

# Myelom

Nationellt vårdprogram

2024-01-23 Version: 3.2

# Innehållsförteckning

<b>Kapitel 1 .....</b>	<b>9</b>
<b>Inledning.....</b>	<b>9</b>
1.1 Vårdprogrammets giltighetsområde.....	9
1.2 Förändringar jämfört med tidigare version .....	10
1.3 Standardiserat vårdförlopp .....	11
1.4 Lagstöd .....	11
1.5 Evidensgradering .....	12
<b>Kapitel 2 .....</b>	<b>14</b>
<b>Mål med vårdprogrammet .....</b>	<b>14</b>
<b>Kapitel 3 .....</b>	<b>15</b>
<b>Bakgrund och orsaker.....</b>	<b>15</b>
<b>Kapitel 4 .....</b>	<b>17</b>
<b>Primär prevention och tidig diagnostik.....</b>	<b>17</b>
4.1 Livsstils- och riskfaktorer.....	17
4.2 Ärftlighet.....	17
4.3 Alarmsymtom .....	17
<b>Kapitel 5 .....</b>	<b>19</b>
<b>Symtom, kliniska fynd och diagnostik .....</b>	<b>19</b>
5.1 Symtom och kliniska fynd.....	19
5.2 Ingång till standardiserat vårdförlopp (SVF myelom) .....	20
5.3 Diagnostik och fortsatt utredning .....	21
5.3.1 S-beta-2-mikroglobulin.....	22
5.3.2 Fraktionerade proteiner i serum och urin .....	22
5.3.3 Fria lätta kedjor i serum (S-FLC) .....	22
5.3.4 Benmärgsundersökning.....	23
5.3.5 Bilddiagnostik .....	23
<b>Kapitel 6 .....</b>	<b>25</b>
<b>Kategorisering av tumören .....</b>	<b>25</b>

6.1	Diagnoskriterier .....	25
6.1.1	Behandlingskrävande/symtomatiskt myelom .....	25
6.1.2	MGUS (monoklonal gammopati av oklar signifikans) .....	26
6.1.3	Solitärt plasmocytom .....	26
6.1.4	Plasmacellsleukemi .....	27
6.2	Prognosfaktorer för behandlingskrävande myelom.....	27
6.2.1	Patientrelaterat .....	27
6.2.2	Stadium .....	27
6.2.3	Cytogenetiska förändringar .....	28
6.2.4	Andra prognosmarkörer.....	29
<b>Kapitel 7</b>	<b>.....</b>	<b>30</b>
<b>MGUS</b>	<b>.....</b>	<b>30</b>
7.1	Diagnoskriterier .....	30
7.2	Utredning av nyupptäckt M-komponent .....	30
7.3	MGRS, M-komponent med renal signifikans .....	30
7.4	Uppföljning av personer med MGUS .....	32
7.5	Riskfaktorer för malign transformation .....	32
<b>Kapitel 8</b>	<b>.....</b>	<b>34</b>
<b>Multidisciplinär konferens</b>	<b>.....</b>	<b>34</b>
<b>Kapitel 9</b>	<b>.....</b>	<b>35</b>
<b>Primär behandling</b>	<b>.....</b>	<b>35</b>
9.1	Val av behandling .....	35
9.2	Initial behandling för äldre patienter där högdosbehandling inte planeras .....	35
9.2.1	Översikt över behandlingskombinationer .....	36
9.2.2	Behandling av sköra patienter .....	37
9.2.3	Behandling av äldre patienter med njursvikt .....	39
9.2.4	Behandling av äldre patienter med pancytopeni .....	39
9.2.5	Behandling av mycket sköra patienter .....	39
9.3	Initial behandling för yngre patienter där högdosbehandling planeras .....	40
9.3.1	Behandlingsregimer .....	41
9.3.2	Högdosbehandling med autologt stamcellsstöd .....	41
9.3.3	Konsoliderings- och underhållsbehandling .....	42
<b>Kapitel 10</b>	<b>.....</b>	<b>44</b>
<b>Behandling av primärt plasmocytom</b>	<b>.....</b>	<b>44</b>
10.1	Behandling .....	44

10.1.1	Behandling solitärt skelettplasmocytom .....	44
10.1.2	Behandling solitärt extraskelletalt plasmocytom.....	45
<b>Kapitel 11</b>	<b>.....</b>	<b>46</b>
<b>Uppföljning och responsvärdering</b>	<b>.....</b>	<b>46</b>
11.1	MGUS .....	46
11.2	Asymtomatiska myelom .....	46
11.3	Uppföljning under pågående behandling .....	46
11.4	Uppföljning under behandlingsuppehåll .....	47
11.5	Myelom efter högdosbehandling (utan behandling) .....	47
11.6	Uppföljning av solitärt plasmocytom .....	47
11.7	Kriterier för respons och progress .....	47
<b>Kapitel 12</b>	<b>.....</b>	<b>49</b>
<b>Behandling av återfall</b>	<b>.....</b>	<b>49</b>
12.1	Tillgängliga återfallsbehandlingar.....	51
12.1.1	Ny högdosbehandling .....	51
12.1.2	Allogen transplantation .....	52
12.1.3	Kombinationsbehandlingar .....	52
12.1.4	Lenalidomid-baserad behandling (RD/RCD) .....	52
12.1.5	Bortezomib-baserad behandling (VRD/VTD/VCD/VD) .....	53
12.1.6	Karfilzomib-baserad behandling (KD/KCD/KRD/KDD).....	53
12.1.7	Kombinationer baserade på CD38 antikropp (CD38ak).....	54
12.1.8	Pomalidomid .....	55
12.1.9	Ixazomib .....	56
12.1.10	Bendamustin.....	56
12.1.11	VTD-PACE .....	56
12.1.12	Melfalan-prednisolon MP/MPV .....	57
12.1.13	Talidomid-baserad behandling.....	57
12.1.14	Panobinostat.....	57
12.1.15	Venetoclax .....	58
12.1.16	Chimeric antigenreceptor T-cells (CAR-T) och bispecifika T-cells antikroppar .....	58
12.1.17	Selinexor.....	60
12.1.18	Belantamab mafodotin .....	60
12.1.19	Elotuzumab.....	61
12.1.20	Perorala behandlingsregimer i senare linjer .....	61
12.2	Riktlinjer för val av behandling vid olika komplikationer .....	61
12.2.1	Aggressivt återfall med stor extramedullär tumörbörda.....	62
12.2.2	Palliativ cytostatikabehandling .....	62
<b>Kapitel 13</b>	<b>.....</b>	<b>63</b>
<b>Behandlingsregimer</b>	<b>.....</b>	<b>63</b>
13.1	Daratumumab (D).....	63



13.2	Benda .....	63
13.3	RD.....	63
13.4	VD (bortezomib-dexametason).....	63
13.5	KD56 (karfilzomib-dexametason) .....	64
13.6	KD70 (karfilzomib-dexametason) .....	64
13.7	KD-underhåll 27 + 56 (karfilzomib-dexametason) .....	64
13.8	PD (pomalidomid-dexametason).....	64
13.9	MP .....	64
13.10	TD (thalidomid-dexametason) .....	65
13.11	RCD (revlimid-cyklofosfamid-dexametason).....	65
13.12	DVD (daratumumab-bortezomib-dexametason) .....	65
13.13	VRD21 + 28 + lite (bortezomib-lenalidomid-dexametason).....	66
13.14	IRD (ixazomib-lenalidomid-dexametason).....	66
13.15	KCD (karfilzomib-cyklofosfamid-dexametason) .....	66
13.16	KRD (karfilzomib-lenalidomid-dexametason).....	67
13.17	PVD / PCD (pomalidomid-bortezomib-dexametason/pomalidomid-cyklofosfamid-dexametason).....	67
13.18	DRD (daratumumab-lenalidomid-dexametason).....	68
13.19	DVTD (daratumumab-bortezomib-talidomid-dexametason).....	68
13.20	DVCD (bortezomib-cyklofosfamid-dexametason) .....	68
13.21	DVRD (bortezomib-lenalidomid-dexametason).....	69
13.22	DMPV (daratumumab-melfalan-prednisolon-bortezomib).....	69
13.23	VTD-PACE .....	69
13.24	Underhållsbehandling efter autolog stamcellstransplantation .....	70
<b>Kapitel 14.....</b>		<b>71</b>
<b>Allogen stamcellstransplantation.....</b>		<b>71</b>
<b>Kapitel 15.....</b>		<b>73</b>
<b>Understödjande vård.....</b>		<b>73</b>
15.1	Bisfosfonatbehandling och annan osteoklasthämning .....	73
15.2	Infektionsprofylax .....	75
15.2.1	Antibakteriell profylax.....	76
15.2.2	Profylax mot reaktivering av varicella-zostervirus.....	76

