

Myelom

Utredning och behandling

Nationella riktlinjer

fastställda 2010-02-28 av

Diagnosgruppen för plasmacellssjukdomar

Uppdateras senast 2011-02-28

Innehåll

Bakgrund, arbetsmetod	4
1 Myelom	5
1.1 Sjukdomskaraktistik.....	5
1.2 Behandlingshistorik.....	5
1.3 Nya läkemedel.....	6
2 Diagnoskriterier	7
2.1 Symptomatiskt myelom (behandlingskrävande).....	7
2.2 Asymptomatiskt myelom (icke behandlingskrävande).....	8
2.3 MGUS (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance).....	8
2.4 Solitärt skelettplasmocytom.....	8
2.5 Extraskelletalt plasmocytom.....	8
2.6 Plasmacellsleukemi.....	8
3 Utredning	8
3.1 Rekommendationer om utredning vid skälig misstanke på myelom:.....	8
3.2 Rekommendationer om utredning vid konstaterat myelom.....	9
3.3 S- β 2-mikroglobulin.....	9
3.4 Serum- och urinelektrofores.....	9
3.5 Fria lätta kedjor (FLC).....	9
3.6 Benmärgsundersökning.....	9
3.7 Bilddiagnostik.....	9
3.8 Prognostiska indikatorer.....	9
4 Behandlingsindikation och målsättning	10
5 Responsvärdering och uppföljning	11
5.1 Uppföljning under pågående behandling.....	11
5.2 Uppföljning under behandlingsuppehåll.....	11
5.3 Behandlingsstart vid progress.....	11
5.4 Kriterier för respons och progress.....	11
5.5 Terapisvikt.....	11
6 Initial behandling för patienter där högdosbehandling planeras	12
6.1 Behandlingsregimer.....	12
7 Högdosbehandling med autologt stamcellsstöd	12
8 Allogen stamcellstransplantation	13
9 Initial behandling när högdosbehandling inte planeras.	13
9.1 Rekommenderad behandling.....	14
9.2 Behandling av äldre patienter med pancytopeni.....	14
9.3 Behandling av äldre patienter med njursvikt.....	14
10 Behandling vid relaps och refraktär sjukdom	14
10.1 Riktlinjer vid val av behandlingsregim vid första relaps och primärt refraktär sjukdom.....	15
10.2 Behandlingstid vid relapsbehandling.....	15
10.3 Underhållsbehandling.....	15
10.4 Riktlinjer vid 2:a och senare relaps och refraktäritet mot den behandling som valts vid 1:a relaps.....	16
11 Komplikationer	16
11.1 Njursvikt.....	16
11.2 Hyperkalcemi.....	17
11.3 Ryggmärgskompression.....	17
11.4 Skelettkomplikationer som kräver ortopedisk intervention.....	18

11.5	Amyloidos.....	18
12	Understödjande behandling	18
12.1	Palliativ strålbehandling.....	18
12.2	Bisfosfonatbehandling	19
12.3	Infektionsprofylax	20
12.4	Anemi	20
12.5	Venös tromboembolism	21
13	Asymptomatiskt myelom	22
14	Plasmacellsleukemi	22
15	Solitärt plasmocytom	23
15.1	Utredning	23
15.2	Diagnoskriterier	23
15.3	Behandling.....	23
16	MGUS.....	24
16.1	Diagnoskriterier	24
16.2	Utredning av nyupptäckt M-komponent	24
16.3	Rekommendationer	24
16.4	Uppföljning av patienter med MGUS	24
16.5	Riskfaktorer för malign transformation.....	24
16.6	Rekommendationer	25
17	Behandlingsregimer	25
17.1	Steroidbehandling vid myelom	25
17.2	MP	26
17.3	MP-T	26
17.4	Talidomid enbart, vid relapserat eller refraktärt myelom.....	26
17.5	Talidomid-dexametason.....	26
17.6	CTD	26
17.7	Bortezomib enbart.....	26
17.8	Bortezomib-dexametason.....	27
17.9	VCD	27
17.10	PAD	27
17.11	Lenalidomid	27
17.12	Lenalidomid-dexametason	27
17.13	Pulsdos dexametason	27
17.14	Cy-Dex	27
17.15	Cy-Dex-talidomid	27
17.16	VAD	27
17.17	Veckodos cyklofosfamid med varannan dags prednison	28
17.18	Cyklofosfamid, pulsdos i.v.	28
17.19	Melfalan, intermediärdos i.v.	28
17.20	VBAP	28
17.21	BAVC (även kallad VACP).....	28
17.22	CIB	28
17.23	CHOP	28
18	Referenser	28

Bakgrund, arbetsmetod

Under det senaste decenniet har behandlingen vid myelom förändrats starkt. Också nya diagnostiska verktyg har tillkommit. Det vårdprogram som utarbetades i samarbete mellan [den nordiska myelomstudiegruppen, NMSG](#), och dess brittiska motsvarighet, [UK myeloma forum](#), och som publicerades 2005 har redan hunnit bli inaktuellt. Det var därför nödvändigt att ta fram nya riktlinjer och detta arbete initierades våren 2008 av Diagnosgruppen för plasmacellssjukdomar. Denna grupp består av de representanter som respektive region utsett samt andra av myelom intresserade hematologer.

Ett antal arbetsområden identifierades; diagnostik, första linjens behandling för yngre respektive äldre patienter, behandling vid progress, samt komplikationer och specialfall. Medarbetarna formerades i fem arbetsgrupper vilka gick igenom publicerade data och riktlinjer på respektive område. Hela gruppen har sedan haft möten där arbetsgrupperna lagt fram sina förslag och där samtliga har kunnat ge synpunkter på hela materialet.

Under våren 2009 utsågs en mindre skrivgrupp som med stöd av kommentarer från övriga medarbetare tagit fram följande riktlinjer. Avsikten med dessa är att de skall kunna tillämpas direkt i den kliniska vardagen. Därför är bakgrundsavsnitten medvetet relativt kortfattade och referenslistan innehåller främst nyckelreferenserna som i sin tur hänvisar tillbaka till källdata. Vidare har behandlingsinstruktionerna gjorts utförliga och lättillgängliga genom att vara ”klickbara”.

Med anledning av den snabba utvecklingen inom myelomområdet kommer dessa riktlinjer att uppdateras årligen och det är vår förhoppning att de skall utgöra ett bra stöd ute på kliniken och möjliggöra ett optimalt omhändertagande av patienter med myelom.

För Diagnosgruppen för plasmacellssjukdomar

Astrid Gruber Martin Hjorth Ulf-Henrik Mellqvist

Medarbetare

Namn	Sjukhus	E-postadress
Lucia Ahlberg	Linköping	lucia.ahlberg@lio.se
Cecilie Blimark	Göteborg	cecilie.blimark@vgregion.se
Kristina Carlson	Uppsala	kristina.carlson@akademiska.se
Stefan Deneberg	Karolinska Huddinge	stefan.deneberg@karolinska.se
Max Flogegård	Falun	max.flogegard@ltdalarna.se
Karin Forsberg	Umeå	karin.forsberg@vll.se
Astrid Gruber	Karolinska Solna	astrid.gruber@karolinska.se
Michael Hedenus	Sundsvall	michael.hedenus@lvn.se
Martin Hjorth	Lidköping	martin.hjorth@vgregion.se
Cecilia Isaksson	Umeå	cecilia.isaksson@vll.se
Torbjörn Karlsson	St Göran	torbjorn.karlsson@capio.se
Birgitta Lauri	Luleå	birgitta.lauri@nll.se
Stig Lenhoff	Lund	stig.lenhoff@skane.se
Olle Linder	Örebro	olle.linder@orebroll.se
Ulf-Henrik Mellqvist	Borås	ulf-henrik.mellqvist@vgregion.se
Hareth Nahi	Karolinska Huddinge	hareth.nahi@karolinska.se
Maria Strandberg	Sundsvall	maria.strandberg@lvn.se
Olga Stromberg	KS Solna	olga.stromberg@karolinska.se
Ronald Svensson	Norrköping	ronald.svensson@lio.se
Agneta Swedin	Lund	agneta.a.swedin@skane.se
Bernt Thulé	Nyköping	bernt.thule@dll.se
Ingemar Turesson	Malmö	ingemar.turesson@med.lu.se
Ljupco Veskovski	Göteborg	ljupco.veskovski@vgregion.se
Jan Westin	Göteborg	jan.westin@medic.gu.se

1 Myelom

1.1 Sjukdomskaraktistik

Myelom är en tumörsjukdom i benmärgen orsakad av en klonal proliferation av plasmaceller som producerar ett homogent immunglobulin som kan detekteras i serum och/eller urin, s.k. M-komponent. Myelom karaktäriseras av infiltration av plasmaceller i benmärgen ledande till bendestruktion och skelettsmärter som är den viktigaste sjukdomsmanifestationen och vanligaste debutsymptomet. Smärtorna är av belastningskaraktär och patologiska frakturer, särskilt kotkompressioner, är ofta förekommande. Skelettnedbrytningen kan ge hypercalcemi som kan vara livshotande. Andra följder av benmärgsinfiltrationen är suppression av normal hematopoies med framför allt anemi som följd. Toxiska effekter av lätta immunglobulinkedjor kan orsaka njursvikt och suppression av normalt humoralt immunsvaret vid återfallande bakteriella infektioner. En fruktad komplikation är kompression av medulla spinalis av utväxande tumörvävnad med pareser som följd.

Sjukdomen föregås ofta av ett preneoplastiskt stadium med M-komponent utan tecken till myelom, s.k. [MGUS](#) (monoclonal gammopathy of undetermined significance). MGUS är betydligt vanligare än myelom med en prevalens på c:a 3 % hos individer över 50 år. Det finns för närvarande inga kända metoder som kan hindra eller fördröja övergång av MGUS till myelom.

Myelom är efter lymfom den vanligaste hematologiska tumörsjukdomen med en incidens i Sverige på c:a 6/100000 invånare och år. Den utgör c:a 1 % av alla tumörer och 15 % av hematologiska tumörer. Sjukdomen är ovanlig före 40-årsåldern och incidensen ökar snabbt med stigande ålder med en medianålder vid diagnos på omkring 72 år. Incidensen har under de senaste decennierna ökat i absoluta tal p.g.a. ökande medelålder hos befolkningen medan den åldersjusterade incidensen varit oförändrad.

Orsakerna till myelom är till största delen okända. Ökad förekomst av myelom och MGUS hos förstagsradsläktingar till patienter med myelom och rapporter om familjer med multipla fall av myelom talar för att genetiska faktorer kan ha betydelse men ärftligheten är inte uttalad. Kronisk immunstimulering och tidigare autoimmun sjukdom har förknippats med utveckling av myelom men associationerna är svaga. Samma gäller epidemiologiska undersökningar om samband med yrke och andra miljöfaktorer som givit varierande och ej reproducerbara resultat. Den största riskfaktorn för utveckling av myelom är förekomst av MGUS som medför en risk på c:a 1% per år för utveckling av myelom eller annan lymfoproliferativ sjukdom.

Myelom måste med nu tillgänglig behandling betraktas som en icke botbar sjukdom. Modern myelombehandling åstadkommer dock hos majoriteten av patienterna remissioner med förbättrad livskvalitet och förlängning av överlevnaden. Den senaste 10-årsperioden har introduktion av nya behandlingsregimer avsevärt förbättrat prognosen.

1.2 Behandlingshistorik

I slutet av 1950-talet beskrevs för första gången gynnsam behandlingseffekt mot myelom av alkylerande medel, fr.a. melfalan och cyklofosfamid. Intermittent behandling med melfalan och prednison, s.k. [MP-kurer](#), lanserades av Alexanian 1969 och etablerades snabbt som standardbehandling. Under 70- och 80-talen gjordes en lång rad studier där man försökte förbättra resultaten genom mer intensiv cytostatikabehandling och kombinationer av flera olika cytostatika. Initiala rapporter om gynnsam effekt kunde dock inte bekräftas i större populationsbaserade studier och i en metaanalys publicerad 1998 fann man att kombinerad cytostatikabehandling inte gav förlängd överlevnad jämfört med MP trots en något högre responsfrekvens. Utvecklingen inom cytostatikaområdet och understödande behandling från 1970 fram till mitten av 1990-talet har alltså inte resulterat i signifikant förbättrad överlevnad vid myelom.

Tidigt på åttiotalet visade en liten studie att melfalan givet i hög dos intravenöst gav mycket god respons, men till priset av hög toxicitet. I en uppföljande studie visades att den hematologiska toxiciteten kunde reduceras påtagligt genom att följa upp behandlingen med infusion av autologa stamceller. [Högdos melfalan med autologt stamcellsstöd](#) är nu sedan slutet av 1990-talet etablerad behandling för yngre patienter med myelom.

Randomiserade studier har visat att denna behandlingsstrategi ger förlängd överlevnad för patienter upp till 65 års

ålder. Nordiska populationsbaserade studier har bekräftat dessa resultat för patienter upp till 60 respektive 65 år. Dock förefaller nyttan av behandlingen vara mindre för åldersgruppen 60-65 år.

