter bör få ett eller flera uppföljande samtal som upprepar och kompletterar informationen från diagnosbeskedet. WM anses i dag vara en kronisk sjukdom, varför det är speciellt viktigt med information och återkommande stödsamtal. Till patienter som inte är behandlingskrävande är det viktigt att förklara varför man avvaktar med behandling.

Vid diagnosbeskedet bör patienterna få individuellt anpassad saklig information. Studier av andra cancerdiagnoser visar att framgångsrik patientinformation kan mätas i kortare vårdtid och sjukfrånvaro, postoperativt bättre fysisk aktivitet och rörlighet, mindre smärtupplevelse och analgetikakonsumtion samt mindre oro ([20](#), [21](#)).

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.
- 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: Hjälプ 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.

## 9.6 Registrering

När utredningen slutförts ska patienten registreras i Svenska lymfomregistret, vilket också innefattar klinisk canceranmälan. Detta ska göras så snart som möjligt för att möjliggöra kontinuerlig utvärdering av ledtider och behandling. Se [kapitel 20 Kvalitetsregister](#).

## 9.7 Biobank

Det rekommenderas att för framtida forskningsändamål spara plasma, serum, helblod och tumörvävnad systematiskt i biobank från patienter med WM vid diagnos, men även om möjligt 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 (15).

### 10.2 Anvisningar för provtagarens hantering av provet

För provtagningsanvisningar, se KVAST-gruppens dokument [Provtagningsanvisning för benmärg och blod](#) och [Provtagningsanvisning för biopsier med lymfomfrågeställning](#).

### 10.3 Anamnestisk remissinformation

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

### 10.4 Klassificering av tumören

Enligt WHO-klassifikationen kräver diagnosen Waldenströms makroglobulinemi påvisat benmärgsengagemang av lymfoplasmacytiskt lymfom och förekomst av en IgM M-komponent oavsett storlek (15). En liten andel MGUS av IgM-typ kan så småningom övergå till Waldenströms makroglobulinemi (15). 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 lymfoplasmacytoida 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 (22). Färgning för amyloid bör utföras vid misstanke om amyloidos.

### 10.5 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 (15). 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 myelom). Myelom av IgM-typ saknar MYD88L265P-mutation (23). Analys av MYD88L265P på benmärg bör därför utföras vid differentialdiagnostiska överväganden gentemot andra B-cellslymfom med benmärgsengagemang och plasmacellmyelom 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 ([24](#)). Analys av MYD88- och CXCR4-mutationer kan därför ge underlag för individualiserad behandling.



## 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.

## KAPITEL 12

# Primär behandling

## 12.1 Behandlingsindikation

**Rekommendationer**

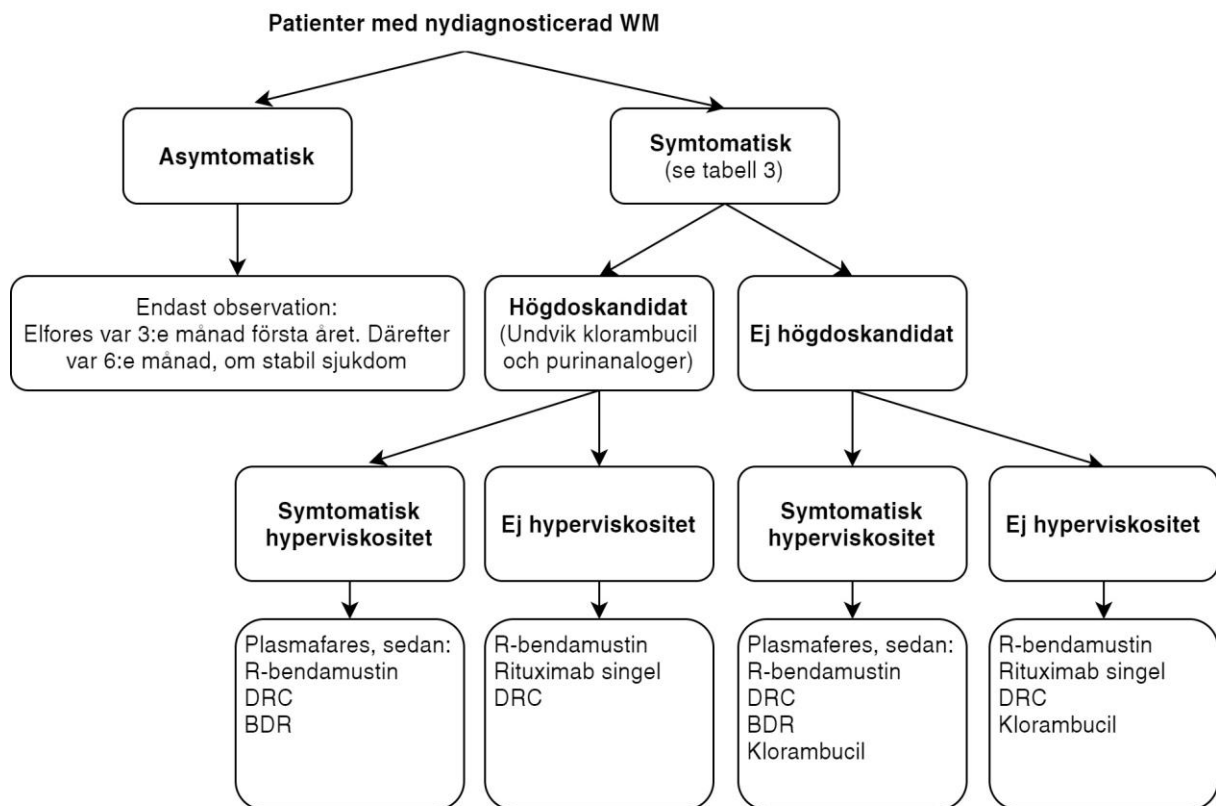
Endast patienter med symptomgivande sjukdom bör behandlas.