15.2.3	Profylax mot pneumocystis jirovecii .....	76
15.2.4	Immunglobulinbehandling .....	76
15.2.5	Vaccinationer .....	77
15.3	Njursvikt .....	77
15.3.1	Handläggning vid akut njursvikt .....	78
15.3.2	Handläggning vid kronisk njursvikt .....	78
15.4	Hyperkalcemi .....	79
15.4.1	Mild hyperkalcemi (S-Ca < 2,9 mmol/l eller joniserat Ca < 1,45 mmol/l) .....	79
15.4.2	Måttlig eller svår hyperkalcemi (S-Ca ≥ 2,9 mmol/l eller joniserat Ca ≥ 1,45 mmol/l) .....	79
15.4.3	Svår, symtomgivande hyperkalcemi .....	80
15.5	Anemi .....	80
15.6	Venös tromboembolism .....	81
15.7	Perkutan vertebroplastik .....	82
15.8	Ryggmärgskompression .....	83
<b>Kapitel 16</b>	<b>.....</b>	<b>84</b>
<b>Palliativ vård</b>	<b>.....</b>	<b>84</b>
16.1	Inledning .....	84
16.2	Brytpunktssamtal .....	84
16.3	Palliativ strålbehandling .....	85
<b>Kapitel 17</b>	<b>.....</b>	<b>86</b>
<b>Omvårdnad och rehabilitering</b>	<b>.....</b>	<b>86</b>
17.1	Inledning .....	86
17.1.1	Patientens team .....	86
17.1.2	Kontaktsjuksköterska .....	87
17.1.3	Min vårdplan .....	87
17.1.4	Aktiva överlämningar .....	87
17.2	Psykosocialt omhändertagande .....	88
17.2.1	Information om diagnos .....	88
17.2.2	Barn som närstående .....	88
17.3	Löpande cancerrehabilitering .....	88
17.4	Nutrition och munhälsa .....	89
17.4.1	Nutrition .....	89
17.4.2	Munhälsa .....	90
17.5	Gastrointesterala besvär: förstoppning/diarré .....	90
17.6	Fatigue .....	91
17.7	Smärta – skelettsjukdom .....	91



17.7.1 Smärtbehandling .....	92
17.7.2 Hjälpmedel vid smärtproblematik.....	92
17.8 Neuropati .....	93
17.9 Kardiella biverkningar.....	93
17.10 Sexualitet .....	93
17.10.1 Sexuell hälsa .....	94
17.11 Fertilitet .....	94
<b>Kapitel 18.....</b>	<b>95</b>
<b>Egenvård .....</b>	<b>95</b>
18.1 Levnadsvanor .....	95
18.2 Rökning.....	95
18.3 Alkohol .....	95
18.4 Fysisk aktivitet.....	96
18.5 Matvanor .....	96
18.6 Solvanor.....	97
18.7 Komplementär och integrativ medicin (KIM) .....	97
18.8 Vaccinationer.....	97
18.9 Subkutana injektioner i hemmet .....	97
18.10 Vid akuta besvär .....	98
18.11 Kunskap och stöd till patienter och närstående .....	98
<b>Kapitel 19.....</b>	<b>99</b>
<b>Underlag för nivåstrukturering .....</b>	<b>99</b>
<b>Kapitel 20.....</b>	<b>101</b>
<b>Kvalitetsregister.....</b>	<b>101</b>
<b>Kapitel 21.....</b>	<b>102</b>
<b>Kvalitetsindikatorer och målnivåer.....</b>	<b>102</b>
21.1 Kvalitetsindikatorer fastställda i samråd med Svensk förening för hematologi (SFH) januari 2021.....	102
21.2 Andra kvalitetsindikatorer .....	103
<b>Kapitel 22.....</b>	<b>104</b>
<b>Referenser.....</b>	<b>104</b>

<b>Kapitel 23</b>	<b>120</b>
<b>Vårdprogramgruppens sammansättning</b>	<b>120</b>
23.1 Vårdprogramgruppen	120
23.2 Adjungerade medlemmar	121
23.3 Stödteam RCC Väst	121
23.3.1 Språkkonsult	121
23.3.2 Referenshanterare	121
23.4 Vårdprogrammets förankring	121
23.5 Jäv och andra bindningar	122
<b>Bilaga 1</b>	<b>123</b>
<b>Tidigare revideringar</b>	<b>123</b>





## KAPITEL 1

# Inledning

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

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

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

### 1.1 Vårdprogrammets giltighetsområde

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

Vårdprogrammet är utarbetat av den nationella arbetsgruppen och fastställt av Regionala cancercentrum i samverkan 2024-01-23. Beslut om implementering tas i respektive region i enlighet med överenskomna rutiner. Stödjande Regionalt cancercentrum är Regionalt cancercentrum Väst.

**Tidigare versioner:**

Datum	Beskrivning av förändring
2016-06-22	Version 1.0 fastställd av Regionala cancercentrum i samverkan
2019-10-29	Version 2.0 fastställd av Regionala cancercentrum i samverkan
2020-01-09	Version 2.1, korrigering av rubrik 13.6
2021-04-27	Version 3.0 fastställd av Regionala cancercentrum i samverkan
2022-06-14	Version 3.1 fastställd av Regionala cancercentrum i samverkan

Tidigare vårdprogram publiceras inte men kan begäras ut från Regionala cancercentrum, [info@cancercentrum.se](mailto:info@cancercentrum.se).

## 1.2 Förändringar jämfört med tidigare version

### Version 3.2 2024-01-23

- **Kapitel 3**  
Statistik har uppdaterats. Diagram med prevalens har lagts till.
- **Kapitel 5**  
Skelettröntgen har tagits bort.
- **Kapitel 6**  
Rekommendationer angående utsvarandet av den genetiska avvikelser 1q21, samt att procentandel (%) celler bör anges i svaret har lagts till.
- **Kapitel 7**  
MGRS (M-komponent med renal signifikans) kapitel har lagts till.
- **Kapitel 9**  
Frailty-bedömning tillagd, råd om dosminskningar för olika preparat.  
Primärbehandlingsrekommendationerna för äldre har förtydligats men inte ändrats. Konsolideringsbehandlingar har reviderats  
Underhållsbehandlingsdelen har reviderats och förtydligats.
- **Kapitel 12**  
Revidering av återfallskapitlet, uppdaterade referenser, nyare studier tillagda.  
Ingen ändring i rekommendationerna. Uppdateringar av NT-rådsbeslut.  
Car-T och bispecifika antikroppar har fått ett eget stycke. Följer NT-rådets beslut.



Rekommendationer om perorala behandlingsregimer i senare linjer tillagda, tidigare funnits med men har nu samlats i ett stycke.

- **Kapitel 13**  
Korrigeringar av behandlingsregimer till hur de används enligt klinisk rutin.  
Ändrad ordning.
- **Kapitel 15**  
Uppdatering av infektionsprofylax samt vaccinationer i enlighet med nya rekommendationer.  
Uppdatering angående DOAC under venös tromboembolism enligt nya riktlinjer.
- **Kapitel 16**  
Palliativ vård har flyttats till efter behandlingskapitlet på samma sätt som det finns i ALL-vårdprogrammet
- **Kapitel 17**  
Omvårdnad och rehabilitering har reviderats och flyttats.
- **Kapitel 20**  
Mindre revidering avseende IPÖ i kapitlet om kvalitetsregister
- **Kapitel 21**  
Kvalitetsindikatorer uppdaterade enligt tidigare beslut i januari 2022.  
Vårdprogramsgrupp uppdaterad.

Förändringar i tidigare revideringar, var god se mer information [Bilaga 1 Tidigare revideringar](#).

## 1.3 Standardiserat vårdförlopp

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

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

## 1.4 Lagstöd

Vårdens skyldigheter regleras bland annat i **hälso- och sjukvårdslagen** ([2017:30](#)). Den anger att målet med hälso- och sjukvården är en god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen, samt att hälso- och sjukvårdsverksamhet ska bedrivas så att kraven på en god vård uppfylls. God vård definieras enligt

Socialstyrelsen som kunskapsbaserad, ändamålsenlig, säker, patientfokuserad, effektiv och jämlik. Vårdprogrammet ger rekommendationer för hur vården ska utföras för att uppfylla dessa kriterier. Dessa rekommendationer bör därför i väsentliga delar följas för att man ska kunna anse att sjukvården lever upp till hälso- och sjukvårdslagen.

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

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

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

## 1.5 Evidensgradering

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

Ett flertal klassifikationer för evidensgradering används i dag för att utvärdera insatser i vården. Vi har i detta dokument valt att använda [Utvärdering av insatser i hälso- och sjukvården och socialtjänsten \(sbu.se\)](#).

Styrkan i rekommendationerna graderas i detta system enligt följande:

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



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

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

## KAPITEL 2

# Mål med vårdprogrammet

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

Det nationella myelomregistret ger möjlighet att utvärdera såväl behandlingsresultat som följsamhet till detta vårdprogram. Se även [Kapitel 21 Kvalitetsindikatorer och målnivåer](#) samt [Kapitel 20 Kvalitetsregister](#).



## KAPITEL 3

# Bakgrund och orsaker

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

Toxiska effekter av lätta immunglobulinkedjor kan orsaka njursvikt.