Högdosbehandling med stamcellsstöd kan betraktas som det första egentliga genombrottet för behandling av myelom sedan 1960-talet. Ett andra genombrott är utvecklingen av nya läkemedel. De senaste 10 åren har inte mindre än 3 effektiva myelomläkemedel, [talidomid](#), [bortezomib](#) och [lenalidomid](#), introducerats. Fler nya läkemedel är föremål för klinisk prövning och på väg in i terapiarsenalen. Bakom detta ligger forskning inom cellbiologi och molekylärgenetik med nya rön vad gäller den intracellulära proteinomsättningen, interaktion och signalsubstanser mellan olika cellinjer, ”miljön” i benmärgen m.m. Dessa nya läkemedel har helt andra verkningsmekanismer än traditionella cytostatika och det är inom detta område som vi också kan förvänta oss en fortsatt utveckling. Etablerade behandlingsstrategier är under omprövning och preliminära data talar för förlängd överlevnad i stora patientgrupper när nya läkemedel används i klinisk rutin.

1.3 Nya läkemedel

1.3.1 Talidomid

Talidomids effekt som singelbehandling på myelom resistent mot cytostatika beskrevs första gången 1999. Svansfrekvens (komplett + partiell respons) vid singelbehandling är ca 30 % vilket ökar till ca 50 % då talidomid kombineras med steroider. Tillägg av cyklofosamid ökar ytterligare svansfrekvensen. Svansfrekvensen då talidomid + steroider ges som primärbehandling är ca 60-75 %.

[Talidomid](#) ges på kvällen oftast som kontinuerlig medicinering. Optimal dosering är ännu okänd. Initialt gavs doser upp till 800 mg dagligen. Idag finns dock studier där man använt 100 mg dagligen med god effekt och dosen 200 mg överskrids sällan. Effekt av talidomid ses inom 6-8 veckor efter behandlingsstart.

Verkningsmekanismen för den antitumorala effekten är ofullständigt känd men tillskrivs huvudsakligen talidomids immunmodulerande effekt. *In vitro* och *in vivo* data talar för att den immunmodulerande effekten kan relateras till hämning av bl.a. tumörnekrosfaktor-alfa (TNF- α).

Talidomid metaboliseras och behöver inte reduceras vid njursvikt. Talidomid tolereras av flertalet patienter, ett fåtal måste dock avbryta behandlingen på grund av biverkningar trots låga doser. De vanligaste biverkningarna är trötthet, förstoppning och neuropati.

Incidensen av venösa trombosor är inte ökad vid singelbehandling med talidomid, dock ökar frekvensen om högdos steroider eller cytostatika adderas till behandlingen. Trombosfrekvensen förefaller vara högre om talidomid ges som primär terapi än senare i sjukdomsförloppet (15-25 % vs 5-10 %). De flesta trombosor inträffar under de första 1-2 månaderna av behandlingen. För [rekommendationer om trombosprofylax](#) hänvisas till särskilt avsnitt.

Risken för neuropati är dosberoende. Frekvensen har minskat sedan dos och duration av talidomidbehandlingen minskat. Vanligaste symptomen är stickningar, domningar och känslolöshet i fötterna. Även hörselnedsättning finns beskrivet. Neuropatin kan vara irreversibel och vid symptom behöver oftast terapin avbrytas. Eventuellt kan behandlingen fortsätta med lägre dos efter regress av symptom.

Talidomid är teratogent. Därför finns ett graviditetspreventionsprogram med muntlig och skriftlig information till patienterna som ska följas.

1.3.2 Lenalidomid

Lenalidomid är en talidomidanalog som är en mer potent immunmodulerare *in vitro*. Lenalidomid saknar talidomids neurologiska biverkningar.

Då patienter med reciderande eller refraktärt myelom behandlats med lenalidomid som singelbehandling har man sett en svansfrekvens på ca 25 %. Svansfrekvensen ökar signifikant då högdos dexametason läggs till behandlingen med svansfrekvens på ca 60 %. Även patienter som tidigare behandlats och är refraktära mot talidomid kan svara på lenalidomidbehandling men svansfrekvensen är lägre än för de som inte exponerats för

talidomid. Svartsfrekvens då patienter med obehandlat myelom behandlas med lenalidomid + högdos steroider är 75-80 %.

[Lenalidomid](#) doseras 25 mg p.o. dagligen i 21 dagar var 28:e dag. Svar på behandlingen ses hos de flesta inom 2 cykler.

Lenalidomid utsöndras delvis via njurarna och dosen reduceras vid nedsatt njurfunktion. De vanligaste biverkningarna är hematologiska, neutropeni och trombocytopeni. Vanliga biverkningar är även hudutslag och trötthet. Ökad risk för venösa tromboser föreligger då lenalidomid kombineras med högdos steroider eller cytostatika och [trombosprofylax](#) bör ges. På grund av den strukturella likheten med talidomid bedöms risk för fosterskador föreligga och liksom för talidomid finns ett graviditetspreventionsprogram.

1.3.3 Bortezomib

Bortezomib är en selektiv proteasominhibitor och hämmar moduleringen av proteiner nödvändiga för kontroll av cellcykeln och därmed hämmas mekanismer nödvändiga för cellens överlevnad.

Svartsfrekvensen då bortezomib ges som singelbehandling till patienter med tidigare behandlad sjukdom är ca 40 %. Responsfrekvensen då bortezomib kombineras med dexametason till patienter med tidigare obehandlat myelom är ca 80 %.

[Bortezomib](#) doseras 1,3mg/m² två gånger i veckan under två veckor var 3:e vecka. Dosintervallet får inte underskrida 72 timmar. Bortezomib metaboliseras till inaktiva metaboliter och behöver inte reduceras vid nedsatt njurfunktion. Snabba svar kan ses på behandling med bortezomib. Hos flertalet patienter ses ett svar på behandlingen inom två behandlingscykler.

Vanligaste biverkningar är trombocytopeni, neutropeni, neuropati, gastrointestinala biverkningar (diarré, förstoppning) och trötthet. Trombocytopeni ses hos flertalet patienter och orsakas av att bortezomib hämmar s.k. budding hos megakaryocyterna. Biverkan är reversibel och trombocytvärdena brukar normaliseras under viloveckan under behandlingen.

Neuropatin kan komma tidigt under behandlingen. Den är oftast sensorisk med stickningar och domningar framför allt i fötterna men kan också vara kombinerad med smärtor. Motorisk neuropati med pareser förekommer. Autonom neuropati med blodtrycksfall är inte helt ovanlig. Neuropatin är ofta men inte alltid reversibel. Vid lindriga symptom kan dosintervallet förlängas (administration en gång per vecka) alternativt dosen reduceras. Vid allvarliga symptom ska behandlingen utsättas.

En ökad frekvens av herpes zoster ses under behandling med bortezomib varför [profylax med aciklovir](#) eller valaciclovir rekommenderas under behandlingstiden.

2 Diagnoskriterier

2.1 Symptomatiskt myelom (behandlingskrävande)

1. Klonala plasmaceller i benmärgsprov eller biopsi från annan lokal (plasmocytom)
2. M-komponent i serum och eller urin
3. Tecken på **ROTI (Related Organ or Tissue Impairment)***
 - [Hyperkalcemi](#)*
 - [Njurfunktionsnedsättning](#)*
 - [Anemi](#)*
 - [Skelettförändringar](#) (osteolytiska foci eller osteopeni med kompressionsfrakturer)
 - Övrigt: Hyperviskositetssyndrom, [amyloidos](#), frekventa bakteriella infektioner (>2 per år)

För diagnos krävs 1 + 2 + 3 (minst en av punkterna under 3, sekundärt till plasmacellssjukdomen)
Om M-komp i serum och/eller urin saknas, kan abnorm kvot av fria lätta kedjor (FLC) räcka för kriterium 2.
Vid icke sekretoriskt myelom krävs ≥10% plasmaceller i benmärg + ROTI.

*) Förekomst av **ROTI** är avgörande för om myelomsjukdomen skall uppfattas som behandlingskrävande eller inte. I de riktlinjer som utformats av International Myeloma Working Group har man angivit gränsvärde för hyperkalcemi vid serumkalسيوم 2,75 mmol/l, njurfunktionsnedsättning vid kreatinin 173 µmol/l och anemi vid Hb 100 g/l. Dessa gränser skall dock inte uppfattas som absoluta. Avgörande är att organpåverkan bedöms vara sekundär till myelom och samtidigt så uttalad att behandling är motiverad.

2.2 Asymtomatiskt myelom (icke behandlingskrävande)

1. M-komponent i serum ≥ 30 g/l och/eller
2. Klonala plasmaceller ≥ 10 % i benmärgsprov
3. Ingen myelomrelaterad organpåverkan

2.3 MGUS (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance)

1. M-komponent i serum < 30 g/l
2. Klonal plasmaceller < 10 % i benmärgsprov
3. Ingen myelomrelaterad organpåverkan

2.4 Solitärt skelettplasmocytom

1. Ingen M-komponent i serum och/eller urin (En liten M-komp (< 30 g/l) kan ibland förekomma)
2. En enstaka skelettdestruktion orsakad av monoklonala plasmaceller
3. Benmärgsbild ej förenligt med myelom
4. Normal skelettröntgen för övrigt
5. Ingen myelomrelaterad organpåverkan (utöver den solitära skelettdestruktionen)

2.5 Extraskelettalt plasmocytom

1. Ingen M-komponent i serum och/eller urin (En liten M-komp (< 30 g/l) kan förekomma)
2. Extraskelettal tumör av monoklonala plasmaceller
3. Normal benmärg
4. Normal skelettröntgen
5. Ingen myelomrelaterad organpåverkan

2.6 Plasmacellsleukemi

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

3 Utredning

Utredningen vid misstanke på myelom planeras individuellt och är beroende av den kliniska bilden, vilka symptom eller laboratoriefynd som givit upphov till misstanken, patientens ålder och allmäntillstånd m.fl. faktorer.

Allmänna synpunkter och **rekommendationer om utredning vid fynd av M-komponent** finns i [avsnittet om MGUS](#).

3.1 **Rekommendationer om utredning vid skälig misstanke på myelom:**

- Blodstatus, B-celler (differentialräkning)
- Elektrolytstatus inklusive P-albumin, P-Calcium (eller joniserat Ca) och P-kreatinin
- [S-elektrofores](#)
- [Urinelektrofores](#) (stickprov) eller [S-FLC](#)
- [Benmärgsprov](#)
- [Skelettröntgen](#)

3.2 Rekommendationer om utredning vid konstaterat myelom

När myelom konstaterats och aktiv behandling planeras bör en mer omfattande utredning genomföras:

- Blodstatus, B-celler (differentialräkning)
- Elektrolytstatus inklusive P-albumin, P-Calcium (eller joniserat Ca), P-kreatinin och P-urat
- Leverstatus, LD, CRP
- [S- \$\beta\$ 2-mikroglobulin](#)
- [S-elektrofores](#)
- [Urinelektrofores på dygnsmängd urin](#)
- [S-FLC, obligatoriskt vid icke sekretoriskt och oligosekretoriskt myelom](#)
- [Benmärgsprov](#)
- [Skelettröntgen](#)
- [Cytogenetik /FISH](#)
- Benmärgsprov och perifert blod till **biobank**

3.3 S- β 2-mikroglobulin

S- β 2-mikroglobulin är den starkaste enskilda prognostiska markören vid nydiagnostiserat myelom och nödvändig för [stadieindelning enligt ISS](#).

3.4 Serum- och urinelektrofores

Serumelektrofores skall omfatta agarosgelelektrofores för detektion av M-komponent, lämplig metod för kvantitering av M-komponent samt immunfixation för fastställande av M-komponent klass och typ av lätt kedja. Urinelektrofores skall omfatta metod för kvantitering samt immunfixation för klassning av lätt och i förekommande fall även tung kedja. Vid säkerställd myelomdiagnos rekommenderas analys av dygnsmängd urin för utgångsvärde inför utvärdering av planerad behandling.

3.5 Fria lätta kedjor (FLC)

Kvoten av fria lätta kedjor i serum eller plasma (FLC) är alltid patologisk hos patienter med Bence Jones proteinuri. Provet kan därför användas som alternativ till urinelektrofores vid screening på misstanke om myelom. Metoden är dock ännu inte allmänt tillgänglig och därutöver behäftad med en del metodologiska problem.

FLC har sitt största värde vid icke sekretoriskt och oligosekretoriskt myelom där det kan användas för utvärdering av given behandling. (Med oligosekretoriskt myelom avses fall där M-komponenten är så liten, t.ex. M-komponent i serum <10 g/l, att den inte kan användas för utvärdering.) Vid Bence Jones myelom är proteinanalys på dygnsmängd urin överlägset för uppföljning och kan inte ersättas av FLC.

3.6 Benmärgsundersökning

Benmärgsprov kan tas genom aspiration för utstryk och/eller biopsi med imprint. Snittpreparat på aspirerad benmärg ("märgkula") används någon gång som alternativ till biopsi. Om aspiration används som förstahandsmetod bör man komplettera med biopsi vid otillräckligt utbyte. Om båda undersökningarna utförts och andelen plasmaceller är olika är det den högre andelen som gäller för diagnoskriteriet och INCA-registret. Vid låg andel plasmaceller kan kompletterande immunfärgning av biopsi eller flödescytometri av aspirat vara av värde för påvisande av monoklonalitet. I de fall diagnosen grundas på benmärgsutstryk behöver oftast inte klonalitet fastställas med immunologisk metodik utan det räcker med hög andel plasmaceller, t.ex. >10 %, eller omogen cytologisk bild som styrker malignitetsmisstanken. Vid säkerställt eller stark misstanke på myelom bör punktionstillfället utnyttjas för provtagning till biobank.