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  $\leq$  100 g/l)
- Trombocyter  $\leq$  100 x 10<sup>9</sup>/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

## 12.2 Val av behandling – översikt



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

## 12.3 Plasmaferes

### Rekommendationer

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 (25).

Plasmaferes kan även användas för att minska risken för ”flare” i samband med rituximabbehandling (se kapitel 14.3.4. 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 (plasmabytte 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. (++)
- Ibutinib kan övervägas som primärbehandling till sköra patienter som inte bedöms tåla immunokemoterapi och där Rituximab som singelbehandling inte väntas ge tillräcklig sjukdomskontroll (++)). Kombinationsterapi Ibrutinib och Rituximab rekommenderas inte (+++)

### 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 ([26](#), [27](#)). Det kan också vara ett alternativ till äldre skörare patienter som inte anses tåla mer intensiv cytostatikabehandling. Om patienten har ett behandlingssvar efter fyra veckovisa infusioner, kan man förlänga behandlingen med ytterligare fyra veckovisa infusioner för att förbättra behandlingssvaret ytterligare ([28](#), [29](#)). 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 ([30](#)). I sällsynta fall kan akut försämring av neuropati förekomma efter rituximab. Försämringen är dock reversibel inom några veckor till flera månader ([31](#)).

Vid M-komponent > 40 g/l finns risk för ”flare” (se [kapitel 14.3.4 ”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. cyklofosamid, bendamustin samt purinanaloger såsom fludarabin. I en liten randomiserad studie gav tillägg av Rituximab till CHOP högre andel tumörsvår och längre tid till återfall än CHOP enbart ([32](#)). 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 (33), 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 (34). Det finns inga prospektiva randomiserade studier som jämfört bendamustine med DRC men två retrospektiva studier visar bättre behandlingssvar med bendamustin men också en högre toxicitet(35, 36).

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

- 1) Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> iv dag 1
- 2) Bendamustin 90 mg/m<sup>2</sup> iv dag 1–2

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

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 %) (37) med en sjukdomsfri överlevnad (PFS) på 35 månader och en 8-årsöverlevnad på 47 % (38) och har acceptabla biverkningar. 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<sup>2</sup> iv dag 1
- 3) T Cyklofosfamid 100 mg/m<sup>2</sup> x 2 dag 1–5 (total dos 1 000 mg/m<sup>2</sup>)

Hos äldre kan man börja med 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<sup>2</sup> x 2 dag 2–6
- 2) T Prednison 100 mg x 1 dag 1
- 3) Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> iv dag 1

Cyklofosfamid kan också övervägas att ges intravenöst i dosering 750–1 000 mg/m<sup>2</sup> dag 1 om patienten får biverkningar (t.ex. gastrointestinala) av peroralt cyklofosfamid (39).

### 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 ([40-42](#)). Dexametason, Rituximab, Cyklofosamid (DRC) i kombination med Bortezomib, har också visat goda behandlingsresultat. Bortezomib ger ett snabbt behandlings svar 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 ([41](#)).

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

Profylax mot herpesvirus rekommenderas och ges enligt lokala riktlinjer.

En stor randomiserad europeisk fas III-studie (ECWM-1) är precis avslutad. Man jämför DRC med eller utan tillägg av subkutant Bortezomib. Ett abstrakt presenterat på ASH 2020 visar att B-DRC ger höga behandlings svar (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([43](#)). Det är för tidigt för att kunna se någon skillnad mellan sjukdomsfri och total överlevnad mellan behandlingsarmarna.