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

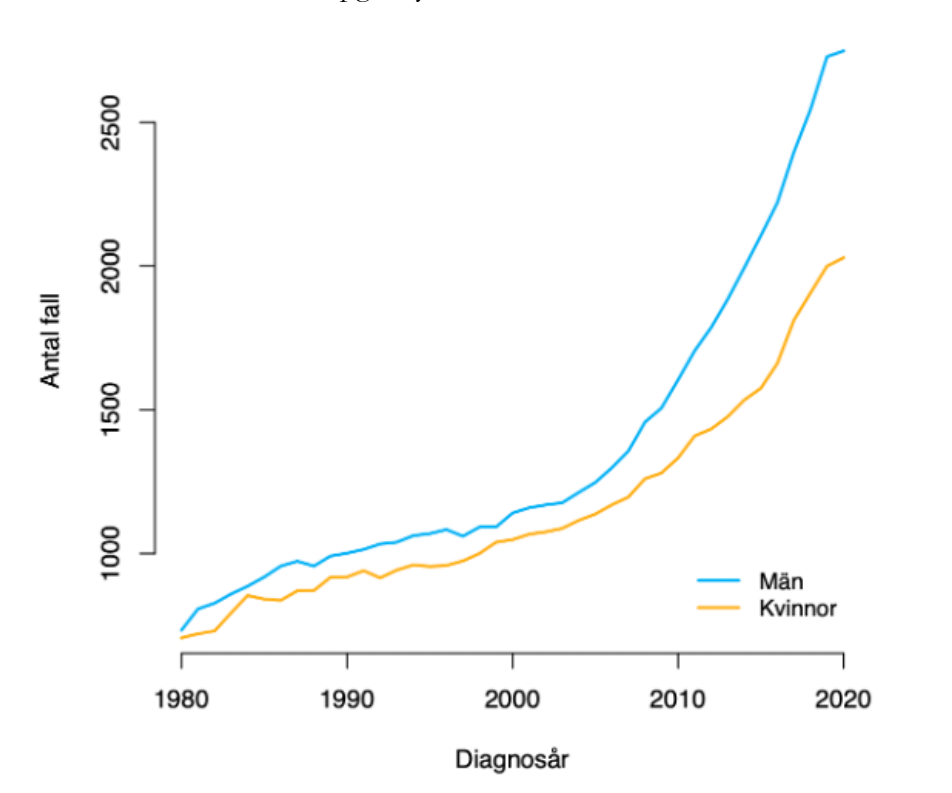
Myelom är efter lymfom den vanligaste hematologiska tumörsjukdomen med en incidens på ca 6/100 000 invånare och år, vilket innebär att ca 600 nya fall diagnostiseras i Sverige årligen.

Sjukdomen utgör ca 1 % av alla tumörer och 15 % av hematologiska tumörer. Myelom är ovanligt före 40-årsåldern och incidensen ökar snabbt med stigande ålder med en medianålder vid diagnos på omkring 72 år. Vid diagnos är 62 % av patienterna 70 år eller äldre, och 23 % är 80 år eller äldre.

Myelomsjukdomens naturalförlopp har ofta karaktären av en kronisk sjukdom. Sjukdomen är i dag inte möjlig att bota, men patienter kan leva många år med myelom, med olika typer av behandling i perioder. Behandlingen av myelom har kraftigt förbättrats under de senaste 15 åren, med tillkomst av flera nya läkemedel i behandlingsarsenalerna. Detta har lett till att överlevnaden vid myelom har

förbättrats. År 2020 levde 4 778 patienter med myelom i Sverige; 2 749 män och 2 029 kvinnor.

Prevalensen av myelom har ökat. På trettio år har antalet män tredubblats och antalet kvinnor dubblerats som lever med sjukdomen. Prevalensen kan förväntas öka ytterligare de närmaste åren till följd av både ökande antal äldre och förbättrad överlevnad pga. nya effektiva läkemedel.



**Diagram 1.** Prevalens hämtad från NORDCAN. Prevalens av myelom i Sverige för åren 1980–2020. Prevalens beräknas vid utgången av respektive år då jämförelse görs mellan hur många som fram till dess fått diagnosen och hur många av dessa som den sista december fortfarande är i livet.





## KAPITEL 4

# Primär prevention och tidig diagnostik

### 4.1 Livsstils- och riskfaktorer

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

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

### 4.2 Ärftlighet

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

### 4.3 Alarmsymtom

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

- spinal kompression
- allvarlig hyperkalcemi
- akut njursvikt.

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

- skelettfrakturer utan känt trauma
- lytiska skelettförändringar
- hög SR utan känd bakomliggande orsak

- skelettsmärta
- osteoporos hos män och yngre kvinnor
- hyperkalcemi
- njursvikt utan känd orsak
- hypogammaglobulinemi
- upprepade täta infektioner, framför allt i luftvägarna.

Se [avsnitt 5.3 Diagnostik och fortsatt utredning](#) för vilka primära prover som bör tas och vilka kriterier som bör vara uppfyllda innan man remitterar till hematolog eller internmedicinare.



## KAPITEL 5

# Symtom, kliniska fynd och diagnostik

### 5.1 Symtom och kliniska fynd

Vanliga symtom vid myelom är skelettsmärter, som ofta accentueras vid belastning och trötthet. Skelettsmärterna beror på frakturer till följd av urkalkning av skelettet. Det kan vara generell urkalkning, fläckvisa destruktionser, samt cytokineffekter. Tröttheten kan bero på anemi, försämrad njurfunktion eller elektrolytrubbning.

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

Följande symtom förekommer vid myelom:

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

- polyneuropati med symmetrisk perifer sensibilitetsnedsättning i nedre extremiteterna.
- Oliguri/anuri (mindre vanligt).
- Extraskelletala plasmocytom.

## 5.2 Ingång till standardiserat vårdförlopp (SVF myelom)

Välgrundad misstanke föreligger vid något av följande, oavsett symtom:

- M-komponent IgG eller IgA i serum > 15 g/l.
- M-komponent IgD eller IgE i serum oavsett storlek.
- Monoklonala lätta kedjor i urinen > 500 mg/dygn.
- S-FLC-kvot (involverad lätt kedja/icke-involverad lätt kedja) > 100 (involverad lätt kedja måste vara > 100 mg/l).
- Histopatologiskt eller cytologiskt fynd talande för plasmacellsmalignitet.
- Fynd vid bilddiagnostik talande för plasmacellsmalignitet.

**Välgrundad misstanke föreligger även vid:**

- **Minst ett av följande provsvar:**
  - hypogammaglobulinemi
  - M-komponent i serum eller urin (ej IgM)
  - patologisk S-FLC-kvot.

**Tillsammans med minst ett av följande symtom förutsatt att primär utredning inte ger annan förklaring:**

- anemi
- njursvikt
- hyperkalcemi
- fynd vid bilddiagnostik talande för plasmacellsmalignitet.

Patienter med M-komponent som inte uppfyller kriterierna för välgrundad misstanke ska utredas enligt ordinarie rutiner.

Se vidare information samt remissförfarande enligt [Standardiserat vårdförlopp \(SVF\)](#).



## 5.3 Diagnostik och fortsatt utredning

Utredningen vid misstänkt myelom ska primärt ske inom SVF myelom, men kan planeras individuellt utifrån klinisk bild, patientens ålder, allmäntillstånd, symtom och laboratoriefynd om SVF-kriterier inte är uppfyllda. Utredningen bör omfatta prover som anges nedan, följt av ytterligare undersökningar för att bekräfta diagnosen.

### Rekommendationer om prover vid misstanke på myelom i primärvården:

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

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

### Rekommendationer om specialistutredning vid välgrundad misstanke om myelom:

- Blodstatus, B-celler (differentialräkning).
- Elektrolytstatus inklusive P-albumin, P-kalcium (eller joniserat kalcium) och P-kreatinin.
- Leverstatus, LD, CRP.
- Fraktionerade proteiner i serum (t.ex. S-elfores).
- Fraktionerade proteiner i urin (t.ex. U-elektrofores), dygnsmängd urin.
- S-FLC.
- S-beta-2-mikroglobulin.
- Benmärgsprov.
- DT skelett.
- **Rekommendation om kompletterande specialistutredning vid konstaterat myelom:**
- Nytt benmärgsprov för FISH (se kapitel 6 Kategorisering av tumören).

- Benmärg och perifert blod till biobank.
- MR-kotpelare om utredningen i övrigt påvisat asymtomatiskt myelom (se [avsnitt 6.1.1.1 Icke behandlingskrävande/asymtomatiskt myelom \(smoldering myelom\)](#)).
- FDG-PET-CT kan övervägas vid kartläggning av plasmocytom eller extramedullär sjukdom.

### 5.3.1 S-beta-2-mikroglobulin

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

### 5.3.2 Fraktionerade proteiner i serum och urin

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

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

### 5.3.3 Fria lätta kedjor i serum (S-FLC)

Kvoten av fria lätta kedjor (FLC) i serum eller plasma är patologisk hos patienter med Bence Jones proteinuri. Provet kan därför användas som komplement till urinelektrofores. Man har sett att det kan vara en diskrepans på FLC-analysvar mellan olika metoder. Det rekommenderas därför att FLC analyseras med samma metod vid monitorering av sjukdom.

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



### 5.3.4 Benmärgsundersökning

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

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

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

### 5.3.5 Bilddiagnostik

DT myelomskelett är standard vid myelomutredning. DT har högre sensitivitet för skelettdestruktioner än skelettröntgen och kan även visualisera extraskelletal plasmocytomväxt.

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

FDG-PET-CT har hög sensitivitet men det kliniska värdet är inte tillräckligt utvärderat. Kan vara av värde vid utredning av plasmocytom eller extramedullär sjukdom.