3.7 Bilddiagnostik

Vanlig slätröntgen har sedan lång tid varit standard vid myelomutredning. Minimiutredning vid säkerställt myelom omfattar skullsida, hals-, bröst- och ländrygg i 2 projektioner samt anteroposterior bild av bäcken, thoraxskelett, överarmar och lårben.

CT har högre sensitivitet för skelettdestruktioner än slätröntgen och kan även visualisera extraskeletta plasmocytomväxt. Förutsatt att låg stråldos används kan CT med fördel ersätta slätröntgen av kotpelare, bäcken

och thoraxskelett i den initiala utredningen. CT bör också utföras vid misstanke på symptomgivande skelettleSION och negativ slätröntgen och vid misstanke på extraskelettalt plasmocytom.

MR kan påvisa myelominfiltration i benmärg men har lägre sensitivitet än CT för påvisande av skelettdestruktioner. MR är förstahandsundersökning vid misstanke på ryggmärgskompression och kan även användas vid initial utredning av isolerat skelettplasmocytom. MR rekommenderas inte som standard i den initiala utredningen eftersom fynd av patologiska förändringar i benmärgen är svårvärderade med avseende på behandlingsindikation.

Skelettskintigrafi har låg sensitivitet för osteolytiska skelettförändringar och har ingen plats i myelomdiagnostiken. PET-CT är inte tillräckligt utvärderad.

3.8 Prognostiska indikatorer

3.8.1 Stadieindelning

Ett flertal kliniska variabler har i olika studier visats ge av varandra oberoende prognostisk information vid myelom. Kombinationer av sådana faktorer har använts för olika typer av stadieindelning. Stadieindelning ger prognostisk information som kan vara av värde vid information till patient men kan ännu inte användas som stöd för differentierad behandlingsstrategi. Den tidigare allmänt använda stadieindelningen enligt Durie och Salmon är inte längre aktuell p.g.a. otillräcklig diskriminerande förmåga för differentierad prognos och stöd för terapibeslut. En stor internationell studie har visat att den bästa prognostiska informationen, byggd på allmänt tillgängliga variabler, fås av en kombination av P-albumin och β 2-mikroglobulin. Dessa variabler ligger till grund för stadieindelning enligt [ISS \(International Staging System\)](#):

Stadium	Kriterier
I	S- β 2-mikroglobulin <3,5 mg/l och S-albumin \geq 35 g/l
II	Varken I eller III
III	S- β 2-mikroglobulin \geq 5,5 mg/l

3.8.2 Cytogenetik

Cytogenetisk undersökning av benmärg kan ge ytterligare prognostisk information. En rad cytogenetiska förändringar har visats korrelera till bättre eller sämre prognos än standardrisken vid nydiagnostiserad sjukdom. Kombinationen cytogenetik och β 2-mikroglobulin anses ge bättre prognostisk information än enbart ISS. Omfattningen av den cytogenetiska analysen beror på hur detaljerad information man vill ha. FISH för **t(4;14)**, **t(14;16)** och **del 17 p** rekommenderas av International Myeloma Working Group som en lägsta standard och möjlig att använda i klinisk rutin. Dessa tre förändringar förekommer tillsammans i omkring 25 % vid nydiagnostiserat myelom och har negativ prognostisk betydelse vid traditionell behandling inklusive högdos melfalan. Analysen bör utföras på CD138 selekterade benmärgsceller. En mer omfattande cytogenetisk analys med traditionell karyotypering och/eller utvidgad FISH-panel kan med nuvarande kunskap inte rekommenderas för klinisk rutin.

4 Behandlingsindikation och målsättning

Behandlingsindikation föreligger om patienten uppvisar tecken på symptomgivande sjukdom, d.v.s. om patienten uppfyller diagnoskriterierna för [symptomatiskt myelom](#). Om signifikant anemi, hyperkalcemi eller njurpåverkan föreligger inleds behandling om patologin bedöms vara myelomorsakad. Skelettförändringar påvisade med vanlig slätröntgen utgör behandlingsindikation även om patienten är symptomfri. Vad gäller begränsade och icke symptomgivande skelettförändringar som endast påvisats med CT får bedömning göras individuellt. Förändringar som endast påvisats med MR utgör i sig inte behandlingsindikation.

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

5 Responsvärdering och uppföljning

5.1 Uppföljning under pågående behandling

Kontroll för reponsutvärdering bör göras efter varje kur eller behandlingscykel, d.v.s. initialt var 3:e till 6:e vecka beroende på behandlingsregim. Kontrollen bör omfatta klinisk bedömning av sjukdomsrelaterade symptom och biverkningar samt relevanta laboratoriedata, vanligen blodstatus, kalcium, kreatinin och kvantitering av M-komponent. S-elfores tas vid varje kontroll, U-elfores på dygnsmängd urin hos patienter med signifikant Bence Jones proteinuri. [FLC](#) följs på patienter med icke sekretoriskt eller oligosekretoriskt myelom och kan även ge tilläggsinformation hos patienter med light chain myelom och njursvikt. Benmärgsprov kan vid icke sekretoriskt myelom utan patologisk FLC-kvot utgöra enda tillgängliga parametern för reponsutvärdering. Hos övriga patienter behöver benmärgsprov inte utföras annat än för säkerställande av komplett respons, vilket oftast endast är motiverat i klinisk prövning.

5.2 Uppföljning under behandlingsuppehåll

Under behandlingsuppehåll bör patienten initialt kontrolleras med 2-3 månaders intervall, ev. oftare. Vid stabil god respons kan intervallet efter hand ökas till 4-6 månader. Omfattningen av kontrollen skall vara densamma som under pågående behandling d.v.s. klinisk bedömning kompletterad med relevanta laboratoriedata inklusive kvantitering av M-komponent. Benmärgsprov och skelettröntgen behöver inte utföras rutinmässigt utan endast vid klinisk indikation. Patienten bör vara välinformerad om vilka symptom som kan ge misstanke på sjukdomsprogress och uppmanad att söka om sådana symptom uppstår.

5.3 Behandlingsstart vid progress

Tidpunkten för start av [relapsbehandling](#) efter behandlingsuppehåll bestäms oftast av nytillkomna symptom till följd av myelomprogress. Enbart laboratoriemässiga tecken på progress, t.ex. stigande M-komponent, är vanligtvis inte tillräcklig indikation för behandlingsstart. I vissa situationer kan det dock vara motiverat att vid tydlig laboratoriemässig sjukdomsprogress starta behandling innan patienten utvecklat nya symptom

5.4 Kriterier för respons och progress

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

- **CR** = Komplet respons: Ingen påvisbar M-komp + negativ immunfixation i serum och urin och <5% plasmaceller i benmärg
- **VGPR** = Mycket god partiell respons: Minskning av S-M-komp med $\geq 90\%$ och U-M-komp till <100 mg/24 tim + regress av [ROTI](#)
- **PR** = Partiell respons: Minskning av S-M-komp med $\geq 50\%$ och U-M-komp med $\geq 90\%$ eller till <200 mg/24 tim + regress av [ROTI](#). Om FLC används för evaluering krävs $\geq 50\%$ minskning av skillnaden mellan involverad och icke involverad FLC
- **PD** = Progressiv sjukdom: Endera av följande:
 - i. $\geq 25\%$ ökning av M-komp i serum (dock minst 5 g/l absolut ökning) och/eller urin (dock minst 200 mg/24 h absolut ökning), alternativt involverad [FLC](#) (dock minst 100 mg/l absolut ökning; gäller endast patienter utan mätbar M-komp i serum eller urin)
 - ii. ökning av andelen plasmaceller i benmärg med $\geq 25\%$ (dock minst 10 % absolut ökning)
 - iii. tillkomst av nya eller säkerställd tillväxt av kända bendestruktioner eller mjukdelsplasmocytom
 - iv. nytillkommen [hyperkalcemi](#)
- **Platåfas** = stabil M-komponent under 3 på varandra följande mätningar med minst en månads mellanrum.

5.5 Behandling när respons (minst [PR](#)) ej uppnås

Vid [PD](#) är som regel byte av behandlingsregim motiverad. Byte av behandlingsregim skall också övervägas hos patient som inte uppnår PR och har kvarstående symptomgivande sjukdom ([ROTI](#)). Vid icke uppnådd PR men god regress av ROTI är fortsatt behandling motiverad.

6 Initial behandling för patienter där högdosbehandling planeras

Den tidigare vanligaste initialbehandlingen för patienter, för vilka högdosbehandling planerades, var [VAD](#). En nordisk randomiserad studie kunde visa att kombinationen [cyklofosfamid + högdos steroid \(Cy-Dex\)](#) gav likartade behandlingsresultat med en lägre toxicitet varför VAD inte kan rekommenderas som initialbehandling. De senaste åren har randomiserade studier visat bättre respons och förlängd progressionsfri överlevnad med cirka 10 månader då kombinationer med [bortezomib](#) eller [talidomid](#) använts i den initiala behandlingen inför högdosbehandling. Ytterligare förbättringar vad gäller respons har visats då bortezomib och thalidomid kombinerats. Subgruppsanalyser antyder att bortezomibinnehållande regimer kan vara av värde för patienter med cytogenetiska högriskmarkörer såsom t4:14, del 13 samt del 17. Thalidomid verkar ha en sämre effekt för dessa patienter. Ett fåtal studier har prövat kombinationer av 4 läkemedel men dessa har inte visat någon säker förbättring avseende respons.

Det är oklart vilken effekt tidigt tillägg av talidomid och/eller bortezomib och har på senare behandling vid progression. Mindre okontrollerade studier talar för att initialbehandling med bortezomib kan ha fördelar hos patienter med njursvikt. Några jämförande studier finns dock inte och föreliggande dokumentation är inte tillräcklig för någon rekommendation.

6.1 Behandlingsregimer

I första hand rekommenderas deltagande i pågående studier. I andra hand rekommenderas behandling med Cy-Dex kombinerat med thalidomid eller bortezomib:

Cyklofosfamid-talidomid-dexametason ([CTD p.o.](#) eller i.v. [Cy-Dex + talidomid](#))

Bortezomib-cyklofosfamid-dexametason ([VCD](#))

Målsättningen är att få ett bra svar före stamcellsskörd och högdosbehandling (bra PR eller VGPR) dock inte till priset av en mycket utdragen behandling. Normalt ges 2-3 kurer.

7 Högdosbehandling med autologt stamcellsstöd

Vissa små variationer förekommer i Sverige vad gäller mobiliseringsbehandling, främst G-CSF-tillförsel, målmängd stamceller samt vilken mängd stamceller som bör återföras vid högdosbehandling. Konsensus råder dock kring att man skall sträva efter att samla tillräckligt med celler för att kunna ge två högdosbehandlingar och att minsta mängd stamceller att återföra är $2,0 \times 10^6$ CD34+ celler/kg kroppsvikt.

I dagsläget finns inte stöd för att rekommendera dubbel högdosbehandling som första linjens behandling. Visst stöd finns för att patienter som inte uppnått minst [VGPR](#) kan ha nytta av att upprepa behandlingen. Vidare kan ny högdosbehandling vara ett alternativ vid sjukdomsprogress.

För närvarande finns det inte tillräckligt med data för att man skall kunna rekommendera någon generell konsoliderings- eller underhållsbehandling. Det finns enstaka studier som tyder på gynnsam effekt av underhållsbehandling med talidomid.

Mobiliseringsbehandling

Cyklofosamid 2 g/m² i.v. följt av G-CSF enligt regionala anvisningar. Till patienter med GFR <30 ml/min kan behandling med enbart G-CSF ges

Målsättning för skörd

Celler tillräckligt för minst 2 högdosbehandlingar (minimum 4,0 x 10⁶ CD34+ celler/kg kroppsvikt) bör insamlas.

Högdosbehandling

Melfalan 200 mg/m² i.v. följt av stamcellsinfusion enligt regionala anvisningar. Dosen bör reduceras till 140 mg/m² för patienter med GFR <30 ml/min. Mängden stamceller som återförs skall vara minst 2 x 10⁶ CD34⁺ celler/kg kroppsvikt. Ny högdosbehandling kan erbjudas patienter som inte uppnått minst VGPR.

Konsoliderings- och underhållsbehandling

Flera studier visar att underhållsbehandling med thalidomid ger förlängd progressionsfri överlevnad och någon studie visar också förbättrad totalöverlevnad. Mycket forskning pågår inom området och deltagande i kliniska studier rekommenderas varmt.

8 Allogen stamcellstransplantation

Allogen stamcellstransplantation ses som den enda behandlingen med kurativ potential vid myelom. Trots introduktionen av reducerad konditionering är dock den transplantationsrelaterade mortaliteten inte försumbar. Morbiditeten, i form av GVHD, är också betydande. Studier som har jämfört autolog + allogen med reducerad konditionering mot endast autolog transplantation har visat varierande resultat. Det finns idag inte underlag att rekommendera allogen stamcellstransplantation som standardbehandling till någon subgrupp av myelompatienter, men behandlingen kan efter individuellt övervägande erbjudas starkt motiverade och väl informerade yngre myelompatienter där välmatchad donator identifierats (HLA-identiskt syskon eller minimum HLA A + B + C + DRB1 allel matchad registergivare). Idealt bör behandlingen ges inom ramen för kontrollerade studier.