### 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 ingår vid denna indikation inte i läkemedelsförmånen men baserat på god dokumentation och erfarenhet samt en begränsad patientgrupp bedöms behandlingen i detta fall ändå kunna rekommenderas.

Ibrutinib är godkänt både som primärbehandling och behandling av återfall av WM och preparatet godkändes av den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA redan 2014. 2021 gjorde NT-rådet bedömningen att det inte behövs någon kostnadseffektivitets-beräkning då Ibrutinib numera är en väletablerad behandling till denna förhållandevis begränsade patientgrupp. Preparatet kan därför rekommenderas av vårdprogramgruppen men den ekonomiska hanteringen varierar mellan olika regioner.

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 median PFS ännu inte är nådd. ([44](#), [45](#)) 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 ([46](#)). 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 och rekommenderas därför inte för närvarande. Långtidsuppföljning saknas(47). 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 (49). Ökad förekomst av förmaksflimmer och förmaksfladder har också rapporterats, speciellt hos patienter med känd hjärt-kärlsjukdom (49). 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

Vid tillfällig utsättning av Ibrutinib kan symptom 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 (50) behandlingslinje.

## 12.5 Mutationsstatus inverkan på behandlingssvar

Analys av MYD88 rekommenderas ur differentialdiagnostiskt hänseende på alla patienter vid diagnos. Analys av CXCR4 används idag framförallt i kliniska studier men kan övervägas inför behandling med Ibrutinib (49).

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, 45)

Förekomst av CXCR4-mutationer ger också sämre behandlingssvar och behandlingsdjup vid behandling med Ibrutinib, om än mindre uttalad. (51) Det finns data talande för att CXCR4-mutationsstatus i lägre utsträckning påverkar behandlingssvar på proteasomhämmarna Carfilzombib och Ixazomib. CXCR4-mutationsstatus påverkan på behandlingssvar av kemoimmunoterapi är inte känt. (51, 52)

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.(53)

## 12.6 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 (++)
- Ibrutinib som singelbehandling är ett tredje alternativ (++)

### 12.6.1 Klorambucil

Klorambucil kan vara ett bra behandlingsalternativ hos vissa äldre patienter eller patienter med samsjuklighet och används med fördel i kombination med Rituximab ([54-56](#)).

Förslag på olika klorambucilinnehållande regimer:

Klorambucil, kurintervall 14 dagar

T. Klorambucil 0,4 mg/kg dag 1

Klorambucil, kurintervall 28 dagar

T. Klorambucil 10 mg/m<sup>2</sup> 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 veckors uppehåll mellan.

### 12.6.2 Rituximab som singelbehandling

Se [kapitel 12.4.1](#)

### 12.6.3 Ibrutinib

Se kapitel [12.4.6](#)

## 12.7 Underhållsbehandling

### Rekommendationer

- Underhållsbehandling med Rituximab (+++) 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 ([57](#)). För underhållsbehandling med andra läkemedel saknas randomiserade studier.

## 12.8 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 (++)

### 12.8.1 Neuropati

Singelbehandling med Rituximab rekommenderas till patienter med milda neuropatibesvär och avsaknad av annan behandlingsindikation(59). I andra fall rekommenderas kombinationsbehandling, till exempel DRC(30). Använd läkemedel som kan försämra neuropati, t.ex. Bortezomib, med försiktighet. Manifest neuropati förbättras sällan av behandling.

### 12.8.2 Amyloidos

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

### 12.8.3 Bing–Neels syndrom (BNS)

BNS är en ovanlig manifestation av en redan ovanlig sjukdom där standardiserad behandling saknas och är begränsad till läkemedel som penetrerar CNS.

Behandling rekommenderas till patienter med symtomgivande BNS med målsättning klinisk förbättring eller symptomlindring. Vid behandling av symtomatisk BNS finns data för behandlingseffekt av Ibrutinib och rekommenderas i första hand (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 användas 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, 12).

### 12.8.4 Transformation till aggressivt lymfom

Histologisk transformation, vanligast till diffust storcelligt B-cellslymfom, är rapporterat för ca 5–10 % av WM-patienterna. För utredning och behandling hänvisas till [Nationellt vårdprogram Indolenta B-cellslymfom och hårcellsleukemi, kapitel 9 Follikulärt lymfom](#).

### 12.8.5 Köldhemolys (Chronic Cold Agglutinin Disease eller CAS)

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

Rituximab i singelbehandling är förstahandsval. Ca hälften av patienterna har ett behandlingsvar 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 40 % gick i komplett remission.