#### 5.3.5.1 Tekniska aspekter på MR avseende IMWG-kriterier för symtomatiskt myelom

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

Fokal lesion definieras som tydlig fokal benmärgslesion med låg signal på T1 och hög signal på STIR > 5mm. Lesion i benmärgen uppenbart sekundär till

degenerativ sjukdom exkluderas. Om svårtolkad undersökning rekommenderas granskning av undersökning på specialklinik och/eller förloppskontroll efter 3–6 månader.

#### **5.3.5.2 Tekniska aspekter på DT myelomskelett**

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





## KAPITEL 6

# Kategorisering av tumören

### 6.1 Diagnoskriterier

#### 6.1.1 Behandlingskrävande/symtomatiskt myelom

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

Ovanstående OCH en eller flera av följande myelomtypiska fynd:

- ROTI (related organ or tissue impairment) orsakade av myelom:
  - hyperkalcemi
  - njursvikt
  - anemi
  - skelettförändringar – en eller flera osteolytiska lesioner ( $\geq 5$  mm)

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

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

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

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

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

#### **6.1.1.1 Icke behandlingskrävande/asymtomatiskt myelom (smoldering myelom)**

- M-komponent i serum  $\geq 30 \text{ g/l}$  eller monoklonala lätta kedjor i urin  $\geq 0,5 \text{ g/dygn}$  och/eller klonala plasmaceller i benmärgen  $10\text{--}60 \%$ .
- Ingen myelomrelaterad organpåverkan (ROTI) eller amyloidos.
- Inga myelomtypiska fynd – se [avsnitt 6.1.1 Behandlingskrävande/symtomatiskt myelom](#).

#### **6.1.2 MGUS (monoklonal gammopati av oklar signifikans)**

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

#### **6.1.3 Solitärt plasmocytom**

- Biopsiverifierad enstaka skelettdestruktion eller extraskelletal tumör orsakad av monoklonala plasmaceller.
- Normal benmärg.
- Normal DT myelomskelett förutom den primära solitära förändringen, eventuellt tillägg av PET-CT.
- Ingen myelomrelaterad organpåverkan i övrigt.

Kan ha benmärgsengagemang med plasmaceller  $< 10 \%$  och en liten M-komponent  $< 30 \text{ g/l}$ .



### 6.1.4 Plasmacellsleukemi

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

## 6.2 Prognosfaktorer för behandlingskrävande myelom

### 6.2.1 Patientrelaterat

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

### 6.2.2 Stadium

International staging system ISS: [\[11\]](#).

#### Steg 1

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

ISS kombinerar beta2-mikroglobulin som återspeglar tumörbörda och njurfunktion samt albuminnivån som är relaterad till patientens allmäntillstånd.

Vid användning av läkemedel som bortezomib och lenalidomid har ISS-prognostisk relevans med en femårsöverlevnad på 66 %, 45 % och 18 % för ISS-stadium I, II och III [\[12\]](#).

Reviderat ISS (R-ISS) [\[13\]](#):

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

**Steg 2**

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

**Steg 3**

Risk	Kriterier
<b>Normalt</b>	Normalt serum LD.
<b>Förhöjt</b>	Förhöjt serum LD (dvs. över laboratoriets övre referensvärde).

**Steg 4**

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

### 6.2.3 Cytogenetiska förändringar

Flera cytogenetiska avvikelser vid diagnos försämrar prognosen. De viktigaste är t(4;14) och del(17p) som i alla studier har varit associerade med sämre prognos. Även t(14;16) och dup(1q21) har i de flesta studier varit associerade med kortare överlevnad. Den prognostiska betydelsen av cytogenetiska förändringar är relaterad till de som ses vid diagnos. Betydelsen av förändringar i senare sjukdomsskeden är inte kända, vid återfall med få kvarvarande behandlingsalternativ kan det dock vara av intresse att analysera t(11;14) då denna förändring prognosticerar för behandlingssvar med venetoclax [\[14\]](#).

Vi rekommenderar FISH på CD138-selektade celler för t(4;14), t(11;14), t(14;16), del(17p), del(1p) och dup(1q21) (gain eller amp bör anges) som en lägsta standard i klinisk rutin. Procentandel positiva celler bör anges i svaret. Bäst prognostisk information får man med en kombination av ISS och cytogenetiska avvikelser, som R-ISS [\[13\]](#).



#### 6.2.4 Andra prognosmarkörer

Förhöjt laktatdehydrogenas (LD) är förenat med sämre prognos [\[15\]](#) och ingår i R-ISS.

## KAPITEL 7

# MGUS

### 7.1 Diagnoskriterier

Diagnoskriterier för MGUS finns i [avsnitt 6.1.2 MGUS \(monoklonal gammopati av oklar signifikans\)](#).

### 7.2 Utredning av nyupptäckt M-komponent

M-komponenter är vanligt förekommande med en prevalens på ca 3 % hos personer över 50 år och 5 % över 70 år.

I de flesta fall av nyupptäckt M-komponent föreligger en s.k. MGUS (monoklonal gammopati av oklar signifikans), som är ett preneoplastiskt tillstånd med viss benägenhet att övergå i myelom eller andra lymfoproliferativa sjukdomar [16]

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

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

### 7.3 MGRS, M-komponent med renal signifikans

MGRS är betäckningen på en lymfoproliferativ klonal gammopati med påverkan på njurfunktionen utan att diagnoskriterier för myelom, KLL,



lymfom eller Mb Waldenström är uppfyllda. Tillståndet karakteriseras med njursvikt utlöst av en klonal produktion av nefrotoxiskt klonalt immunglobulin. Den maligna klonen är oftast liten ( $< 30\text{g/l Ig}$ ,  $< 10\%$  plasmaceller i BM) likt MGUS. För diagnos krävs njurbiopsi. Förbättring i njursvikt och långvarig remission kan uppnås genom att eliminera den maligna klonen med målinriktad behandling [17].

### Rekommendationer

- Anamnes och status bör fokusera på fynd som kan stödja närvaro eller frånvaro av malign plasmacellssjukdom/lymfatisk sjukdom: skelettsmärtor, lymfkörtelförstoring, anemi, njurpåverkan, hyperkalcemi etc. (++++)
- Viss utvidgad laboratorieundersökning ska göras: blodstatus, S-kreatinin, S-kalcium och bestämning av fria lätta kedjor i serum (S-FLC). Vid abnorm FLC-kvot bör även urinelektrofores med kvantifiering av lätta kedjor göras. (++++)
- Vid abnorm FLC-kvot och involverad fri lätt kedja  $> 100\text{ mg/l}$  rekommenderas bestämning av NTproBNP med avseende på eventuell AL-amyloidosis. (++)
- Följande patienter bör remitteras till hematolog eller internmedicinare för fortsatt utredning:
  - symtom, undersökningsfynd eller laboratorieanalyser talar för malign plasmacellssjukdom, amyloidosis eller annan M-komponentrelaterad sjukdom föreligger
  - signifikant Bence Jones proteinuri föreligger ( $> 500\text{ mg/l}$ )
  - M-komponenten är av typ IgD eller IgE, oavsett koncentration
  - M-komponenten är av typ IgG och  $\geq 15\text{ g/l}$
  - M-komponenten är av typ IgA eller IgM och  $\geq 10\text{ g/l}$
  - FLC-ratio är  $< 0,26$  eller  $> 1,65$ .

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

## 7.4 Uppföljning av personer med MGUS

Personer med diagnostiserad MGUS löper en ökad risk att utveckla malign plasmacellssjukdom/lymfatisk sjukdom – vanligen myelom vid M-komponent av isotyp IgG eller IgA och lymfom vid M-komponent av isotyp IgM. Den absoluta risken för att utveckla myelom efter 20 år varierar mellan 2 % och 27 % beroende på riskfaktorer [18]. Risken kan generellt anges till 1 % per år och förefaller vara konstant under individens fortsatta levnad. Annorlunda uttryckt: risken är liten att en 80-åring ska ”hinna” utveckla myelom, men den är däremot betydande hos en 40-åring.

## 7.5 Riskfaktorer för malign transformation

Patienter med patologisk FLC-kvot löper större risk för progression oberoende av typ och koncentration av M-komponenten [18, 19].

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

### Rekommendationer

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

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

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

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





- Hos personer med M-komponent av typ IgG och koncentration  $\geq 15$  g/l, typ IgA eller IgM med koncentration  $\geq 10$  g/l, typ IgD eller IgE oavsett koncentration, eller abnorm FLC-kvot, bör utredningen kompletteras med benmärgsundersökning och DT myelomskelett eller lymfomutredning vid isotyp IgM. Detta ska också göras om symtom, undersökningsfynd eller andra laboratorieanalyser inger misstanke om malign plasmacellssjukdom, amyloidos eller annan M-komponentrelaterad sjukdom. (+++). Dessa personer bör följas upp av läkare med nya prover efter 3 och 6 månader och därefter 1 gång per år. Dessa kontroller kan skötas av allmänläkare och behöver inte ske hos specialist.

Personer med flera av de nämnda riskfaktorerna bör bli föremål för tätare kontroller. MRT kan övervägas vid starkare misstanke om myelom och negativ skelettundersökning. (+++)

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

Vid uppföljningskontroller bör man kontrollera proteinelektrofores av serum (och i relevanta fall urin), S-kreatinin och S-kalcium, Hb, vita blodkroppar och trombocyter. (++++)

Personer med MGUS av typ IgA eller IgM löper större risk att utveckla malign sjukdom än patienter med M-komponenter typ IgG [19].