9 Initial behandling när högdosbehandling inte planeras.

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

[Melfalan + Prednison \(MP\)](#) har varit standard som primärbehandling för dessa patienter under många år. Mera komplexa kombinationer av flera alkylterande agens har medfört ökad toxicitet men inte förbättrat överlevnaden. Under det sista decenniet har läkemedel med delvis nya verkningsmekanismer (thalidomid, bortezomib, lenalidomid) introducerats och prövats i randomiserade studier som tillägg till MP vid primärbehandling av denna patientgrupp.

[MP med tillägg av thalidomid \(MP-T\)](#) har jämförts med MP i 5 randomiserade studier. Samtliga studier har visat signifikant bättre respons och längre tid till progression i MPT-gruppen. Två av studierna har också visat signifikant förbättring av total överlevnad

MP med tillägg av bortezomib har jämförts med MP i en randomiserad studie som visade signifikant förbättring i responsfrekvens, progressionsfri överlevnad och total överlevnad. Data från fas 1 och fas 2-studier talar för att även tillägg av lenalidomid till MP förbättrar respons och progressionsfri överlevnad jämfört med behandling med enbart MP.

Det finns inga randomiserade studier som jämför MP-T, MP-V och MP-L avseende effekt eller toxicitet. Biverkningsprofilen skiljer sig dock i en del avseenden tydligt mellan [thalidomid](#), [bortezomib](#) och [lenalidomid](#). I valet mellan MP och ovan nämnda kombinationer måste också den bättre effekten av kombinationsbehandlingen vägas mot ökade biverkningar.

Mot bakgrund av ovanstående rekommenderas tills vidare MP-T som primärbehandling av äldre patienter. Större klinisk erfarenhet finns av denna kombination än MP + lenalidomid eller bortezomib. Behandlingen är enklare än MP + bortezomib.

MP-T ger fler biverkningar än MP framförallt hos gamla patienter (trötthet, obstipation, perifer neuropati, [venös tromboembolism](#)). I den Nordiska studien såg man dessutom en ökad tidig mortalitet hos gamla patienter som fick talidomid. Samma fynd har man i en tysk studie där MP jämfördes med talidomid + dexametason. Därför bör behandlingen användas efter individuell bedömning. Om man bedömer talidomid som kontraindicerat (t ex mycket gammal patient, multipla komplicerande sjukdomar, pre-existerande neuropati av klinisk betydelse mm) rekommenderas att använda enbart MP. Vid besvärande biverkningar måste talidomiddosen reduceras och vid neuropati av grad 3 som regel alltid behandlingen avbrytas. Talidomid är teratogent och ett för ändamålet särskilt utarbetat graviditetspreventionsprogram måste följas. Talidomid hydrolyseras till inaktiva metaboliter. Farmakokinetiken är oberoende av njurfunktionen varför medlet kan ges i full dos till patienter med njursvikt.

9.1 Rekommenderad behandling

[Melfalan-prednison-talidomid \(MP-T\)](#). MP-kurerna upprepas var 4-6:e vecka. Hos mycket gamla patienter kan antalet dagar i kuren behöva reduceras på grund av toxicitet. Respons på behandlingen förväntas inom 2 behandlingscykler. Om bristande effekt övergång till sviktbehandling. Vid respons ges MP-behandlingen till platåfas, som regel minst 4-6 cykler.

Det är okänt vad som är optimal duration av behandlingen med talidomid, d.v.s. om den ska avslutas då man uppnått platåfas eller om behandlingen ska pågå ytterligare en tid. Långvarig behandling ökar dock risken för biverkningar (fr. a. neuropati) och bidrar möjligtvis till resistensutveckling. Talidomid har givits i olika doser och tider i rapporterade studier. I den franska studien där man påvisade en överlevnads fördel med MP-T jämfört med MP gavs ingen underhållsbehandling. Förslagsvis fortsättes behandlingen en tid efter uppnådd platåfas dock inte längre än ett år.

Den optimala dosen av talidomid är okänd. I 2 studier där man visat bättre effekt med MP-T jämfört med MP var dosen endast 100 mg. Vid bristande tolerans sänks dosen till 50 mg.

9.2 Behandling av äldre patienter med pancytopeni

Har patienten en pancytopeni initialt kan melfalan vara svår doserat. Man kan då överväga primärbehandling med [CTD](#). Alternativa behandlingsregimer är enbart talidomid + steroider eller bortezomib + steroider.

9.3 Behandling av äldre patienter med njursvikt

Vid starkt nedsatt njurfunktion och behandling med MP eller MP-T bör melfalandomiosen reduceras med 25 %. Talidomiddosen behöver inte reduceras. Vid njursvikt kan också behandling med bortezomibinneållande behandlingsregim övervägas. Dosen av bortezomib behöver inte reduceras vid nedsatt njurfunktion. Tillägg av bortezomib till MP har visats ge ökad responsfrekvens jämfört med MP på samma sätt som hos patienter med normal njurfunktion. Jämförande studier saknas vad gäller andra bortezomibinneållande behandlingsregimer liksom mellan MP-bortezomib och andra cytostatikakombinationer. Ytterligare ett behandlingsalternativ är CTD, där dock cyklofosfamidiosen kan behöva reduceras hos patienter med grav njursvikt, eftersom metaboliter med cytotoxisk effekt utsöndras via njurarna. För övriga synpunkter på handläggning vid njursvikt hänvisas till särskilt avsnitt.

10 Behandling vid relaps och refraktär sjukdom

Med *relaps* avses i detta sammanhang progress till symptomatisk sjukdom från tidigare uppnådd respons med god sjukdomskontroll.

Med *refraktär sjukdom* avses progress under pågående behandling eller avsaknad av behandlingssvar hos patient med symptomgivande sjukdom.

Valet av behandlingsregim vid 1:a relaps är beroende av flera faktorer:

- Tiden i första platåfas. Detta är den starkaste kliniska markören för sjukdomens aggressivitet
- Symptomatologin vid diagnos
- Symptomatologin vid progression
- Tidigare given behandling och toxiciteten av denna
- Patientfaktorer som ålder, performance status, komorbiditet, benmärgsfunktion, njurfunktion, etc.

Ju längre tiden i första platåfas har varit, ju rimligare är det att upprepa den initiala melfalanbaserade behandlingen. För patienter som genomgått högdosbehandling är en rimlig tidsgräns minst 1 år, för patienter som fått peroral melfalanbaserad regim minst 6 månader efter avslutad behandling. Vid kortare tid i platåfas är det rimligt att prova en annan behandlingsregim än den som gavs initialt.

10.1 Riktlinjer vid val av behandlingsregim vid första relaps och primärt refraktär sjukdom

Relaps med få symptom och minst 1 års tid i respons efter högdos melfalan

- Upprepning av högdos melfalan med stamcellstöd kan övervägas
- Annan melfalanbaserad regim kan väljas

Relaps med få symptom och minst 6 månaders tid i respons efter peroral melfalanbaserad regim

- Initial behandling kan återinsättas
- Om MP använts initialt kan MP-T väljas

Relaps med allvarliga symptom och behov av snabb symptomkontroll, efter lång tid i respons

- Dexametasonbaserad regim, t.ex. [pulsdos dexametason](#) enbart eller i kombination med cyklofosamid ([Cy-Dex](#)) eller [bortezomib](#), 1-2 kurer initialt
- därefter terapival enligt ovan

Primärt refraktär sjukdom eller relaps efter kort tid i respons d.v.s. <1 år efter högdosbehandling eller 6 månader efter peroral melfalanbaserad behandling

- behandlingsregim baserad på talidomid, bortezomib eller lenalidomid. Jämförande studier saknas varför dessa tre alternativ inte kan rangordnas utan valet får göras individuellt med beaktande av för- och nackdelar med respektive medel, [se särskilt avsnitt!](#)

Solitär skelettdestruktion som enda symptom på relaps, efter lång tid i respons

- [lokal strålbehandling](#)
- noggrann uppföljning – stor risk för nya skelettdestruktioner eller generell progress

Transformation till storcelligt B-cellslymfom eller myelom med lymfomliknande eller på annat sätt mer aggressiv sjukdomsbild

- cytostatikakombination för lymfombehandling kan väljas, t.ex. [CHOP](#).

[Allogen stamcellstransplantation](#) kan någon gång övervägas vid cytostatikakänslig relaps hos ung mycket välmotiverad patient. Komplikationsrisken är dock hög.

10.2 Behandlingstid vid relapsbehandling

Behandlingseffekten av den valda regimen skall utvärderas tidigt och man bör vara liberal med byte av regim om tillräcklig effekt inte uppnås. Vid behandling i relaps finns inga studier som stöd för behandlingsuppehåll, inte heller för fortsatt behandling. Som grundregel gäller att man hos responderade patienter fortsätter behandlingen till bästa respons + 2 kurer. Vid progress under behandlingsuppehåll bör i första hand samma behandling återinsättas.

10.3 Underhållsbehandling

Underhållsbehandling med interferon eller talidomid kan övervägas efter uppnådd respons. Föreliggande dokumentation är begränsad till respons efter initial behandling men det är rimligt att anta att samma effekt kan uppnås efter uppnådd 2:a respons.

10.4 Riktlinjer vid 2:a och senare relaps och refraktäritet mot den behandling som valts vid 1:a relaps

Vid svikt på återinsatt melfalanbaserad terapi väljs i första hand regim baserad på talidomid, bortezomib eller lenalidomid. Jämförande studier saknas varför dessa tre alternativ inte kan rangordnas utan valet får göras individuellt med beaktande av för- och nackdelar med respektive medel, [se särskilt avsnitt!](#)

Hos patienter där behandling med nya läkemedel (talidomid, bortezomib, lenalidomid) bedöms olämplig eller när svikt på sådan behandling föreligger kan behandling med traditionella cytostatika övervägas:

- Dexametasonbaserade regimer, t.ex. [pulsdos dexametason](#), [Cy-Dex](#), [VAD](#), används fr.a. vid uttalade symptom där snabb symptomregress önskas och ges då i enstaka kurer före start av mer långsiktigt verkande behandlingsregim
- Cyklofosfamidbaserad regim, t.ex. [veckodos cyklofosfamid](#) med varannan dags prednison eller [pulsdos cyklofosfamid i.v.](#), kan övervägas vid avancerad refraktär sjukdom, hos äldre patienter och vid cytopenier
- Kombinerad cytostatikabehandling, t.ex. [VBAP](#), [BAVC](#), [CIB](#), kan utgöra behandlingsalternativ förutsatt tillfredsställande benmärgsfunktion
- [Intermediärdos melfalan i.v.](#) kan ibland ha effekt även vid refraktäritet mot MP

11 Komplikationer

11.1 Njursvikt

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

11.1.1 Handläggning vid akut njursvikt

- Hydrera, eftersträva urinnängder >3 l/dygn. Överväg alkalisering av urin med mål pH >7
- Undvik nefrotoxiska läkemedel såsom aminoglykosider och NSAID-preparat
- Undvik i.v. röntgenkontrastmedel
- Behandla eventuell infektion
- Behandla eventuell [hyperkalcemi](#)
- Behandla eventuell hyperurikemi
- Behandla myelomsjukdomen
- Om njurfunktion inte snabbt förbättras av ovanstående åtgärder – konsultera njurspecialist

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

Hemodialys startas på gängse indikation efter bedömning av njurspecialist. Ett dialysfilter med större porer, vilket filtrerar bort fria lätta kedjor från serum har lanserats. En prospektiv studie pågår i vilken filtrets kliniska värde skall utvärderas.

Värdet av plasmaferes vid myelomassocierad njursvikt är oklar. Effekt har setts i små studier men värdet har inte kunnat bekräftas i en större randomiserad studie. En prospektiv studie pågår f.n. i UK.

11.1.2 Handläggning vid kronisk njursvikt

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

Specifik myelomterapi ges enligt riktlinjerna i behandlingsavsnitten för yngre respektive äldre patienter, dock med hänsynstagande till grad av njurfunktionsnedsättning vid dosering.

Talidomid, bortezomib och steroider kan ges utan dosreduktion även vid dialyskrävande sjukdom. Lenalidomid reduceras enligt rekommendationer i [FASS](#). Melfalan har en delvis njurfunktionsberoende elimination med stor interindividuell variation. Vid GFR <30 ml/min bör melfaladosen i första kuren reduceras till 75 % av normaldos.

Högdosbehandling med melfalan och efterföljande stamcellsstöd är möjlig att utföra även vid dialyskrävande njursvikt. Morbiditet och mortalitet ökar dock signifikant vid svår njursvikt. Dosreduktion av melfalan till 100-140 mg/m² rekommenderas vid GFR <30 ml/min. Vid stamcellsmobilisering kan endast G-CSF ges som alternativ till cyklofosfamid i kombination med G-CSF.

Profylax med bisfosfonat rekommenderas inte vid GFR < 30 ml/min.

11.2 Hyperkalcemi

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

Handläggning

- Rehydrera
- Ge vid behov diuretika i.v. Furosemid ökar renalt clearance av kalcium och kan behövas för att undvika övervätskning. Observera dock att hyperkalcemi i sig leder till dehydrering.
- När tillståndet så tillåter, inled specifik myelomterapi.