Behandling med Rituximab-fludarabin kan övervägas hos yngre patienter med svår hemolys och utan samsjuklighet. ([13](#), [60](#)).

### 12.8.6 Kryoglobulinemi

Rituximab och steroider är förstahandsval. Standardbehandling för WM kan också övervägas. Vid svår sjukdom kan plasmaferes övervägas ([61](#)).

### 12.8.7 Bedömning av behandlingsvar

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 behandlingsvar vid Waldenströms makroglobulinemi ([62](#))

Se kapitel [18.5](#).

## 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 ([58](#), [63](#)) (++)
- DRC (++)
- Ibrutinib (+++). Kombinationsbehandling med Rituximab rekommenderas inte (+++).
- Bortezomib ensamt eller i kombination med steroider och Rituximab (BDR), i kombination med steroider och Cyklofosfamid eller i kombination med DRC ([64](#)) (++)
- Fludarabin ensamt eller i kombination med Rituximab och Cyklofosfamid (F, FR, FCR) (+++)
- Klorambucil – hos äldre patienter med samsjuklighet samt som symtomlindrande behandling (++)
- R-CHOP vid aggressiv sjukdomsbild eller hög tumörbörda ([32](#)) (++)

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 symptom 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 symptom.

## 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) (65, 66). 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 (55). Fludarabin är dock benmärgstoxiskt och kan ge långvarig benmärgshämning med sekundära infektionskomplikationer (67). Även en ökad risk för myelodysplasi, akut myeloisk leukemi (AML) och transformation till aggressivt lymfom är beskrivet (68). Rekommenderas därför inte rutinemässigt 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<sup>2</sup> iv dag 1
2. Fludarabin 25 mg/m<sup>2</sup> iv infusion 30 min dag 1–3, alt. 40 mg/m<sup>2</sup> po dag 1–3
3. Cyklofosfamid 250 mg/m<sup>2</sup> iv infusion 30 min dag 1–3, alt. 250 mg/m<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> iv och Cyklofosfamid 150 mg/m<sup>2</sup> iv (69).

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

## 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. Ökad förståelse för orsakerna till utveckling av WM har lett till studier av läkemedel som påverkar tumörcellerna via specifika verkningsmekanismer. Flera studier med nya läkemedel och läkemedelskombinationer pågår och kan komma att ändra behandlingen av WM de närmaste åren (70, 71). Inget av nedanstående läkemedel har indikation WM och kan därför inte rekommenderas av vårdprogramgruppen annat än inom ramen av studie.

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

Den nya BTK hämmaren Acalabrutinib visar på hög responsgrad vid behandling av WM. Långtidsdata saknas liksom än så länge jämförande data mot Ibrutinib (72)

Proteasomhämmarna karfilzomib (++) (73) och ixazomib (++) (74) 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 proteasomhämmare med mindre uttalad neuropati som biverkan teoretiskt attraktiva alternativ (73).

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%. (75)

Immunmodulerare såsom lenalidomid (++)[\(76\)](#) och talidomid (+) [\(77\)](#) har i mindre studier visat behandlingseffekt men i många fall med sämre biverkningsprofil. Detsamma gäller mTORhämmaren everolimus [\(78\)](#) (+++).

PI3Kδ-hämmaren Idelalisib har effekt mot WM, men med uttalad toxicitet [\(79\)](#).

[\(81\)](#) En nyligen publicerad studie på 13 patienter med relapserad/refraktär WM som behandlades med CD38 monoklonala antikroppen Daratumumab visade på något oväntat blygsam effekt (WM uttrycker i hög grad CD38). [\(71\)](#)

### 13.5.2 Behandlingar som inte finns tillgängliga.

Den nya BTK-hämmaren Zanubrutinib har hög responsgrad vid behandling av WM och data från en ambitiös jämförande studie med Ibrutinib finns nu tillgängliga. I denna såg man likvärdig behandlingseffekt och toxicitet 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-muterade patienter [\(82\)](#). Ytterligare en ny BTK-hämmare, Tirabrutinib ger hög responsgrad vid behandling av WM. För båda läkemedlen saknas långtidsdata liksom för Tirabrutinib än så länge jämförande data mot Ibrutinib [\(83\)](#).

Studier på riktade behandlingar mot CXCR4 (monoklonal antikropp Ulucuplumab såväl som små molekyler) pågår. [\(71\)](#)

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, Ixazomib, Bortezomib+Rituximab, Daratumumab samt Ulucuplumab (CXCR4-muterade patienter). Data från dessa studier är ännu inte tillgängliga. [\(71\)](#)

## 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 stamcellskadande (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 givna sviktande behandling [\(84\)](#). 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 [\(85\)](#).