## KAPITEL 8

# Multidisciplinär konferens

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



## KAPITEL 9

# Primär behandling

Behandlingsindikation föreligger om patienten uppvisar tecken på behandlingskrävande/symtomatiskt myelom, se [avsnitt 6.1.1 Behandlingskrävande/symtomatiskt myelom](#)

Målet med behandlingen är att få patienten symtomfri och förhindra progress av myelomorsakad organskada. Ofta sammanfaller detta med grad av respons. I litteraturen finns stöd för uppfattningen att graden av respons efter initial behandling kan användas som surrogatmarkör för sjukdomsfri och även total överlevnad. Detta är inte klart visat men ligger till grund för rekommendationen om ökad intensitet i initial behandling före högdos-melfalan.

### 9.1 Val av behandling

Valet av primärbehandling vid myelom baseras på ålder och samsjuklighet. Behandlingen av patienter upp till ca 70 års ålder, där det inte föreligger väsentlig samsjuklighet, är inriktad på induktionsbehandling följt av högdosbehandling med autolog stamcellstransplantation.

Behandlingen av patienter äldre än ca 70 år omfattar inte högdosbehandling.

Allogen stamcellstransplantation ingår inte som en rutinmässig del i behandlingen av myelom, varför principerna för detta avhandlas i ett särskilt kapitel.

Vid start av behandling, både primärbehandling och senare sjukdomsskeden, bör man undersöka om det finns pågående klinisk prövning där patienten kan erbjudas att delta.

### 9.2 Initial behandling för äldre patienter där högdosbehandling inte planeras

Med äldre patienter avses här patienter som inte bedöms vara kandidater för högdosbehandling med autologt stamcellsstöd pga. hög ålder eller samsjuklighet.

När man väljer behandlingsalternativ till äldre patienter bör man ta hänsyn till följande faktorer:

- Samsjuklighet (njur-, lung-, lever-, hjärta-, benmärgs-svikt, polyneuropati).
- Förmåga att utföra aktiviteter i dagliga livet och kognitiv funktion.
- Graden av funktionsförmåga.
- Viktminskning och låg fysisk aktivitet.
- Polyfarmaci.
- Nedsatt toxicitetstolerans.

Användning av nya läkemedel har förbättrat behandlingsresultaten för patienter med myelom, även hos äldre patienter där huvudmålet med behandlingen är att uppnå en lång total överlevnadstid och att säkerställa bästa möjliga livskvalitet.

#### Rekommendationer

- Dara-LenDex eller Dara-MPV rekommenderas som primärbehandling eftersom båda regimerna förlänger PFS och OS jämfört med LenDex respektive MPV . Båda är godkända av EMA och av NT-rådet.
- Dara-LenDex rekommenderas i första hand eftersom det oftast ger mindre biverkningar än Dara-MPV.

### 9.2.1 Översikt över behandlingskombinationer

**Daratumumab-lenalidomid-dexametason (DaraLenDex)** har undersökts i en stor randomiserad studie där man jämfört DaraLenDex med LenDex, som primärbehandling vid nydiagnostiserat myelom hos patienter som inte är aktuella för högdosbehandling med ASCT [20]. I båda armarna gavs behandling till progress eller icke acceptabel toxicitet. PFS var signifikant längre med DaraLenDex än kontrollarmen (median inte uppnådd respektive 34,4 månader; HR 0,53) och man såg även OS-fördel för DaraLenDex (median-OS inte uppnådd; HR 0,68) [21]. Intressant är att andelen äldre är hög i studien (44 % är > 75 år) [22]. DaraLenDex ger färre besök på mottagningen, ger mindre biverkningar och ger längre PFS jämfört med DaraVMP enligt de metaanalyser som finns [23].

**Daratumumab-bortezomib-melfalan-prednison (DaraVMP)** har jämförts med bortezomib-melfalan-prednison (VMP) i en stor studie på patienter med nydiagnostiserat myelom som inte är lämpliga för högdosbehandling med ASCT [24]. Alla patienter fick 9 cyklers behandling varefter daratumumab



fortsatte till progression eller oacceptabel toxicitet i kombinationsarmen, medan ingen underhållsbehandling gavs i kontrollarmen. PFS var signifikant längre i kombinationsarmen (median PFS inte uppnådd vs 19,1 månader, 18-månaders PFS 71,6 % vs 50,2 %). 3-års OS i DaraVMP armen var 78 % vs 67,9 % i VMP armen [25]. DaraVMP har EMA-godkänd indikation för behandling av patienter med nydiagnostiserat myelom som inte är lämpliga för högdosbehandling med ASCT samt vid återfall efter minst en tidigare behandling.

### 9.2.2 Behandling av sköra patienter

Valet av behandling hos äldre är i hög grad relaterat till deras aktuella hälsotillstånd och samsjuklighet. Denna bedömning är mycket viktig och kan underlättas av användbara index eller erfarenhetsbaserad klinisk bedömning.

För att bedöma patientens frailty kan man använda bl.a.:

(a) [IMWG-frailty index](#)

och/eller

(b) R-MCI2 Revised [Myeloma Comorbidity Index for Myelomapatients](#)

De kan hjälpa vidare att definiera om patienten är

- fit (0)
- intermediärt-fit (1)
- skör (2).

Se [tabell 1](#)

**Tabell 1. Frailty index risk factors IMWG frailty**

IMWG frailty index 1 (a)	0	1	≥2 (1 + Förekomst av hematologisk AE av grad 3–4.)
R-MCI2 (b)	1–3	4–6	7–9
Definiera fit	Fit	Intermediärt-fit	Sköra patienter
Dosnivå	0	1	2

[26]

Man kan också ta hänsyn till behandlingen som baseras på klinisk bedömning och riskfaktorer som

1. ålder > 75 år
2. måttlig eller svår funktionsnedsättning (hjälp behövs med hushåll och personlig hygien)
3. samsjuklighet eller organsvikt (hjärta, lungor, lever, njurar).

Ett förslag för reducerad behandling anpassad till svenska rutin och baserat på bedömning av tillstånd enligt [tabell 1](#) ses i [tabell 2](#).

**Tabell 2. Anpassning av läkemedelsdoser till äldre patienter**

Läkemedel	Dosnivå 0	Dosnivå -1	Dosnivå -2
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup> DAG 1, 4, 8, 11 var 3:e vecka	1,3 mg/m <sup>2</sup> DAG 1, 8, 15, 22 var 5:e vecka	1,0 mg/m <sup>2</sup> DAG 1, 8, 15, 22 var 5:e vecka
Thalidomid	100mg/d	50 mg/d	50 mg vad
Lenalidomid	25 mg/d DAG 1–21 var 4:e vecka	15 mg/d DAG 1–21 var 4:e vecka	10 mg/d DAG 1–21 var 4:e vecka
Pomalidomid	4 mg/d DAG 1–21 var 4:e vecka	3 mg/d (eller 4 mg/vad) DAG 1–21 var 4:e vecka	4mg var 3:e dag DAG 1–21 var 4:e vecka
Dexametason	20 mg DAG 1, 8, 15, 22 var 4:e vecka	12 mg/d DAG 1, 8, 15, 22 var 4:e vecka	lägsta tolerabel dos DAG 1, 8, 15, 22 var 4:e vecka
Melfalan	0,25 mg/kg DAG 1–4 var 4–6:e vecka	0,18 mg/kg DAG 1–4 var 4–6:e vecka	0,13 mg/kg DAG 1–4 var 4–6:e vecka
Cyklofosfamid	Daglig dos 50 mg/d DAG 1–21 var 4:e vecka ELLER Veckovis: 300mg/kvm (max 500 mg totaldos)	Daglig dos: 50 mg/vad DAG 1–21 var 4:e vecka ELLER Veckovis: 300 mg total dos	utsättning



Ixazomib 4mg dag 1, 8, 15 i 28 dagars cykel, 3 mg dag 1, 8, 15 i 28 dagars cykel, 2,3 mg dag 1, 8, 15 i 28 dagars cykel.

Daratumumab tolereras ofta väl och kan ges i ordinarie dos.

Karfilzomib bör ges med försiktighet hos äldre patienter pga. hög risk för kardiovaskulär toxicitet.

Ovannämnda tabell är en allmän rekommendation. Individuell bedömning bör göras inför start av behandling, och kontinuerlig utvärdering av behandlingens effekt och toxicitet är ytterst viktig. Man får vara beredd att anpassa dosering beroende på effekt/toxicitet och livskvalitet.

### 9.2.3 Behandling av äldre patienter med njursvikt

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

Vid akut njursvikt orsakad av myelom är det viktigt med behandling som ger snabb effekt för att snabbt förbättra njurfunktionen. Därför rekommenderas daratumumab och bortezomibinnehållande kombinationer, till exempel DVD. För övriga synpunkter på handläggning vid njursvikt hänvisas till [avsnitt 15.3 Njursvikt](#).

### 9.2.4 Behandling av äldre patienter med pancytopeni

Har patienten pancytopeni initialt rekommenderas daratumumab i kombination med bortezomib eller thalidomid. Daratumumab kan också ges som singelbehandling. G-CSF-stöd för att upprätthålla dosintensitet. Alternativa behandlingsregimer är bortezomib + steroider, thalidomid + steroider, eller kombinationen VTD. Alkylerare såsom melfalan och cyklofosfamid är svårdoserade vid pancytopeni och bör därför undvikas.