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

- Oral rehydrering kan vara tillfyllest
- Ge kortison i dosering enligt den behandlingsregim mot myelom som planeras. Sänkning av S-Ca förväntas efter 3-4 dagar
- Starta specifik myelomterapi

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

- I.v. rehydrering (ex NaCl). Ge vid behov diuretika i.v.
- I.v. bisfosfonat, doserat enligt FASS. Signifikant sänkning av Ca nivå kan förväntas efter 1-2 dygn med maximal effekt efter 3-7 dygn
- Ge kortison i doser som vid planerad myelomterapi
- Starta specifik myelomterapi

Vid svår, symtomgivande hyperkalcemi där snabb sänkning av s-Ca är önskvärd kan i.v. kalcitonin ([Miacalsic®](#)) ges, doserat enl. FASS, i väntan på effekt av övriga insatta åtgärder. Behandlingseffekt är kortvarig (timmar), och upprepade infusioner krävs i väntan på effekt av övriga vidtagna åtgärder mot hyperkalcemin.

11.3 Ryggmärgskompression

Ryggmärgskompression inträffar hos ca 5 % av patienter med myelom någon gång under sjukdomens förlopp. Den kliniska bilden varierar. Vanligen ses ryggsmärta, nedsatt känsel och parestesier, svaghet i extremiteter, gångsvårigheter eller sfinkterstörning. Ryggmärgskompression är en medicinsk akutsituation som kräver diagnostik och insatt behandling inom 24 tim.

Rekommendationer

- Vid misstänkt ryggmärgskompression hos en myelompatient bör i första hand akut MRT utföras.
- Om MRT inte är tillgängligt (eller kontraindicerat p.g.a. pacemaker eller icke MRT-kompatibel främmande kropp av metall) skall akut DT genomföras.
- Dexametason skall omedelbart ges i dosen 40 mg per dag, alternativt [ekvipotent dos](#) av annan kortikosteroid.
- Lokal strålbehandling bör inledas inom 24 tim från diagnos. Vid uttalad motorisk påverkan, progredierande symtom trots steroider eller om strålbehandling inte kan startas inom 24 tim, bör tryckavlastande laminektomi övervägas.
- Övrig stabiliserande kirurgi bör undvikas om möjligt, förutsatt att myelomdiagnosen är känd och uttalad spinal instabilitet inte föreligger.

11.4 Skelettkomplikationer som kräver ortopedisk intervention

Vid hotande frakturer i långa rörben kan profylaktisk spikning övervägas. Belastningssmärta stärker indikationen. Efterföljande strålbehandling rekommenderas.

Perkutan vertebroplastik (PVP) respektive kyfoplastik (PKP) på smärtindikation kan övervägas vid solitära osteopeni-/myelomrelaterade kotkompressioner. Indikation är smärtlindring.

PVP utförs under genomlysning och bencement injiceras i afficierad kota. Risken för komplikationer är större för patienter med tumörsjukdom än för dem med kotkompression p.g.a. benskörhet. Rapporterade komplikationer är t.ex. blödning, pedikelfraktur, revbensfraktur, pneumothorax. Sällsynta fall har rapporterats där cement via epidurala eller perivertebrala vensystemen orsakat lungembolier. Cementläckage till spinalkanalerna eller till nervrotshål har givit smärtor och/eller neurologiska bortfallssymtom.

PKP innebär att man först skapar en kavitet i afficierad kota med en uppblåsbar ballong för att återge så mycket som möjligt av kotans ursprungliga höjd. Därefter fylls kaviteten med cement. PKP är mer tidskrävande än PVP. Komplikationsrisken (alla indikationer) anges till 3,9 % vid PVP och 2,2 % vid PKP.

Enligt SBU Alert-rapport nr 2007-02 visade en kartläggning bland landets alla ortoped- och röntgenkliniker att PVP eller PKP utförs vid 17 sjukhus. Vanligast är att PVP finns tillgängligt, f.n. utförs PKP endast vid ortopedklinikerna i Uppsala och Hudiksvall (febr. 2009).

11.5 Amyloidos

Symtomgivande AL amyloidos kan ses hos 10-15 % av patienter med myelom. I studier där samtliga patienter med myelom systematiskt genomgått undersökningar såsom fettvävs- och benmärgsbiopsi med amyloidosfrågeställning har man gjort positiva fynd hos mer än en tredjedel av patienterna. Dessa studier har inte kunnat visa någon skillnad i behandlingssvar eller prognos för patienter med ockult amyloidos varför dessa undersökningar inte rekommenderas rutinmässigt. Däremot kan symtomgivande amyloidos spela roll vad gäller val av behandling. AL amyloidos skall misstänkas hos patienter med myelom och avancerat nefrotiskt syndrom, kardiomyopati, hepatomegali med ALP-stegring, karpaltunnelsyndrom, mer uttalad sensorisk eller autonom neuropati och/eller svårare gastrointestinala besvär. Misstankarna bekräftas via biopsi från drabbat organ och/eller fettvävs- och benmärgsbiopsi.

Kardiellt engagemang är en stor riskfaktor vid högdosbehandling och man bör i dessa fall överväga dosreduktion av melfalan till 140 eller 100mg/m². Behandling med talidomid anses också öka risken för symtomgivande bradykardi. Innan start av behandling är det därför av värde att utreda dessa patienter med ekokardiografi, enzymdiagnostik (troponin och natriuretisk peptid) samt Holterregistrering. Om patienten har symtomgivande neuropati bör patienten också monitoreras noga avseende eventuell försämring vid behandling med talidomid eller bortezomib. Inget av medlen är dock kontraindicerade då båda har visat effekt vid icke myelomassocierad AL amyloidos.

12 Understödjande behandling

12.1 Palliativ strålbehandling

Lokal strålbehandling innebär oftast effektiv smärtlindring vid skelettal sjukdom och kan vara frakturprebyggande. Även sjukdom i mjukdelar kan lindras. Strålbehandling gynnar också läkning av patologiska frakturer efter ortopedisk stabilisering.

Rekommendationer

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

12.2 Bisfosfonatbehandling

Bakgrund

Behandling med bisfosfonater har i flera randomiserade och placebokontrollerade studier minskat incidensen av skelettkomplikationer vid myelom. Evidens finns både för intravenös (pamidronat och zoledronat, och peroral (klodronat) profylax. I en jämförande studie noterades ingen skillnad i effektivitet mellan pamidronat och zoledronat. Randomiserade studier där effektivitet av pamidronat eller zoledronat jämförts med klodronat finns inte. Evidens saknas för effekt på överlevnad.

Optimal dos, vilka patienter som har nytta av behandlingen, val av bisfosfonat och behandlingstidens längd är ofullständigt utredda. ”Dosfinnande” studier saknas för samtliga bisfosfonater. Pamidronat 90 mg i.v. eller zoledronat 4 mg i.v. var 4:e vecka har rekommenderats men [i en studie](#) hade 30 mg i.v. pamidronat samma effekt på skelettkomplikationer och livskvalitet som 90 mg i.v. var 4:e vecka. Klodronat har använts i doserna 2400mg eller 1600 mg dagligen kontinuerligt. Tydlig evidens för nytta av behandling av patienter utan skelettsjukdom finns inte. Evidens saknas för nytta av behandling längre tid än 2 år.

Erfarenhet av behandling med i.v. bisfosfonater vid nedsatt njurfunktion är otillräcklig och profylaktisk behandling bör inte ges vid GFR <30 ml/min. Njurfunktionen skall monitoreras under behandling. Långvarig behandling med bisfosfonater kan ge osteonekros i käkben. Risken ökar med behandlingstidens längd och förefaller vara högre med zoledronat i.v. och lägst vid peroral behandling med klodronat.

Rekommendationer för profylaktisk bisfosfonatbehandling

- Bisfosfonatbehandling rekommenderas vid nydiagnostiserat myelom där aktiv skelettsjukdom påvisats. Ingen bisfosfonatbehandling rekommenderas vid behandlingskrävande myelom utan tecken på aktiv skelettsjukdom.
- Vid nyinsättande av bisfosfonatprofylax rekommenderas i första hand pamidronat 30 mg i.v. 1 ggr/mån. Zoledronat i.v. förefaller medföra en högre risk för käkosteonekros och bör ses som ett andrahandsval. Peroralt klodronat kan övervägas som ett alternativ till i.v. behandling.
- Efter 2 års bisfosfonatbehandling bör behandlingen avslutas hos patienter som uppnått respons och platåfas. För patienter med god sjukdomskontroll efter högdosbehandling kan bisfosfonatprofylax avslutas tidigare.
- Hos patienter som efter 2 år fortfarande har aktiv behandlingskrävande sjukdom rekommenderas fortsatt i.v. behandling var 3:e månad eller övergång till peroralt klodronat.
- Vid recidiv av behandlingskrävande sjukdom efter utsatt bisfosfonatbehandling bör återupptagande av profylaktisk bisfosfonatbehandling övervägas.
- Under pågående profylax skall njurfunktion kontrolleras regelbundet och vid stigande kreatinin rekommenderas försiktighet med fortsatt profylaktisk behandling.

Förebyggande åtgärder mot käkosteonekros -Odontologiska aspekter

Innan profylaktisk bisfosfonatbehandling startas bör patienten bedömas av tandläkare enligt lokala rutiner. Infektionsfoci skall saneras och tandextraktioner utföras v.b. Ev. sårhålor skall vara läkta och patienten skall ha besökt tandhygienist för förebyggande behandling och råd innan bisfosfonatbehandling påbörjas.

Under bisfosfonatbehandling skall patienten uppmuntras till god tandvård och till att rapportera nytillkomna besvär från tänderna. Patienten bör ses av tandhygienist regelbundet och av tandläkare minst en gång per år.

Tandskador som uppstår under behandling med bisfosfonater skall om möjligt behandlas konservativt. Tandextraktion bör undvikas. Vid behov av ingrepp bör patienten remitteras till käk kirurgisk klinik. Uppehåll med bisfosfonatprofylax rekommenderas till dess att sår efter ingrepp läkt (dock saknas evidens för denna rekommendation).

OBS! Vid terapeutisk bisfosfonatbehandling t.ex. vid hyperkalcemi kan bisfosfonat ges utan föregående tandläkarbedömning.

12.3 Infektionsprofylax

12.3.1 Gammaglobulinsubstitution

Indikationen är hypogammaglobulinemi i kombination med recidiverande allvarliga bakteriella infektioner. Gammaglobulin kan ges subkutant (ex Subcuvia 160mg/ml, i pump, 20ml var annan vecka) eller intravenöst (ex Octagam eller Kiovig, 10g var 4-e vecka). Utvärdering av behandlingseffekt rekommenderas. Vid fortsatt hög infektionsfrekvens höjs gammaglobulindosen. Vid utebliven profylaktisk effekt avslutas terapin.

12.3.2 Antibiotikaprofylax

Vid upprepade bakteriella infektioner kan långtidsprofylax med p.o. antibiotikum t.ex. penicillin V eller sulfapreparat övervägas.

12.3.3 Pneumocystis jirovecii profylax

Hos patienter med myelom som behandlas med höga kortisondoser är risk för pneumocystis infektion ökad. Insättning av profylax, T Eusaprim/Bactrim (dosering enligt FASS), alternativt inhalation Pentamidin (300 mg 1 ggr/mån) vid sulfäöverkänslighet, rekommenderas vid start av behandlingsregim innehållande högdos steroider om denna förväntas fortgå mer än 2 mån. Patienter som genomgår autolog blodstamcellstransplantation bör ges profylax enligt lokala rekommendationer.

12.3.4 Profylax mot varicella zoster reaktivering

Behandlig med bortezomib (Velcade®) ger ökad risk för herpes zoster infektion varför profylaktisk behandling med aciklovir (400mg 1x3) eller valaciklovir (250mg 1x2) rekommenderas under pågående behandling. Dosen reduceras vid nedsatt njurfunktion.

12.3.5 Vaccinationer

Influensavaccination rekommenderas men effekten anses vara sämre än för personer som inte har myelom.

Effekten av pneumokockvaccination vid myelom är reducerad. För patienter ≥ 65 år kan vaccination enligt nationella riktlinjer för denna grupp övervägas.

Vaccination efter allogen eller autolog stamcellstransplantation rekommenderas enligt lokala rutiner.

12.4 Anemi

12.4.1 Bakgrund

Anemi ses hos 2/3 av patienterna vid myelom diagnos. Genesen är multifaktoriell såsom plasmacellinfiltration i benmärgen, relativ erythropoetin (EPO)-brist samt nedsatt njurfunktion. Anemi är en av flera orsaker till trötthet vilken oftast lindras genom behandling av anemin. Den Hb-nivå vid vilken anemisymptom uppträder är individuell och hänsyn måste tas till ålder och eventuell komorbiditet när behandlingsbeslut tas.

12.4.2 Behandling

Behandlingsalternativen vid symptomgivande anemi är blodtransfusion, EPO eller en kombination av dessa. Icke myelomrelaterade orsaker till anemin såsom järn- eller vitaminbrist bör uteslutas. Aktiv behandling av myelomsjukdomen kan påverka Hb-nivån varför man bör avvakta behandlingseffekten innan anemibehandling med EPO startas.