## 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 [\(85, 86\)](#). 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. Trombocytttransfusion ges profylaktiskt om TPK < 10 x 10 E9/l, eller vid blödning. Gränsen för profylaktisk trombocytttransfusion bör vara högre vid feber och vid koagulationsstörning. Erytrocyter ges i enlighet med lokala riktlinjer. Vid köldhemolys 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 sänka en hög IgM-komponent.

#### 14.2.1 Infektionsprofylax efter högdosbehandling

Transplanterade patienter handläggs enligt lokala transplantationsriktlinjer.

#### 14.2.2 Hepatit B

Alla patienter som planeras för immunsuppressiv behandling bör screenas avseende pågående eller tidigare genomgången HBV-infektion (anti-HBc positiv med eller utan anti-HBs). Om screeningen utfaller positivt kontakta infektionsspecialist för bedömning av eventuell profylax. Se riktlinjer från Referensgruppen för Antiviral Terapi (RAV):

<https://www.sls.se/rav/rekommendationer/hepatit-b-virus/>

#### 14.2.3 Herpesvirus

En ökad risk för herpes zoster (reakivering av varicella-zostervirus, VZV) har påvisats vid behandling med proteasominhibitorer men även vid behandling med bendamustin samt efter högdosbehandling/ASCT (80). 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 kortisonodos motsvarande Prednison 20 mg eller mer under minst 4 veckor (87), efter



högdosbehandling/ASCT (80) eller enligt lokala riktlinjer rekommenderas profylax med trim-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 makroglobulinemi 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, försvagade vaccin bör ges endast i undantagsfall till dessa patienter (epidemiologiskt läge). Vaccination bör undvikas under, och  $\leq 3$  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 vaccinationssvar upp till 6 (-12) månader efter senaste Rituximab dosen.

Vaccination mot pneumokocker (enligt nedan) liksom säsongsinfluensa bör rekommenderas rutinemässigt 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 Bortezomib).

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.

**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  $< 1,0 \times 10^9/l$ ) 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 (88, 89). Om grav neutropeni uppträder ( $< 0,2 \times 10^9/l$ ) 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 (90).

### 14.3.3 Akuta infusionsreaktioner

Akuta infusionsreaktioner förekommer främst 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 (91). 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.

## 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 få läkemedel utifrån behov, vilket också innebär att läkemedel regelbundet omprövas och sätts ut när de inte längre gagnar patienten. Specialiserad palliativ vård kan om så behövs konsulteras. Lokala rutiner får gälla.

## 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

<https://cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/kontaktsjukskoterska/>

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 framtiden (SOU 2009:11) och i de patientcenterade kriterierna som ska utmärka ett regionalt cancercentrum (Socialdepartementet: 2011). Läs mer på <https://cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/min-varldplan/>

### 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](#).



### 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.

## 16.5 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 ovanstående, och vid behov remitteras till gynekolog, androlog eller sexolog.

## 16.6 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 [Aggressiva B-cellslymfom - RCC Kunskapsbanken \(cancercentrum.se\)](https://www.cancercentrum.se/kunskapsbanken/Aggressiva-B-cellslymfom-RCC)

## 16.7 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 (92).

## 16.8 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 inläggande 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.

## 16.9 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.

## 16.10 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 viktneidgång orsakas av nedsatt aptit, illamående, smakförändringar och problem i munhåla och svalg. Undernäring och viktförlust påverkar muskelstyrkan, 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 kosttillskott.

## 16.11 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, [Handhavande - Vårdhandboken \(vardhandboken.se\)](http://Handhavande - Vårdhandboken (vardhandboken.se))

## 16.12 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, [Cancerrehabilitering - RCC Kunskapsbanken \(cancercentrum.se\)](http://cancerrehabilitering - RCC Kunskapsbanken (cancercentrum.se))

## 16.13 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

### 16.13.1 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 ([93](#)).

### 16.13.2 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 ([94](#)). Hemolys och köldagglutininsyndrom förekommer också hos patienter med Waldenströms makroglobulinemi, vilket är att särskilt beakta vid eventuell blodtransfusion. Steroider eller förvärrat blod kan behövas.

### 16.13.3 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 bl.a. stickningar och känselbortfall i händer och fötter.

### 16.13.4 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 ([95](#))

## KAPITEL 17

# Egenvård

### 17.1 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.

#### 17.1.1 Rökning och alkohol

Avstå från rökning och att vara uppmärksam på dina alkoholvanor.

#### 17.1.2 Infektionskänslighet

Allmänna råd till patienten för att undvika infektion:

- Var noggrann med handhygien. 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).