### 9.2.5 Behandling av mycket sköra patienter

Vid behandling av sköra patienter (t.ex. mycket gamla patienter, multipla komplicerande sjukdomar, pre-existerande neuropati av klinisk betydelse m.m.) kan man använda enbart bortezomib eller varannandagsadministrering av lenalidomid med steroidtillägg (se [avsnitt 13.3 RD](#)) och lägga till ytterligare preparat när man ser hur patienten tål behandlingen. Steroiddosen reduceras till dexametason 10–20 mg/vecka.

### 9.3 Initial behandling för yngre patienter där högdosbehandling planeras

#### Rekommendationer

- Patienter upp till 70 års ålder utan signifikant samsjuklighet bör få induktionsbehandling med kombination av anti-CD38 antikropp, proteasominhibitor, immunmodulerande läkemedel och kortison följt av högdos-melfalan och ASCT. (++++)
- För induktionsbehandling rekommenderas i första hand DVRD. (+++)
- För patienter med högrisk-cytogenetik, del(17p) rekommenderas dubbel/tandem-transplantation. (+++)
- Konsolidering med 2 cykler DVRD rekommenderas enligt Griffin-studien.
- Underhållsbehandling med lenalidomid (10–15 mg dag 1–21 i 28 dagars cykel) efter ASCT bör ges tills progress till patienter med normalriskcytogenetik eftersom det förlänger PFS och OS. (+++).
- Underhållsbehandling med kombination av lenalidomid och bortezomib tills progress kan övervägas till patienter med HR-cytogenetik, framför allt del17p eller t(4;14) (+). Vid intolerans till bortezomib kan underhållsbehandling med lenalidomid och karfilzomib eller daratumumab övervägas.

För patienter upp till 70 år och utan signifikant samsjuklighet är högdos-melfalan följt av autolog stamcellstransplantation (ASCT) standardbehandling, eftersom det visat förlängd progressionsfri överlevnad (PFS) jämfört med både konventionell cytostatikabehandling [27, 28] och behandling med mer moderna immunmodulerande preparat [29, 30]. Värdet av en bra respons på den initiala behandlingen före högdosbehandling har varit omdiskuterat, men ett flertal studier tyder på att en förbättrad initial respons leder till förlängd progressionsfri överlevnad och i vissa studier även total överlevnad. Högdosbehandling medför risk för infertilitet, se [avsnitt 17.11 Fertilitet](#).

Läkemedelskombinationer med fyra olika preparat rekommenderas inför ASCT. Data från randomiserade fas III-studier stödjer användningen av en kombination bestående av bortezomib plus dexametason plus ett immunmodulerande läkemedel (IMiD) och tillägg av anti-CD38 antikropp. Sådana kombinationer är t.ex. daratumumab, lenalidomid, bortezomib och dexametason (DVRD) eller daratumumab, bortezomib, talidomid och dexametason (DVTD) [31, 32].





DVTD kan enbart rekommenderas vid njursvikt och antal cykler bör begränsas. Byte till DVRD rekommenderas så snart njurfunktionen förbättras. Vid val av behandling bör man beakta att VTD-kombinationen med Dara kan ge upphov till bestående neuropati, vilket kan påverka patientens framtida behandlingsmöjligheter.

### 9.3.1 Behandlingsregimer

- DVRD, tillägg av anti-CD38 till VRD [32], bättre responsdata än VRD och mindre neuropati än DVTD.

Induktionsbehandling administreras under en kort period. Målet är att få bästa möjliga svar före stamcellsskörd och högdosbehandling (helst CR men god PR eller VGPR är acceptabelt). Normalt ges minst 4 cykler.

### 9.3.2 Högdosbehandling med autologt stamcellsstöd

Vissa små variationer förekommer i Sverige vad gäller mobiliseringsbehandling, främst G-CSF-tillförsel, målmängd stamceller samt vilken mängd stamceller som bör återföras vid högdosbehandling. Stöd finns för att dubbel högdosbehandling (efter bortezomibinnehållande induktionsbehandling) delvis kan överbrygga den negativa effekten av högriskkriterierna del(17p) [33-35]. Det finns inte stöd för att rekommendera dubbel högdosbehandling som första linjens behandling för standardriskpatienter. Målet är att samla tillräckligt med celler för att kunna ge två högdosbehandlingar, och minsta mängd stamceller att återföra är  $2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-celler/kg kroppsvikt (+++). Hos patienter som är > 65 år gamla utan del(17p) räcker det men insamling för en ASCT. Hos patienter < 60 år där det planeras för dubbel högdosbehandling rekommenderas att man skördar patienten för 3 högdosbehandlingar. DVRD-konsolidering rekommenderas efter dubbel högdos hos patienter med högriskkriterier.

#### 9.3.2.1 Mobiliseringsbehandling

Inför mobilisering bör patienten ha 1–3 veckors behandlingsfrihet. För mobilisering används cyklofosfamid  $2 \text{ g/m}^2$  i.v. följt av G-CSF eller enbart G-CSF enligt regionala anvisningar. Plerixafor kan användas på patienter där stamceller är svåra att mobilisera, efter lokala rutiner (+++).

#### 9.3.2.2 Högdosbehandling

Engångsdos av melfalan  $200 \text{ mg/m}^2$  i.v. (MEL200) anses vara standardkonditionering, följt av stamcellsinfusion enligt lokala anvisningar.

Dosen bör reduceras till 140 mg/m<sup>2</sup> för patienter med GFR < 30 ml/min. Vid dubbel/tandemtransplantation ges MEL200 vid båda högdosbehandlingarna, som ges med 2 månaders mellanrum.

### 9.3.3 Konsoliderings- och underhållsbehandling

Den övervägande majoriteten av patienter med myelom får ny sjukdomsprogress redan inom några år efter ASCT. Detta har lett till ett stort intresse för att pröva konsolidering och/eller underhållsbehandling i syfte att förlänga PFS och OS. Medan konsolidering består av administrering av en behandling under en begränsad tid i avsikt att uppnå ett djupare svar efter ASCT, är underhållsbehandling en kontinuerlig eller långvarig behandling (2 år) med målet att upprätthålla behandlingssvaret som uppnåts med ASCT. Underhållsbehandling och konsolidering startar vanligen inom 3 månader efter att stabil hematologisk rekonstitution uppnåts.

#### 9.3.3.1 Konsolideringsbehandling

I de randomiserade studier som undersökt DVRD och DVTD fick patienterna efter ASCT två konsolideringscykler med samma kombination (DVRD respektive DVTD) som använts vid induktion. Detta ledde till högre andel patienter med sCR- och MRD-negativitet efter avslutad konsolidering än efter ASCT [36, 37]. Av denna anledning rekommenderas två konsolideringscykler efter ASCT. Det är dock viktigt att göra en toxicitetbedömning före start av konsolidering och en individuell bedömning kring olika läkemedelsdoser.

#### 9.3.3.2 Underhållsbehandling

**Lenalidomid:** Tre studier visar att underhållsbehandling med lenalidomid jämfört med ingen behandling ger en påtaglig förlängning av PFS, medan OS var signifikant förlängd i endast en av studierna [38-41]. En meta-analys av dessa tre studier [38, 40, 41] har dock visat en signifikant förlängning av OS för de patienter som erhöll underhållsbehandling [42]. Effekten är bäst dokumenterad för patienter med normalrisk-cytogenetik. Optimal behandlingsduration är inte studerad i randomiserade studier. Nyligen presenterades långtidsuppföljning från en randomiserad fas III-studie där kontinuerligt lenalidomidunderhåll > 3 år associerades med längre PFS [43]. Även retrospektiva data talar för att behandling tills progress leder till längre PFS och OS [44]. Toxiciteten är måttlig.

**Daratumumab:** I CASSIOPEIA studie (DVTD vs VTD) randomiserades patienterna efter avslutad konsolidering till två års underhåll med daratumumab var 8:e vecka eller observation. PFS var signifikant längre för hela kohorten



men när man gjorde separat analys enbart på patienterna i DVTD armen sågs ingen PFS skillnad mellan daratumumabunderhåll och observation [36].

**Ixazomib:** Underhållsbehandling med ixazomib efter ASCT är undersökt i en stor randomiserad studie. Ixazomib förlängde mediantiden till start av behandling från 27,6 månader till 33,1 [45] men visade ingen OS vinst [46].

#### 9.3.3.3 Patienter med högriskmyelom

**Bortezomib:** Underhållsbehandling med bortezomib (1,3 mg/m<sup>2</sup> varannan vecka i 2 år) har i en fas 3 studie[47] efter bortezomib baserad induktion och ASCT visat överbrygga den negativa effekten av del(17p) i OS men inte denna av t(4;14). 8-års OS för patienter med och utan del 17p var 52 % vs 54 %. Real world data från patienter med del(17p) eller t(4;14) myelom talar också för förlängd PFS med bortezomib-underhåll (++) [48].