12.4.3 Blodtransfusion

Blodtransfusion ger snabb om än relativt kortvarig höjning av blodvärdet, men kan ge information i vilken grad patientens symptom är anemirelaterade. Vid upprepat transfusionsbehov bör man eftersträva en konstant och adekvat Hb-nivå (individuellt mål-Hb), vilken får bestämmas av patientens upplevda symptom och livskvalitet. Man bör beakta risken för hemokromatosutveckling i varje enskilt fall.

12.4.4 Erythropoetin

EPO-behandling kan signifikant höja blodvärdet och/eller minska transfusionsbehovet hos flertalet patienter. Patienter med måttligt transfusionsbehov uppvisar bäst effekt av EPO-behandling. Nivån av EPO i serum har ett visst prediktivt värde. Patienter med höga nivåer (>300-500 IU/L) svarar mycket sällan på EPO-behandling.

De på marknaden tillgängliga EPO-preparaten är jämförbara ur effektsynpunkt. På senare tid har det tillkommit EPO-biosimilars vilka har mindre omfattande dokumentation vad gäller effekt vid cancerrelaterad anemi och dokumentation av långtidsbiverkningar saknas.

För dosering av varje enskilt preparat hänvisas till FASS. Vid EPO-behandling av renal anemi räcker det oftast med 30 % av den dosen som behöver ges vid cancerrelaterad anemi. Hb och järnparametrar (se nedan) bör initialt följas varje vecka. Metaanalyser har visat en ökad risk för venös tromboembolism vid EPO-behandling. Hb-målnivån 120 g/L, vilken nu rekommenderas, är sänkt jämfört med tidigare rekommendationer. Vid positivt behandlingssvar uttitreras lägsta effektiva dos ex kan tidsintervall mellan injektionerna förlängas. Om inget klart behandlingssvar ses efter 6-8 veckor bör behandlingen avbrytas och blodtransfusion kan övervägas.

12.4.5 Adjuvant järnbehandling

På senaste tiden har det visats i flera studier att tillförsel av intravenöst järn till skillnad från järntabletter ger ett förbättrat svar på EPO-behandling och har en EPO-sparande effekt. Enligt internationella riktlinjer rekommenderar idag adjuvant intravenös järntillförsel om tecken på funktionell järnbrist (transferrinmättnad = TSAT <20% eller S-ferritin <100-300 µg/L) föreligger vid start av eller uppträder under pågående EPO-behandling. Optimal dos återstår att fastställa men störst erfarenhet finns med administration av 100-200 mg per vecka. Till skillnad från järnsukros har det rapporterats allvarliga anafylaktiska reaktioner med järndextran, om än sällsynta. Om TSAT >50% och/eller S-ferritin >800 µg/L föreligger bör intravenös järntillförsel avbrytas.

12.5 Venös tromboembolism

Patienter med myelom löper ökad risk att drabbas av venös tromboembolism (VTE) jämfört med bakgrundsbefolkningen. Risken är störst när talidomid ges som primärterapi i kombination med högdos dexametason med eller utan tillägg av andra cytostatika. Ökad risk för VTE ses även vid kombination med melfalan-prednison (MP-T). Risken för VTE är störst de första 6 månaderna efter start av primärterapi. Risken är väsentligt mindre i platåfas och vid recidiv. Individuella riskfaktorer som tidigare VTE, övervikt, associerade sjukdomar och immobilisering är av betydelse.

Lågmolekylärt heparin (LMWH), fulldos warfarin, fast låg dos warfarin och ASA har prövats som profylax. Jämförande studier saknas. Data som rapporterats i litteraturen är heterogena. Dokumentationen av effekt är bäst för LMWH samt fulldos Warfarin och bristfällig för ASA. Ingen profylaktisk effekt har påvisats av fast lågdos warfarin.

Risken för VTE är också ökad när lenalidomid ges som primärterapi i kombination med högdos dexametason med eller utan tillägg av andra cytostatika. Värden av VTE profylax vid dessa kombinationer är ofullständigt studerat, men det är rimligt att rekommendera VTE profylax på likartade indikationer som vid behandling med talidomid.

Evidens för nytta av trombosprofylax vid recidiv finns inte. Det är dock rimligt att följa samma riktlinjer som vid primärterapi med ökad observans för komplicerande faktorer som kan ge ökad blödningsbenägenhet såsom njursvikt och terapi- eller sjukdomsassocierad trombocytopeni.

12.5.1 Rekommendationer

Vid beslut om trombosprofylax skall hänsyn tas till följande riskfaktorer

- BMI > 30
- tidigare VTE
- CVK eller pacemaker
- hjärtsjukdom
- diabetes
- immobilisering
- hyperviskositet

- Profylax med LMWH (t.ex. inj. enoxaparin 40 mg el. dalterapin 5000E s.c./d) under 4 månader, ev. längre
- rekommenderas vid primärbehandling med talidomid eller lenalidomid + högdos steroider, t.ex. CTD.
 - rekommenderas vid primärbehandling med talidomid eller lenalidomid som enda medel eller i kombinationer, t.ex. MP-T, hos patienter med minst 2 riskfaktorer för VTE enligt ovan
 - bör övervägas vid relapsbehandling med talidomid eller lenalidomid enligt samma riktlinjer som vid primärbehandling

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

VTE under pågående behandling med talidomid eller lenalidomid

VTE handläggs på sedvanligt sätt. Om myelomterapi bedöms ha effekt kan denna fullföljas planenligt. Antikoagulantbehandling rekommenderas så länge myelombehandlingen pågår.

13 Asymptomatiskt myelom

Med asymptomatiskt myelom avses patienter som uppfyller [diagnoskriterier enligt avsnitt 3](#) med en M-komponent på >30 g/l och/eller >10 % plasmaceller i benmärgsprov men som inte uppvisar tecken på organpåverkan (ROTI). Dessa patienter kan leva med stabil sjukdomsbild under lång tid och det finns inga studier som visat att man har någon fördel med att starta behandling innan symptomatisk sjukdom utvecklats.

Efter full initial utredning enligt rekommendationerna för [utredning vid konstaterat myelom](#) skall patienten följas med regelbundna kontroller, initialt med 2-3 månaders intervall. Vid stabil sjukdom kan intervallet efter hand ökas till 4-6 månader. Kontrollerna bör omfatta klinisk bedömning och relevanta laboratedata, vanligen blodstatus, kalcium, kreatinin och kvantitering av M-komponent. S-elfores tas vid varje kontroll, U-elfores på dygnsmängd urin hos patienter med signifikant Bence Jones proteinuri. Benmärgsprov och skelettröntgen behöver inte utföras rutinmässigt utan endast vid klinisk indikation. Patienten bör vara välinformerad om vilka symptom som kan ge misstanke på sjukdomsprogress och uppmanad att söka om sådana symptom uppstår.

14 Plasmacellsleukemi

Plasmacellsleukemi är en sällsynt och allvarlig sjukdom. Medianöverlevnaden är under ett år.

Kliniskt manifesterar sig sjukdomen allt från akut med benmärgssvikt, organförstoringar (mjälte och lever), pleuravätska, ascites, och med hög proliferation av plasmaceller till bilden mer liknande ett myelom med lätt ökning av plasmaceller perifert, njursvikt, hypercalcemi och skelettengagemang.

Plasmacellsleukemi kan finnas vid diagnos, primär plasmacellsleukemi, eller uppträda senare i förloppet av myelom, sekundär plasmacellsleukemi.

Behandling av primär plasmacellsleukemi

Litteraturen då det gäller primär plasmacelleukemi ger inte underlag för riktlinjer för behandling. Mycket består av fallbeskrivningar. Klart verkar dock att

- Kombinationskemoterapi har bättre effekt än enbart alkylerare
- Högdosbehandling kan resultera i relativt lång överlevnad hos ett fåtal. Majoriteten får dock ett snabbt återfall
- Behandlingsresultaten vid allogena är inte bättre än vid autolog transplantation
- Bortezomib har effekt

De med en mer stillsam form kan troligen behandlas som myelom.

Behandlingsförslag för patienter som tål intensiv behandling

- [CHOP](#) med målsättning remission + autologtransplantation
- CH(OP) + bortezomib + betametason med målsättning remission + autologtransplantation
- [Bortezomib + betametason](#)

Behandling av patienter som inte är aktuella för högdosbehandling

- Behandlingsförslag enligt ovan, eventuellt med modifierade doser

Behandling av sekundär plasmacelleukemi

- Behandlingen får anpassas efter klinisk bild och tidigare förlopp av patientens myelom
- Behandlingar enligt ovan, andra kombinationer alternativt enbart palliativ behandling kan vara aktuella

15 Solitärt plasmocytom

Med solitärt plasmocytom menas isolerad plasmacellstumör lokaliserad till skelett eller extraskelettalt. Solitära plasmocytom utgör ca 5 % av alla maligna plasmacellssjukdomar. De skelettala plasmocytomen är framför allt lokaliserade till axialskelettet. En majoritet av patienter med isolerat skelettplasmocytom utvecklar myelom inom 2-4 år. 10-årsöverlevnaden är 40-50%. Extraskelettala plasmocytom är ovanligare än skelettala. De är till ca 90 % lokaliserade till ÖNH-regionen. Progress till myelom är mindre vanligt. 10-årsöverlevnaden uppskattas till omkring 70 %.

15.1 Utredning

Diagnosen bygger på påvisande av monoklonala plasmaceller i biopsi från tumör och uteslutande av engagemang av andra lokaler. Utredningens omfattning är densamma [som vid konstaterat myelom](#). Därutöver rekommenderas CT för kartläggning av tumörutbredningen inför planerad strålbehandling. MR av skelettet kan övervägas för att med större säkerhet utesluta fokala benmärgsförändringar som inte kan detekteras med andra metoder.

15.2 Diagnoskriterier

Diagnoskriterier för solitärt skelettplasmocytom och extraskelettalt plasmocytom finns i [avsnitt nr. 3](#).

15.3 Behandling

Behandlingen är kurativt syftande.

Strålbehandling vid isolerat skelettplasmocytom

För tumörer <5 cm i diameter rekommenderas strålbehandling till 40 Gy. För tumörer >5 cm bör dos upp till 50 Gy eftersträvas, med beaktande av maxdos 40 Gy mot medulla spinalis. Behandling ges med 2 Gy per fraktion och dag.

Strålbehandling vid extraskelettalt plasmocytom

För tumörer <5 cm i diameter rekommenderas strålbehandling till 40 Gy, för tumörer >5 cm strålbehandling till 50 Gy, i samtliga fall med 2 Gy per fraktion och dag.

Kirurgisk behandling

För plasmocytom i gastrointestinalkanalen rekommenderas i första hand kirurgi.

För isolerade plasmocytom i ÖNH-området saknas evidens för värdet av adjuvant strålbehandling om diagnostisk extirpation varit makroskopiskt och mikroskopiskt radikal.

16 MGUS

16.1 Diagnoskriterier

Diagnoskriterier för MGUS finns i [avsnitt 3](#)

16.2 Utredning av nyupptäckt M-komponent

M-komponenter är vanligt förekommande med en prevalens på c:a 3 % hos individer över 50 år. I de flesta fall av nyupptäckt M-komponent föreligger en s.k. MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance), som är ett preneoplastiskt tillstånd med viss benägenhet att övergå i myelom och andra lymfoproliferativa sjukdomar.

Hos patienter där en M-komponent upptäcks skall alltid möjligheten av en malign plasmacellssjukdom (myelom, plasmocytom, makroglobulinemi, amyloidos) övervägas. Samtidigt som förekomsten av (små) M-komponenter i det övervägande flertalet fall icke är förenad med eller kommer att leda till utveckling av malign sjukdom, så kan sådan allvarlig malign sjukdom även förekomma hos patienter med mycket små M-komponenter. Vilken utredning som skall göras i det enskilda fallet får därför bli ett individuellt avgörande. De flesta M-komponenter upptäcks inom primärvården eller av andra icke hematologiskt utbildade läkare och i många fall kan nödvändig utredning/bedömning ske på denna nivå; i andra fall bör patienten (snarast) remitteras för bedömning hos hematolog/invärtesmedicinare.

16.3 Rekommendationer

Anamnes och fysikaliskt status bör fokusera på fynd som kan stödja närvaro/frånvaro av malign plasmacells/lymfatisk sjukdom: skelettsmärter, lymfkörtelförstoring, anemi, njurpåverkan, hyperkalcemi etc.

Viss utvidgad laboratorieundersökning bör göras (blodstatus, S-kreatinin, S-calcium, och urinelektrofores)

Följande patienter bör remitteras till hematolog/invärtesmedicinare för fortsatt utredning, se avsnitt 4!

- om symtom, undersökningsfynd eller laboratorieanalyser talar för malign plasmacellssjukdom
- om signifikant Bence Jones proteinuri föreligger (>500 mg/l)
- om M-komponenten är av typ IgD eller IgE, oavsett koncentration
- om M-komponenten är av typ IgG och >15 g/l
- om M-komponenten är av typ IgA eller IgM och >10 g/l

Patienter, som inte uppfyller något av ovanstående kriterier behöver inte utredas ytterligare, men bör bli föremål för fortsatt uppföljning enligt nedan.