#### 17.1.3 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

#### 17.1.4 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, [Cancerrehabilitering - RCC Kunskapsbanken \(cancercentrum.se\)](http://cancerrehabilitering-rcc.kunskapsbanken.se)

#### 17.1.5 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.





### 17.1.6 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.

### 17.1.7 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.

### 17.1.8 Feber

Det är VIKTIGT att du omedelbart hör av dig till ditt hemsjukhus om du får feber  $>38,5^{\circ}\text{C}$ , hosta, andfåddhet, blödning, blåsor i huden (bältros) eller andra nya sjukdomssymtom. Kontaktuppgifter finns i din vårdplan.

### 17.1.9 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.

### 17.1.10 Neuropati

Känsln 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 försämrats vilket ökar risk för fallolyckor. Neuropati kan också upplevas som domningar eller smärta i händer och fötter.

## 17.2 Nationella riktlinjer

[Socialstyrelsens nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor](#) är användbara även under cancerbehandlingen. De innehåller kunskaps- och beslutsstöd i mötet med patienten och rekommenderar olika typer av rådgivning.

## 17.3 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/>).

## 17.4 Komplementär och alternativ medicin

Kontaktsjuksköterskan bör informera patienten om att komplementär och alternativ medicin kan påverka effekterna av cancerläkemedel ([17](#), [18](#)).

## 17.5 Alkohol

Kontaktsjuksköterskan bör rekommendera patienten att vara uppmärksam på sina alkoholvanor under alla typer av cancerbehandling. Alkohol kan öka risken för komplikationer och biverkningar. ([3-5](#))

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

## 17.6 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 ([6](#)) ([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 ([7](#))

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.

## 17.7 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](#)).

## KAPITEL 18

# Uppföljning

### 18.1 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.

### 18.2 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 ansvarsfördelning som tydliggör vem som ansvarar för t.ex. sjukskrivning, förskrivning av hjälpmedel och liknande och där även patientens eget ansvar framgår.

### 18.3 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, Cancerrehabilitering - RCC Kunskapsbanken \(cancercentrum.se\)](#) 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

## 18.4 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
- Naturliga genomdränkande svettningar
- Nyttillkomna körtlar/knölar
- Domningar och smärta i händer och fötter

## 18.5 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 nyttillkomna 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 lymfomanifestationer

## 18.6 Uppföljning av patienter som fått behandling

För remissionsbedömning enligt kriterier fastställda av International Working Group on Waldenstrom macroglobulinemia krävs utvärdering med DT, benmärgsundersökning och serumelfores 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**

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

	> 50 % minskning av lymfadenopati och organförstoring Inga nytillkomna WM-relaterade symtom
<b>Begränsad remission (MD)</b>	> 25 % minskning av M-komponent av IgM-typ Inga nytillkomna WM-relaterade symtom
<b>Stabil sjukdom (SD)</b>	< 25 % minskning men < 25 % ökning av M-komponent av IgM-typ Ingen progress av lymfadenopati, organförstoring eller cytopenier Inga nytillkomna WM-relaterade symtom
<b>Progressiv sjukdom (PD)</b>	> 25 % ökning av M-komponent av IgM-typ Med total ökning med minst 5 g/l där ökningen ska vara bestående vid två provtagningstillfällen om inga andra tecken till progress.

## 18.7 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  $p < 10$  g/l utan andra symtom som kan relateras till WM kan följas årligen 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/lymfomkolog för bedömning. Vid nytillkomna WM-relaterade symtom hos patienter med M-komponent av IgM-typ bör alltid hematolog/lymfomkolog 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)

## 18.8 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

## 18.9 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 19

# 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 lymfomkologi
- möjlighet att ge transfusioner av erythrocyter och trombocyter även under 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 remittera 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.

## KAPITEL 20

# Kvalitetsregister

## 20.1 Svenska lymfomregistret

### 20.1.1 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, lokalisering, 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, överlevnad.

### 20.1.2 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).

### 20.1.3 Inklusionskriterier

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

### 20.1.4 Exklusionskriterier

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

## 20.2 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.



## KAPITEL 21

# Kvalitetsindikatorer och målnivåer

Kvalitetsindikator	Målnivå
Täckningsgrad i Svenska lymfomregistret.	≥ 95 %
Anmälningssblanketter 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 %
Andel med benmärg (biopsi och aspirat) som diagnostiskt metod för att ställa diagnos vid anmälan	≥ 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.