## KAPITEL 10

# Behandling av primärt plasmocytom

Diagnos genom påvisande av monoklonala plasmaceller i biopsi från tumör och uteslutande av engagemang av andra lokaler. Utredningens omfattning är densamma som vid konstaterat myelom. Därutöver rekommenderas DT (datortomografi) för kartläggning av tumörutbredning inför planerad strålbehandling och för att utesluta ytterligare skelettförändringar som ändrar diagnosen till multipla plasmocytom eller myelom [49]. FDG-PET-CT eller MR kan vara av värde.

## 10.1 Behandling

### 10.1.1 Behandling solitärt skelettplasmocytom

Solitära skelettplasmocytom är oftast lokaliserade till kotpelaren, framför allt brösttryggen, och bäckenet. Användandet av strålbehandling mot solitära skelettplasmocytom baseras i huvudsak på data från retrospektiva studier. Strålbehandling ger utmärkt lokal tumörkontroll, bäst respons på plasmocytom < 5 cm i diameter [50, 51].

Den ideala stråldosen är okänd, men en ofta använd stråldos är 40–50 Gy [50, 52, 53]. För tumörer < 5 cm i diameter rekommenderas strålbehandling till 40 Gy. För tumörer > 5 cm bör stråldos upp till 50 Gy eftersträvas [50, 53]. Maxdos 40 Gy mot ryggmärgen. Max 46 Gy vid behandlingar med 6 fraktioner/vecka och/eller konkomittanta cytostatika. Max 48 Gy utan cytostatika och 5 fraktioner/v. Strålbehandlingen ges med 2 Gy per fraktion och dag, daglig maxdos 2,14 Gy. Det är brukligt att gå upp till 46–48 Gy totalt om tumören är > 5 cm och lokaliserad i kotorna.

Behandlingen är kurativt syftande men trots initial strålbehandling ses progress till myelom hos 72 % inom tio år. Total överlevnad vid tio år anges till 52 % [50].



### 10.1.2 Behandling solitärt extraskelettalt plasmocytom

Extraskelettala plasmocytom är ovanligare än skelettala. 80 procent är lokaliserade i huvud-halsområdet [54], i huvudsak i övre luftvägarna. Andra mer ovanliga lokaler är mag-tarmkanalen, lever, lymfkörtlar, testiklar, hud, lungor och centrala nervsystemet. Användandet av strålbehandling mot solitära extraskelettala plasmocytom baseras i huvudsak på data från retrospektiva studier. Strålbehandling ger utmärkt lokal tumörkontroll och är kurativt syftande.

Den ideala stråldosen är okänd. En stråldos på 40 Gy eller högre ger bättre lokal tumörkontroll än stråldoser på mindre än 40 Gy [54]. För tumörer < 5 cm i diameter rekommenderas strålbehandling till 40 Gy. För tumörer > 5 cm bör stråldos upp till 50 Gy eftersträvas. Strålbehandlingen ges med 2 Gy per fraktion och dag [55]. För solitära extraskelettala plasmocytom på annan lokal än huvud-halsområdet, till exempel i mag-tarmkanalen, är radikalt kirurgiskt borttagande vanligtvis tillräckligt. Om fullständigt kirurgiskt borttagande av plasmocytomet inte är möjligt rekommenderas adjuvant strålbehandling [56]. Tillgängliga data stöder inte användande av adjuvant cytostatikabehandling [57]. Progress till myelom ses hos 36 % inom tio år. Total överlevnad vid tio år anges till 72 % [50].

#### Rekommendationer

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

## KAPITEL 11

# Uppföljning och responsvärdering

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

### 11.1 MGUS

Uppföljning av MGUS beskrivs [i avsnitt 7.4 Uppföljning av personer med MGUS](#).

### 11.2 Asymtomatiska myelom

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

### 11.3 Uppföljning under pågående behandling

Kontroll bör göras inför varje kur. Kontrollen bör omfatta klinisk bedömning av sjukdomsrelaterade symtom och biverkningar samt relevanta laboratoriedata, vanligen blodstatus, kalcium, kreatinin. Kvantifiering av M-komponent med S- och U-elfores eller FLC.

Vid en första kontroll där M-protein inte längre är detekterbart i serum eller urin vid sedvanlig elektrofores bör man göra immunfixation för att bedöma om CR föreligger. S-FLC följs på patienter med oligosekretoriskt myelom, som har en patologisk kapp/lambdakvot. S-FLC kan även ge tilläggsinformation hos



patienter med Bence Jones myelom och njursvikt. Benmärgsprov och PET-CT (under förutsättning den även är gjord vid diagnos) kan vid icke-sekretoriskt myelom utan patologisk FLC-kvot utgöra den enda tillgängliga parametern för responsutvärdering. Hos övriga patienter behöver man göra benmärgsprov för att bekräfta komplett remission vid negativ immunfixation.

## 11.4 Uppföljning under behandlingsuppehåll

Under behandlingsuppehåll bör patienten kontrolleras med 1–3 månaders intervall med prover enligt [avsnitt 11.3 Uppföljning under pågående behandling](#). Benmärgsprov och DT myelomskelett behöver inte utföras rutinmässigt utan endast vid klinisk indikation. Vid icke-sekretorisk myelom kan man även överväga uppföljning med PET-CT och/eller benmärgsundersökning var 6:e–12:e månad för att upptäcka progress [\[58\]](#). Patienten bör vara välinformerad om vilka symtom som kan ge misstanke om sjukdomsprogress och uppmanas att söka om sådana symtom uppstår.

## 11.5 Myelom efter högdosbehandling (utan behandling)

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

## 11.6 Uppföljning av solitärt plasmocytom

Responsutvärdering med PET-CT rekommenderas 3 månader efter avslutad behandling. Därefter rekommenderas uppföljning med prover enligt [avsnitt 11.3 Uppföljning under pågående behandling](#) var 3:e månad och PET-CT månad 6, 12 och 24 efter avslutad behandling och vid klinisk indikation.

## 11.7 Kriterier för respons och progress

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

- sCR = CR som nedan + normal FLC och inga klonala plasmaceller i benmärg mätt med immunhistokemi eller immunfluorescens.
- CR = Komplet respons: Ingen påvisbar M-komponent + negativ immunfixation i serum och urin och < 5 % plasmaceller i benmärg.

- VGPR = Mycket god partiell respons: Minskning av S-M-komponent med  $\geq 90\%$  och U- monoklonala lätta kedjor till  $< 100$  mg/24 tim. + regress av ROTI.
- PR = Partiell respons: Minskning av S-M-komponent med  $\geq 50\%$  och U- monoklonala lätta kedjor 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.
- SD = Stabil sjukdom, inga kriterier för respons eller progress är uppföljda.
- PD = Progressiv sjukdom: Något av följande kriterier:
  - $\geq 25\%$  ökning av M-komponent i serum (dock minst 5 g/l absolut ökning) och/eller av monoklonala lätta kedjor i urin (dock minst 200 mg/24 tim. absolut ökning), alternativt en ökning av differensen mellan FLC kappa och lambda som överstiger 100 mg/l (gäller endast patienter utan mätbar M-komponent i serum eller monoklonala lätta kedjor i urin).
  - Ökning av andelen plasmaceller i benmärg med  $\geq 25\%$  (dock minst 10 % absolut ökning).
  - Tillkomst av nya eller säkerställd tillväxt av kända bendestruktioner eller mjukdelplasmocytom.
  - Nyttillkommen hyperkalcemi.





## KAPITEL 12

# Behandling av återfall

### Rekommendationer

#### När ska behandling initieras vid återfall?

- Det är viktigt att inte vänta för länge så att patienten hinner få symtom eller organpåverkan, t.ex. nya skelettlesioner. Om man väljer att avvakta med behandling vid biokemiskt återfall bör M-komponenten följas månadsvis. Om riskfaktorer för snabb progress föreligger, såsom aggressiv sjukdom vid diagnos, kort första remission, suboptimal respons, eller tidigare njursvikt utlöst av fria lätta kedjor eller högrisk cytogenetik, bör man överväga att starta behandling direkt när biokemiskt återfall konfirmerats [\[59\]](#).

#### Hur länge ska man behandla?

- Om behandlingen tolereras väl och ger god respons bör längre tids behandling eller behandling till progress eftersträvas. Det kan vara motiverat att stoppa behandlingen om ett stabilt behandlingssvar är uppnått för att minska risken för toxicitet. För underhållsbehandling, se avsnitt [2.3.3 Konsoliderings- och underhållsbehandling](#).

#### Första återfall med långsam M-komponentstegring utan symtom

- Överväg CD38antikropps-baserad behandling om det inte ingått i första behandlingslinjen. Vid långt första behandlingssvar utan underhåll (> 24 månader) kan man överväga samma behandling som i första linjen om den var vältolererad (++)
- Kort första behandlingssvar (< 12 månader) – Byt och starta behandling när biokemiskt återfall har konfirmerats. Använd behandling med tredrogekombination (+++). Välj CD38antikropps-baserad behandling om det inte ingått i första behandlingslinjen.
- Återfall under pågående behandling – Byt till annan behandlingstyp med nya läkemedel.