16.4 Uppföljning av patienter med MGUS

Patienter med diagnostiserad MGUS löper en ökad risk att utveckla malign plasmacells/lymfatisk sjukdom (vanligast IgG- eller IgA-myelom). Risken kan grovt anges till 1 % per år och förefaller vara konstant under individens fortsatta levnad. Om man lever 25 år efter upptäckten av MGUS är alltså risken att utveckla myelom 25 %. Annorlunda uttryckt: risken är liten att en 80-årig patient skall "hinna" utveckla myelom, men däremot betydande hos en 40-åring.

16.5 Riskfaktorer för malign transformation

Patienter med MGUS av typ IgA eller IgM löper större risk att utveckla malign sjukdom än patienter med M-komponenter typ IgG.

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

Patienter med hög andel plasmaceller i benmärgsutstryk (6-9 %) löper större risk för progression än patienter med lägre andel (0-5 %).

Patienter, som vid bestämning av fria lätta kedjor i serum företer en abnorm FLC ratio löper större risk för progression (oberoende av typ och koncentration av M-komponenten). Genom att kombinera M-komponentens koncentration, isotyp och förekomst/frånvaro av abnorm FLC ratio kan en riskstratifiering ske.

16.6 Rekommendationer

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

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

Uppföljningsrutinerna bör individualiseras med hänsyn tagen till patientens ålder och förväntad återstående livslängd, övriga eventuella sjukdomar, M-komponentens koncentration och typ

Hos patienter med hög ålder (t ex förväntad återstående livslängd < 5 år) och låg koncentration av M-komponenten (< 5 g/l) är aktiv uppföljning inte berättigad

Patienter, som följs inom primärvården, men är yngre och har högre koncentration av M-komponenten, bör följas 3-4 gånger under första året och därefter med längre intervall, dock inte glesare än en gång per år

Patienter, som följs av hematolog/invärtesmedicinare, och som har M-komponenter typ IgG >15 g/l, IgA eller IgM >10 g/l eller typ IgD eller IgE oavsett koncentration, bör bli föremål för kontroll åtminstone 3-4 gånger per år

Patienter med abnorm [FLC ratio](#) eller signifikant Bence Jones proteinuri löper större risk för utveckling av njurskada och sjukdomsprogression och bör därför bli föremål för tätare kontroller

Vid uppföljningskontroller bör utöver anamnes och status kontrolleras elektrofores av serum (och i relevanta fall urin), S-kreatinin och S-calcium samt i selekterade fall bestämning av FLC ratio

En ökning av M-komponentens koncentration med >25 % (dock minst 5 g/l) inom en 3-månaders period bör uppfattas som signifikant progress

17 Behandlingsregimer

17.1 Steroidbehandling vid myelom

Kortikosteroider vid myelom har i låga doser en antiinflammatorisk effekt, i högre doser en lymfolytisk effekt genom att inducera apoptos i lymfatiska celler.

Behandlingsindikationer

- lågdos, t.ex. prednisolon 5-20 mg dagligen på palliativ symptomlindrande indikation
- intermediärdos, t.ex. prednison vid MP eller veckodos cyklofosamid med varannan dags prednison
- högdos, t.ex. pulsdos dexametason, Cy-Dex och dexametason kombinerat med talidomid, bortezomib eller lenalidomid

De vid myelom mest frekvent använda kortikosteroiderna skiljer sig åt vad gäller mineralkortikoid effekt, antiinflammatorisk effekt och effektduration. Följande uppgifter är hämtade ur Goodman & Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10:e upplagan, 2001, sid. 1657.

Substans	Antiinflammatorisk	Na ⁺ -retinerande	Biologisk T ½ (tim)	Ekvivalenta doser	
	potential	potential		(mg)	(mg)
Cortisol	1	1	8-12	20	1000
Prednisolon	4	0,8	12-36	5	250
Prednison	4	0,8	12-36	5	250
Dexametason	25	0	36-72	0,75	40
Betametason	25	0	36-72	0,75	40

Beräkningen av ekvipotent dos bygger på uppgifter om antiinflammatorisk effekt och duration. Jämförande studier med avseende på tumörhämmande effekt saknas. Den dokumentation som finns av högdos steroider vid myelom gäller nästan uteslutande dexametason. Samma sak gäller för in vitro studier där man studerat synergistisk effekt av steroider och nya läkemedel. Sannolikt har betametason och prednison i ekvipotent dos samma effekt men dokumentation av detta saknas.

Vid behandling med högdos steroider måste man vara medveten om ökad risk för allvarliga biverkningar: immunsuppression, hyperglykemi, kardiovaskulär påverkan, psykisk påverkan med hypomani, depression eller konfusion, myopati, osteopeni, tarmperforation. Full högdos dexametason eller betametason (40 mg x 1 x IV) bör därför reserveras för situationer där snabb behandlingseffekt är önskvärd t.ex. vid initial behandling före högdos eller vid allvarlig organkomplikation. I mindre allvarliga situationer rekommenderas lägre dos, t.ex. dexametason 20 mg x 1 x IV eller 40 mg en gång i veckan. Försiktighet tillråds särskilt för äldre patienter med komplicerande sjukdomar och nedsatt allmäntillstånd.

17.2 MP

- Melfalan 0,25 mg/kg p.o. dag 1-4
- Prednison 2 mg/kg p.o. (vanligen 100 mg/dag) dag 1-4
- Melfalan bör tas på fastnade mage ½ timme före frukost
- Kuren upprepas var 4-6:e vecka

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

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

17.3 MP-T

MP enligt ovan

Talidomid 100 mg dagligen, till natten.

Vid bristande tolerans minskas dosen till 50 mg dagligen

17.4 Talidomid enbart, vid relapserat eller refraktärt myelom

Initial dos 50-100 mg till natten.

Utvärdering initialt varannan – var 4:e vecka.

Vid bristande respons successiv dosökning till max tolerabel dos, dock ej över 200 mg

Max tolerabel dos bibehålls till maximal respons eller terapivikt

Vid respons + platåfas kan dosen reduceras

Underhållsbehandling kan ges med lägsta dos som ger bibehållen platåfas

17.5 Talidomid-dexametason

Tilllägg av dexametason rekommenderas till alla patienter där kontraindikation ej föreligger.

Dexametason 40 mg p.o. dag 1-4, upprepas var 4:e vecka. När snabb effekt önskas kan upprepade pulser med dexametason ges under den första behandlingscykeln.

Full dos dexametason bör ges under minst 2 cykler, därefter får dosen individualiseras beroende på behandlingseffekt och biverkningar. Vid uppnådd respons avslutas dexametason.

17.6 CTD

Talidomid 100 mg t.n. initialt med dosökning till 200 mg om patienten tolererar

Dexametason 40 mg p.o. dag 1-4 och 15-18

Cyklofosfamid 500 mg per os dag 1, 8 och 15

Upprepas var 4:e vecka

17.7 Bortezomib enbart

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

Utvärdering vid varje ny cykel

För dosjustering vid toxicitet hänvisas till FASS

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

Vid bristande tolerans kan bortezomib ges i dosen 1,3 mg/m² 1 gång i veckan i 4 veckor med uppehåll femte veckan.

17.8 Bortezomib-dexametason

Tillägg av dexametason rekommenderas till alla patienter där kontraindikation ej föreligger.

Dexametason 20 mg p.o. dag 1-2, 4-5, 8-9 och 11-12. Full dos dexametason bör ges under minst 2 cykler, därefter får dosen individualiseras beroende på behandlingseffekt och biverkningar.

Till patient som har svårt att tolerera full dos bortezomib kan dosen reduceras till 1,3 mg/m² 1 gång i veckan i fyra veckor med uppehåll femte veckan. Steroider ges behandlingsdagen och dagen efter.

17.9 VCD

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

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

Cyklofosamid 1000 mg/m² dag 1

17.10 PAD

Bortezomib 1,3 mg/m² dag 1, 4, 8 och 11

Doxorubicin 9mg/m² som i.v. injektion dag 1-4

Dexametason 40 mg p.o. dag 1-4, 9-12 och 17-20

Upprepas var 4:e vecka

17.11 Lenalidomid

T. Lenalidomid 25 mg x 1 dag 1-21 följt av 1 veckas behandlingsuppehåll.

Ny behandlingscykel startas dag 28

För dosreduktion vid cytopeni och nedsatt njurfunktion hänvisas till FASS

17.12 Lenalidomid-dexametason

Tillägg av dexametason rekommenderas till alla patienter

Dos enligt FASS-texten för Revlimid: 40 mg dag 1-4, 9-12 och 17-20 under de 4 första behandlingscyklerna och dag 1-4 under följande cykler. Lägre dos kan väljas med hänsyn till biverkningsrisken, t.ex. dexametason 40 mg dag 1-4 eller 40 mg dag 1, 8 och 15.

17.13 Pulsdos dexametason

- Dexametason 40 mg dagligen per os eller i.v. dag 1-4, 9-12 och 17-20
- Upprepas var 4:e vecka

17.14 Cy-Dex

- Cyklofosamid 1000 mg/m² i.v. dag 1
- Dexametason 40 mg per os dag 1-4 och 9-12
- Upprepas var 3:e vecka

17.15 Cy-Dex-talidomid

- Talidomid 100 mg t.n. dagligen med dosökning till 200 mg om patienten tolererar
- Cyklofosamid 1000 mg/m² i.v. dag 1
- Dexametason 40 mg per os dag 1-4 och 9-12
- Upprepas var 3:e vecka

17.16 VAD

- Vinkristin 0,4 mg/dag i kontinuerlig i.v. infusion dag 1-4 tillsammans med
- Doxorubicin 9 mg/m²/dag
- Dexametason 40 mg per os dag 1-4, 9-12 och 17-21
- Upprepas var 4:e vecka

17.17 Veckodos cyklofosfamid med varannan dags prednison

- Cyklofosfamid 150-300 mg/m² per os eller i.v. 1 gång i veckan. Dosen anpassas fortlöpande efter behandlingseffekt och toxicitet
- Prednison 50-100 mg varannan dag. Dosen reduceras efter 4-6 veckor och kan utsättas vid gott behandlingssvar.

17.18 Cyklofosfamid, pulsdos i.v.

- Cyklofosfamid 750-1000 mg/m²
- Upprepas var 3:e – 4:e vecka

17.19 Melfalan, intermediärdos i.v.

- Melfalan 20-40 mg/m² i.v.
- Upprepas var 4:e vecka
- Kan kräva beredskap för trombocyttransfusioner.
- Dosen anpassas från kur till kur efter effekt och toxicitet.

17.20 VBAP

- Vinkristin 1 mg i.v.
- Karmustin 30 mg/m² i.v.
- Doxorubicin 30 mg/m² i.v.
- Prednison 60 mg/m² per os dag 1-5
- Upprepas var 3–4:e vecka

17.21 BAVC (även kallad VACP)

- Betametason 30 mg per os dag 1-4
- Doxorubicin 25 mg/m² i.v. dag 1
- Etoposid 50 mg/m² i.v. dag 1
- Etoposid 100 mg/m² per os dag 2-4
- Cyklofosfamid 500mg/m² i.v. dag 1
- Upprepas var 4:e vecka

17.22 CIB

- Cyklofosfamid 725 mg/m² i.v. dag 1 och dag 3
- Betametason 30 mg per os dag 1-4
- Alfa-interferon 7 milj. E/m² s.c. dag 1-4
- G-CSF-stöd
- Upprepas var 4:e vecka

17.23 CHOP

- Cyklofosfamid 750 mg/m² i.v. dag 1
- Doxorubicin 50 mg/m² i.v. dag 1
- Vinkristin 1,4 mg/m² i.v., max 2 mg
- Prednison 50 mg/m² p.o.

18 Referenser

18.1.1 Övergripande

Smith A, Wisloff F, Samson D. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. Br J Haematol 2006;132:410-51.

18.1.2 Behandlingshistorik

Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. Myeloma Trialists' Collaborative Group. J Clin Oncol 1998;16:3832-42.

Hjorth M, Holmberg E, Rodjer S, Turesson I, Westin J, Wisloff F. Survival in conventionally treated younger (<60 years) multiple myeloma patients: no improvement during two decades. Nordic Myeloma Study Group (NMSG). *Eur J Haematol* 1999;62(4):271-7.

Kristinsson SY, Landgren O, Dickman PW, Derolf AR, Bjorkholm M. Patterns of survival in multiple myeloma: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2003. *J Clin Oncol*. 2007 May 20;25(15):1993-9

Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Zeldenrust SR, Dingli D, Russell SJ, Lust JA, Greipp PR, Kyle RA, Gertz MA. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*. 2008 Mar 1;111(5):2516-20.

18.1.3 Nya läkemedel

Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau JL, Dmoszynska A, San Miguel J, Hellmann A, Facon T, Foa R, Corso A, Masliak Z, Olesnyckyj M, Yu Z, Patin J, Zeldis JB, Knight RD. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007;357:2123-32.

Glasmacher A, Hahn C, Hoffmann F, Naumann R, Goldschmidt H, von Lilienfeld-Toal M, Orlopp K, Schmidt-Wolf I, Gorschluter M. A systematic review of phase-II trials of thalidomide monotherapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol* 2006;132:584-93.

Jagannath S, Barlogie B, Berenson J, Siegel D, Irwin D, Richardson PG, Niesvizky R, Alexanian R, Limentani SA, Alsina M, Adams J, Kauffman M, Esseltine DL, Schenkein DP, Anderson KC. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br J Haematol* 2004;127:165-72.