## KAPITEL 22

## Referenser

1. 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.
2. Brandefors L, Melin B, Lindh J, Lundqvist K, Kimby E. Prognostic factors and primary treatment for Waldenström macroglobulinemia - a Swedish Lymphoma Registry study. *Br J Haematol*. 2018;183(4):564-77.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Vajdic CM, Landgren O, McMaster ML, Slager SL, Brooks-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.
7. 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.
8. 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.
9. Hasib Sidiqi M, Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis diagnosis and treatment algorithm 2021. *Blood Cancer J*. 2021;11(5):90.
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. 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.
13. Berentsen S, Randen U, Tjonnfjord GE. Cold agglutinin-mediated autoimmune hemolytic anemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015;29(3):455-71.
14. D'Sa S, Kersten MJ, Castillo JJ, Dimopoulos M, Kastiris E, Laane E, et al. Investigation and management of IgM and Waldenström-associated peripheral neuropathies: recommendations from the IWWM-8 consensus panel. *Br J Haematol*. 2017;176(5):728-42.

15. Swerdlow SH. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017.
16. Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, Fonseca R, Greipp PR, McMaster ML, et al. Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol.* 2003;30(2):110-5.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Lithner MZ, T. Does preoperative information increase the wellbeing of the patient after surgery? (in Swedish). *Vård i Norden*1998.
22. 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.
23. 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.
24. Chakraborty R, Kapoor P, Ansell SM, Gertz MA. Ibrutinib for the treatment of Waldenstrom macroglobulinemia. *Expert Rev Hematol.* 2015;8(5):569-79.
25. Stone MJ, Bogen SA. Role of plasmapheresis in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2013;13(2):238-40.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. D'Sa S, Kersten MJ, Castillo JJ, Dimopoulos M, Kastiris E, Laane E, et al. Investigation and management of IgM and Waldenstrom-associated peripheral neuropathies: recommendations from the IWWM-8 consensus panel. *Br J Haematol.* 2017;176(5):728-42.

31. 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.
32. 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 lymphoma: results of a randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Leukemia.* 2009;23(1):153-61.
33. 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.
34. 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-.
35. 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.
36. Castillo JJ, Gustine JN, Meid K, Dubeau TE, Severns P, Xu L, et al. Response and survival for primary therapy combination regimens and maintenance rituximab in Waldenström macroglobulinaemia. *Br J Haematol.* 2018;181(1):77-85.
37. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtsolis 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.
38. Kastritis E, Gavriatopoulou M, Kyrtsolis 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.
39. 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.
40. Dimopoulos MA, Garcia-Sanz R, Gavriatopoulou M, Morel P, Kyrtsolis 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.
41. 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.
42. 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.
43. Christian Buske MAD, Alexander Grunenber, 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.

44. 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.
45. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, Warren D, Varma G, Green R, et al. Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med.* 2015;372(15):1430-40.
46. 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.
47. 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.
48. Gustine JN, Meid K, Dubeau TE, Treon SP, Castillo JJ. Atrial fibrillation associated with ibrutinib in Waldenström macroglobulinemia. *Am J Hematol.* 2016;91(6):E312-3.
49. Treon SP. How I treat Waldenström macroglobulinemia. *Blood.* 2015;126(6):721-32.
50. Gustine JN, Meid K, Dubeau T, Severns P, Hunter ZR, Guang Y, et al. Ibrutinib discontinuation in Waldenström macroglobulinemia: Etiologies, outcomes, and IgM rebound. *Am J Hematol.* 2018;93(4):511-7.
51. Treon SP, Xu L, Hunter Z. MYD88 Mutations and Response to Ibrutinib in Waldenström's Macroglobulinemia. *N Engl J Med.* 2015;373(6):584-6.
52. Castillo JJ, Xu L, Gustine JN, Keezer A, 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.
53. 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.
54. Kyle RA, Greipp PR, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, et al. Waldenström's macroglobulinaemia: a prospective study comparing daily with intermittent oral chlorambucil. *Br J Haematol.* 2000;108(4):737-42.
55. Leblond V, Johnson S, Chevret S, Copplesstone A, Rule S, Tournilhac O, et al. Results of a randomized trial of chlorambucil versus fludarabine for patients with untreated Waldenström macroglobulinemia, marginal zone lymphoma, or lymphoplasmacytic lymphoma. *J Clin Oncol.* 2013;31(3):301-7.
56. Lepretre S, Dartigeas C, Feugier P, Marty M, Salles G. Systematic review of the recent evidence for the efficacy and safety of chlorambucil in the treatment of B-cell malignancies. *Leuk Lymphoma.* 2016;57(4):852-65.
57. 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.
58. Treon SP, Hanzis C, Tripsas C, Ioakimidis L, Patterson CJ, Manning RJ, et al. Bendamustine therapy in patients with relapsed or refractory Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2011;11(1):133-5.
59. 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.