Palumbo A, Falco P, Corradini P, Falcone A, Di Raimondo F, Giuliani N, Crippa C, Ciccone G, Omede P, Ambrosini MT, Gay F, Brinchen S, Musto P, Foa R, Knight R, Zeldis JB, Boccadoro M, Petrucci MT. Melphalan, prednisone, and lenalidomide treatment for newly diagnosed myeloma: a report from the GIMEMA--Italian Multiple Myeloma Network. *J Clin Oncol* 2007;25:4459-65.

Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D, Rajkumar SV, Srkalovic G, Alsina M, Alexanian R, Siegel D, Orłowski RZ, Kuter D, Limentani SA, Lee S, Hideshima T, Esseltine DL, Kauffman M, Adams J, Schenkein DP, Anderson KC. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003;348:2609-17.

Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, Harousseau JL, Ben-Yehuda D, Lonial S, Goldschmidt H, Reece D, San-Miguel JF, Blade J, Boccadoro M, Cavenagh J, Dalton WS, Boral AL, Esseltine DL, Porter JB, Schenkein D, Anderson KC. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005;352:2487-98.

Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA, Siegel D, Borrello I, Rajkumar SV, Chanan-Khan AA, Lonial S, Yu Z, Patin J, Olesnyckyj M, Zeldis JB, Knight RD. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007;357:2133-42.

von Lilienfeld-Toal M, Hahn-Ast C, Furkert K, Hoffmann F, Naumann R, Bargou R, Cook G, Glasmacher A. A systematic review of phase II trials of thalidomide/dexamethasone combination therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2008;81:247-52.

Diagnostik, behandlingsindikation, responsutvärdering

Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003;121:749-57.

Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, Miguel JS, Ludwig H, Hajek R, Palumbo A, Jagannath S, Blade J, Lonial S, Dimopoulos M, Comenzo R, Einsele H, Barlogie B, Anderson K, Gertz M, Harousseau JL, Attal M, Tosi P, Sonneveld P, Boccadoro M, Morgan G, Richardson P, Sezer O, Mateos MV, Cavo M, Joshua D, Turesson I, Chen W, Shimizu K, Powles R, Rajkumar SV, Durie BG. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* 2009;23:215-24.

Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, Gertz M, Dimopoulos M, Westin J, Sonneveld P, Ludwig H, Gahrton G, Beksac M, Crowley J, Belch A, Boccadoro M, Cavo M, Turesson I, Joshua

D, Vesole D, Kyle R, Alexanian R, Tricot G, Attal M, Merlini G, Powles R, Richardson P, Shimizu K, Tosi P, Morgan G, Rajkumar SV. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006 Sep;20(9):1467-73.

Högdosbehandling inkl. initial behandling före planerad högdos

Attal M, Harousseau JL, Facon T, Guilhot F, Doyen C, Fuzibet JG, Monconduit M, Hulin C, Caillot D, Bouabdallah R, Voillat L, Sotto JJ, Grosbois B, Bataille R. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;349:2495-502.

Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, Casassus P, Maisonneuve H, Facon T, Ifrah N, Payen C, Bataille R. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *Intergroupe Francais du Myelome*. *N Engl J Med* 1996;335:91-7.

Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, Brown J, Drayson MT, Selby PJ. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;348:1875-83.

Gahrton G, Bjorkstrand B. Allogeneic transplantation in multiple myeloma. *Haematologica* 2008;93:1295-300.

Lenhoff S, Hjorth M, Holmberg E, Turesson I, Westin J, Nielsen JL, Wisloff F, Brinch L, Carlson K, Carlsson M, Dahl IM, Gimsing P, Hippe E, Johnsen H, Lamvik J, Lofvenberg E, Nesthus I, Rodger S. Impact on survival of high-dose therapy with autologous stem cell support in patients younger than 60 years with newly diagnosed multiple myeloma: a population-based study. *Nordic Myeloma Study Group*. *Blood* 2000;95:7-11.

Lenhoff S, Hjorth M, Westin J, Brinch L, Backstrom B, Carlson K, Christiansen I, Dahl IM, Gimsing P, Hammerstrom J, Johnsen HE, Juliusson G, Linder O, Mellqvist UH, Nesthus I, Nielsen JL, Tangen JM, Turesson I. Impact of age on survival after intensive therapy for multiple myeloma: a population-based study by the Nordic Myeloma Study Group. *Br J Haematol* 2006;133:389-96.

McElwain TJ, Powles RL. High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma. *Lancet* 1983;2:822-4.

Mellqvist UH, Lenhoff S, Johnsen HE, Hjorth M, Holmberg E, Juliusson G, Tangen JM, Westin J. Cyclophosphamide plus dexamethasone is an efficient initial treatment before high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of a randomized comparison with vincristine, doxorubicin, and dexamethasone. *Cancer* 2008;112:129-35.

Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Rawstron AC, Bell S, Cocks K, Gregory W, Jackson G, Drayson MT, Jenner MW, Child JA. Thalidomide Combinations Improve Response Rates; Results from the MRC IX Study. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2007;110:3593.

Selby PJ, McElwain TJ, Nandi AC, Perren TJ, Powles RL, Tillyer CR, Osborne RJ, Slevin ML, Malpas JS. Multiple myeloma treated with high dose intravenous melphalan. *Br J Haematol* 1987;66:55-62.

Wu P, Davies FE, Horton C, Jenner MW, Krishnan B, Alvares CL, Saso R, McCormack R, Dines S, Treleaven JG, Potter MN, Ethell ME, Morgan GJ. The combination of cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone is an effective alternative to cyclophosphamide - vincristine - doxorubicin - methylprednisolone as induction chemotherapy prior to autologous transplantation for multiple myeloma: a case-matched analysis. *Leuk Lymphoma* 2006;47:2335-8.

Initial behandling för patienter där högdosbehandling inte planeras

Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B, Renaud M, Harousseau JL, Guillerme G, Chateix C, Dib M, Voillat L, Maisonneuve H, Troncy J, Dorvaux V, Monconduit M, Martin C, Casassus P, Jaubert J, Jardel H, Doyen C, Kolb B, Anglaret B, Grosbois B, Yakoub-Agha I, Mathiot C, Avet-Loiseau H. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet* 2007;370:1209-18.

Hicks LK, Haynes AE, Reece DE, Walker IR, Herst JA, Meyer RM, Imrie K. A meta-analysis and systematic review of thalidomide for patients with previously untreated multiple myeloma. *Cancer Treat Rev* 2008;34:442-52.

Palumbo A, Brinchen S, Caravita T, Merla E, Capparella V, Callea V, Cangialosi C, Grasso M, Rossini F, Galli M, Catalano L, Zamagni E, Petrucci MT, De Stefano V, Ceccarelli M, Ambrosini MT, Avonto I, Falco P, Ciccone G, Liberati AM, Musto P, Boccadoro M. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:825-31.

Rajkumar SV, Jacobus S, Callander N, Fonseca R, Vesole D, Williams M, Abonour R, Siegel D, Greipp P. A Randomized Trial of Lenalidomide Plus High-Dose Dexamethasone (RD) Versus Lenalidomide Plus Low-Dose Dexamethasone (Rd) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (E4A03): A Trial Coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2007;110:74.

Roussou M, Kastiritis E, Migkou M, Psimenou E, Grapsa I, Matsouka C, Barmparousi D, Terpos E, Dimopoulos MA. Treatment of patients with multiple myeloma complicated by renal failure with bortezomib-based regimens. *Leuk Lymphoma* 2008;49:890-5.

San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, Spicka I, Petrucci MT, Palumbo A, Samoiloova OS, Dmoszynska A, Abdulkadyrov KM, Schots R, Jiang B, Mateos MV, Anderson KC, Esseltine DL, Liu K, Cakana A, van de Velde H, Richardson PG. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;359:906-17.

Waage A, Gimsing P, Juliusson G, Turesson I, Fayers P. Melphalan-Prednisone-Thalidomide to Newly Diagnosed Patients with Multiple Myeloma: A Placebo Controlled Randomised Phase 3 Trial. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2007;110:78.

18.1.4 Behandling vid relaps och refraktär sjukdom

Reece DE, Leitch HA, Atkins H, Voralia M, Canning LA, LeBlanc R, Belch AR, White D, Kovacs MJ. Treatment of relapsed and refractory myeloma. *Leuk Lymphoma* 2008;49:1470-85.

18.1.5 Njursvikt

Dimopoulos MA, Kastiritis E, Rosinol L, Blade J, Ludwig H. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia* 2008;22:1485-93.

18.1.6 Skelettkomplikationer som kräver ortopedisk intervention

Rodriguez-Catarino M. Perkutan vertebroplastik vid svår ryggsmärta pga kotkompression. *SBUAlert-rapport* 2007;02:1-5.

18.1.7 Amyloidos

Guidelines on the diagnosis and management of AL amyloidosis. *Br J Haematol* 2004;125:681-700.

18.1.8 Bisfosfonatbehandling

Djulfbegovic B, Wheatley K, Ross J, Clark O, Bos G, Goldschmidt H, Cremer F, Alsina M, Glasmacher A. Bisphosphonates in multiple myeloma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002(3):CD003188.

Gimsing P, Carlson K, Fayers P, Turesson I, Wisloff F. Randomised Study on Prophylactic Pamidronate 30 mg vs. 90 mg in Multiple Myeloma (Nordic Myeloma Study Group). *ASH Annual Meeting Abstracts* 2007;110:533.

Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, Flynn PJ, Halabi S, Jagannath S, Orlovski RZ, Roodman DG, Twilte P, Anderson K. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2007;25:2464-72.

Van den Wyngaert T, Huizing MT, Vermorken JB. Osteonecrosis of the jaw related to the use of bisphosphonates. *Curr Opin Oncol* 2007;19:315-22.

18.1.9 Infektionsprofylax

Chanan-Khan A, Sonneveld P, Schuster MW, Stadtmauer EA, Facon T, Harousseau JL, Ben-Yehuda D, Lonial S, Goldschmidt H, Reece D, Neuwirth R, Anderson KC, Richardson PG. Analysis of herpes zoster events among bortezomib-treated patients in the phase III APEX study. *J Clin Oncol* 2008;26:4784-90.

Roblot F, Le Moal G, Godet C, Hutin P, Texereau M, Boyer E, Prazuck T, Lacroix C, Souala MF, Raffi F, Weinbreck P, Besnier JM, Garo B, de Gentile L, Becq-Giraudon B. Pneumocystis carinii pneumonia in patients with hematologic malignancies: a descriptive study. *J Infect* 2003;47:19-27.

18.1.10 Anemi

Hedenus M, Birgegard G. The role of iron supplementation during epoetin treatment for cancer-related anemia. *Med Oncol* 2009;26:105-15.

Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerty KL, Seidenfeld J, Bohlius J, Bennett CL, Cella DF, Djulbegovic B, Goode MJ, Jakubowski AA, Rarick MU, Regan DH, Lichtin AE. Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2008;26:132-49.

18.1.11 Venös tromboembolism

Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B, Harousseau J, Zonder JA, Cavo M, Zangari M, Attal M, Belch A, Knop S, Joshua D, Sezer O, Ludwig H, Vesole D, Blade J, Kyle R, Westin J, Weber D, Bringhen S, Niesvizky R, Waage A, von Lilienfeld-Toal M, Lonial S, Morgan GJ, Orlowski RZ, Shimizu K, Anderson KC, Boccadoro M, Durie BG, Sonneveld P, Hussein MA. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008;22:414-23.

18.1.12 Plasmacellsleukemi

Capalbo S, Chiefa A, Delia M, Diomedea D, Liso V. Effective combination therapy of bortezomib and dexamethasone for a plasma cell leukemia patient with multiple osteolytic lesions and extramedullary involvement. *Acta Oncol* 2007;46:262-4.

Finnegan DP, Kettle P, Drake M, Matthews C, Alexander HD, Popat R, Cavanagh JD, Wachsman W, Morris TC. Bortezomib is effective in primary plasma cell leukemia. *Leuk Lymphoma* 2006;47:1670-3.

Hayman SR, Fonseca R. Plasma cell leukemia. *Curr Treat Options Oncol* 2001;2:205-16.

18.1.13 Solitärt plasmocytom

Liebross RH, Ha CS, Cox JD, Weber D, Delasalle K, Alexanian R. Solitary bone plasmacytoma: outcome and prognostic factors following radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:1063-7.

Mayr NA, Wen BC, Hussey DH, Burns CP, Staples JJ, Doornbos JF, Vigliotti AP. The role of radiation therapy in the treatment of solitary plasmacytomas. *Radiother Oncol* 1990;17:293-303.

Soutar R, Lucraft H, Jackson G, Reece A, Bird J, Low E, Samson D. Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma. *Br J Haematol* 2004;124:717-26.

Wilder RB, Ha CS, Cox JD, Weber D, Delasalle K, Alexanian R. Persistence of myeloma protein for more than one year after radiotherapy is an adverse prognostic factor in solitary plasmacytoma of bone. *Cancer* 2002;94:1532-7.

18.1.14 MGUS

Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Best practice & research* 2005;18:689-707.

Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, Melton LJ, 3rd, Bradwell AR, Clark RJ, Larson DR, Plevak MF, Dispenzieri A, Katzmann JA. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2005;106:812-7.