60. Berentsen S. Cold agglutinin disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016(1):226-31.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. Castillo JJ, Treon SP. What is new in the treatment of Waldenstrom macroglobulinemia? *Leukemia*. 2019;33(11):2555-62.
72. 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.
73. 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.
74. Castillo JJ, Meid K, Flynn CA, Chen J, Demos MG, Guerrera ML, et al. Ixazomib, dexamethasone, and rituximab in treatment-naïve patients with Waldenström macroglobulinemia: long-term follow-up. *Blood Adv*. 2020;4(16):3952-9.
75. 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.



76. 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.
77. 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.
78. Treon SP, Meid K, Tripsas C, Heffner LT, Eradat H, Badros AZ, et al. Prospective, Multicenter Clinical Trial of Everolimus as Primary Therapy in Waldenstrom Macroglobulinemia (WMCTG 09-214). *Clin Cancer Res.* 2017;23(10):2400-4.
79. Castillo JJ, Gustine JN, Meid K, Dubeau T, Yang G, Xu L, et al. Idelalisib in Waldenström macroglobulinemia: high incidence of hepatotoxicity. *Leuk Lymphoma.* 2017;58(4):1002-4.
80. 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.
81. Castillo JJ, Libby EN, Ansell SM, Palomba ML, Meid K, Flynn CA, et al. Multicenter phase 2 study of daratumumab monotherapy in patients with previously treated Waldenström macroglobulinemia. *Blood Adv.* 2020;4(20):5089-92.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. Wolach O, Shpilberg O, Lahav M. Neutropenia after rituximab treatment: new insights on a late complication. *Curr Opin Hematol.* 2012;19(1):32-8.
90. Wagner SA, Mehta AC, Laber DA. Rituximab-induced interstitial lung disease. *Am J Hematol.* 2007;82(10):916-9.
91. 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.

92. 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.
93. Ahlberg K, Ekman T, Gaston-Johansson F, Mock V. Assessment and management of cancer-related fatigue in adults. *Lancet.* 2003;362(9384):640-50.
94. Oza A, Rajkumar SV. Waldenstrom macroglobulinemia: prognosis and management. *Blood Cancer J.* 2015;5:e394.
95. 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.





## KAPITEL 23

# Förslag på fördjupning

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

## KAPITEL 24

# Vårdprogramgruppen

### 24.1 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.

### 24.2 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 kliniken, Universitetssjukhuset Linköping, RCC Sydöst

Magnus Svensson Överläkare, Medicinkliniken Mälarsjukhuset Eskilstuna, RCC Mellansverige

Tobias Tolf, specialistläkare, PhD, Blod- och tumörsjukdomar, Akademiska sjukhuset, Uppsala, Sjukvårdsregion Mellansverige

Berit Johansson, överläkare, Hematologen, Borås Sjukhus, RCC Väst

Birgitta Sander, professor Överläkare, Patologikliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm, RCC Stockholm-Gotland

Maria Haapalahti, Leg. Sjuksköterska, kontaktsjuksköterska, Hematologisk mottagning, Sunderby sjukhus, Luleå, RCC Norr

Olga Stromberg, Hematolog, överläkare, Södersjukhuset AB, Stockholm, RCC Stockholm Gotland

Susanne Öhrn Patientrepresentant, RCC Stockholm-Gotland

### 24.3 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen

Följande personer har medverkat till tidigare versioner av vårdprogrammet:

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

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



## 24.4 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.

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

- Dietister inom onkologi (DRF)
- Folk tandvården Västra Götaland
- Nationella arbetsgruppen cancerläkemedel (NAC)
- NPO Levnadsvanor Norra sjukvårdsregionförbundet NRF
- Norra sjukvårdsregionen
- Region Halland
- Region Jönköpings län
- Region Skåne
- Region Stockholm
- Region Uppsala
- Region Värmland
- Region Västmanland
- Region Örebro län
- Region Östergötland
- Sjuksköterskor i cancervård
- SKR:s kvinnofridssatsning
- Svensk sjuksköterskeförening
- Svensk förening för psykosocial onkologi och rehabilitering (SWEDPOS)
- Svenska benmärgstransplantationsgruppen (BMT)
- Sveriges arbetsterapeuter
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

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.

## BILAGA 1

# Patientinformation

Se patientinformation på Blodcancerförbundets hemsida:

[Waldenströms makroglobulinemi, Patientinformation.](#)

## BILAGA 2

# 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.

## 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 så 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 bli utsluta 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. Ibland kompletteras utredningen med en röntgen och ett benmärgsprov. Dessa undersökningar görs för att utsluta 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.



Regionala cancercentrum – regionernas nationella samverkan inom cancervården.  
Med patienter och närstående för hela människan, i dagens och framtidens cancervård.  
[www.cancercentrum.se](http://www.cancercentrum.se)