### Första återfall med snabb M-komponentsstegring och/eller progredierande symtom

- Starta behandling snabbt. Välj annan behandling än den som gavs vid första linjen. Kombinationer med proteasominhibitor, immunmodulerande läkemedel, CD38-antikropp och steroid kan övervägas, se [13.20 DVCD \(bortezomib-cyklofosfamid-dexametason\)](#) eller [13.16 KRD \(karfilzomib-lenalidomid-dexametason\)](#) (++), alternativt inkludera nya läkemedelsstudier. Vid tidigt återfall och snabb kinetik bör underhållsbehandling övervägas, se [avsnitt 9.3.3 Konsoliderings- och underhållsbehandling](#) (++).
- Om det rör sig om en ung välmotiverad patient kan man efter individuell bedömning överväga allogen transplantation. Se [kapitel 14 Allogen stamcellstransplantation](#).
- Återfall med solitärt skelettplasmocytom. Ge lokal strålbehandling (se [avsnitt 16.3 Palliativ strålbehandling](#)). Följ patienten noga och starta systemisk behandling först vid ny sjukdomsmanifestation. (+)

### Återfall efter flera linjers behandling

- Överväg inklusion i kliniska läkemedelsprövningar. Bispecifika antikroppar kan vara ett behandlingsalternativ, se [avsnitt 12.1.16 Chimeric antigenreceptor T-cells \(CAR-T\) och bispecifika T-cells antikroppar](#). Man kan ibland upprepa tidigare framgångsrik behandling. Hos patienter som fått flertalet behandlingslinjer och där sjukdomen är avancerad bör fokus läggas på livskvalitet. Hos patienter med flera återfall inom 2 år efter diagnos är prognosen dålig. Patienter med progress på lenalidomid, pomalidomid, bortezomib, karfilzomib och daratumumab kan vara kandidater för kliniska studier med nya läkemedel eller bendamustin, VTD-PACE. Vid FISH-avvikelse t(11;14) kan venetoclax i kombination med bortezomib övervägas vid återfall när godkända alternativ saknas.
- Kontakta en myelomexpert angående möjligheten att behandla med icke registrerade läkemedel. Ompröva behandlingen tidigt och byt preparatgrupp (++).

### Kontinuerlig behandling

Kontinuerlig behandling till progress bör övervägas till patienter med tidigt eller aggressivt återfall (++).



Återfall definieras av ökning av M-komponent eller Bence Jones proteinuri, eller fria lätta kedjor i serum (progressiv sjukdom (PD), se [avsnitt 11.7 Kriterier för respons och progress](#)), och/eller nya eller ökande osteolytiska skelettförändringar, hypercalcemi, anemi eller andra CRAB-kriterier som man bedömer bero på myelomsjukdomen (klinisk relaps).

Valet av behandlingsregim vid progress är beroende av flera faktorer.

#### **Sjukdomsrelaterade faktorer**

- Längden på föregående behandlingssvar.
- Indolent eller aggressivt återfall.
- Högriskkriterier (R-ISS).
- Klinisk transformation med utveckling av nya sjukdomsmanifestationer som njursvikt, skelettsjukdom, leukopeni.

#### **Behandlingsrelaterade faktorer**

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

#### **Patientrelaterade faktorer**

- Benmärgsreserv.
- Perifer neuropati eller annan toxicitet, t.ex. DVT.
- Ålder, samsjuklighet, t.ex. njursvikt, hjärtsjukdom, allmäntillstånd etc.
- Livskvalitet och patientönskemål.

## **12.1 Tillgängliga återfallsbehandlingar**

### **12.1.1 Ny högdosbehandling**

Om sparade celler finns, och 1:a respons varade mer än 24 månader efter ASCT, kan man rekommendera upprepad högdosbehandling. Byte av induktionsbehandling till karfilzomib innehållande kombination (t.ex. KCD eller KRd) [60] med karfilzomib underhåll eller fyra-drogskombination med anti-CD38 antikroppskombination. Om patienten inte genomgått högdosbehandling bör denna ges vid första återfallet.

## 12.1.2 Allogen transplantation

Se [kapitel 14 Allogen stamcellstransplantation](#).

## 12.1.3 Kombinationsbehandlingar

I första hand rekommenderas kombinationsbehandlingar inkluderande CD38 antikropp om det inte har använts tidigare, eller kombinationsbehandling med 3 eller flera preparat ur olika preparatgrupper. Om ett peroralt alternativ önskas kan ixazomib/lenalidomid/dexametason (IRD) övervägas.

Vid första återfall till äldre, sköra patienter, med lång första respons, icke aggressivt återfall och som inte förväntas tolerera aggressiv behandling, rekommenderas kombination av två läkemedel. Tillgängliga kombinationer är lenalidomid/dexametason (RD), bortezomib/dexametason (VD), karfilzomib/dexametason (KD), daratumumab/dexametason (Dd eller Dara-VD) och pomalidomid/dexametason (Pd).

**Nedan följer en lista på möjliga kombinationsbehandlingar;**

## 12.1.4 Lenalidomid-baserad behandling (RD/RCD)

Lenalidomid i kombination med dexametason har jämförts med dexametason i två stora fas III-studier av patienter med återkommande och/eller refraktärt myelom [61, 62]. I båda studierna gavs lenalidomid 25 mg dag 1–21 i 28-dagarskuror och dexametason 40 mg dag 1–4, 9–12, 17–20 de 4 första cyklerna därefter dag 1–4. Mediantid till progression var 11,3 månader i kombinationsarmen och 4,7 månader i kontrollarmen respektive 11,1 månader vs 4,7 månader i de båda studierna. Även OS var signifikant längre med kombinationen. Neutropeni och venös tromboembolism var vanligare i kombinationsarmen. I en senare studie på nydiagnosticerade myelom var 1-årsöverlevnad bättre och toxiciteten lägre med kombination med lägre dos av dexametason (40 mg dag 1, 8, 15 och 22) som därför kan föredras framför allt till äldre [63].

Kombinationen lenalidomid, cyklofosfamid, dexametason (CRd) har undersökts i två mindre fas I/II-studier vid refraktär sjukdom eller återfall. I båda gavs lenalidomid dag 1–21 i 28-dagarskuror. I den ena studien, där alla var lenalidomidrefraktära och 66 % bortezomibrefraktära gavs cyklofosfamid 50 mg och prednisolon 20 mg kontinuerligt. PR eller bättre uppnåddes av 67 % och median PFS och OS var 12,1 och 29,0 månader [64]. I den andra gavs cyklofosfamid 600 mg iv dag 1 och 8 och Dexametason 20 mg dag 1–4 och 8–11



med overall respons rate 81 % och 2-års PFS 56 % och 30 månaders OS 80 % [\[65\]](#).

Lenalidomid, cyklofosfamid och dexametason är alla godkända för behandling av myelom.

### 12.1.5 Bortezomib-baserad behandling (VRD/VTD/VCD/VD)

Bortezomib är godkänt för behandling vid återfall av myelom, och behandlingen kan upprepas med god effekt. Behandling 1 x/vecka (1,3 mg/m<sup>2</sup> s.c.) i 5-veckorscykler medför mindre neuropati (4–5) och patienten kan hållas kvar på behandlingen längre med bibehållen respons. Bortezomib bör kombineras med steroider som dexametason 20 mg p.o. samma dag och dagen efter bortezomib-injektion. Vid aggressivt återfall kan man initiera behandlingen med två 3-veckorscykler. VRD, VTD och VCD [\[66, 67\]](#) är alla aktiva i relapssituationen och ges till patienter som återfallit efter begränsad tid på bortezomib-baserad kombination och sedan stoppat behandling.

### 12.1.6 Karfilzomib-baserad behandling (KD/KCD/KRD/KDD)

Proteasomhämmaren karfilzomib är ofta ett bra alternativ i situationer där minskad risk för neurotoxicitet och neutropeni är viktiga för behandlingsval, och där frekventa mottagningsbesök (behandlingen ges intravenöst) accepteras. Karfilzomibs viktigaste biverkningar är hjärtpåverkan, hjärtsvikt, dyspné och blodtrycksstegring. Risken för biverkningar är större för patienter med känd hjärtsjukdom eller hypertoni samt hos äldre ( $\geq 75$  år), och karfilzomib bör användas med försiktighet för denna typ av patienter. För att minska risken för biverkningar är det viktigt att följa blodtryck under behandling och tidigt korrigera hypertoni [\[68\]](#).

Karfilzomib, dexametason (KD) är godkänd av EMA, samt rekommenderad av NT-rådet, för behandling av patienter med återfall och som har fått minst en tidigare behandlingsregim.

Kombinationen karfilzomib (dos 56/m<sup>2</sup>) och dexametason (KD) har visat sig vara effektivare än bortezomib-dexametason (VD) med avseende på förlängd PFS (18,7 vs 9,4 mån) [\[69\]](#) och OS (47,6 vs 40,0 mån) [\[69\]](#).

Kombinationen karfilzomib, cyklofosfamid samt dexametason (KCD) har visat god behandlingseffekt samt säkerhetsprofil i primärbehandlingsstudier till

patienter som, pga. ålder eller andra faktorer, inte bedömts vara kandidater för ASCT. Signifikanta biverkningar som observerades var framför allt neutropeni, anemi samt kardiopulmonella [70, 71]. Kombinationen är inte EMA-godkänd och inte diskuterad i NT-rådet

Kombinationen karfilzomib, lenalidomid samt dexametason (KRD) har jämförts med lenalidomid samt dexametason (RD) i återfallssammanhang där KRD visat signifikant förbättrad PFS (26,3 vs 17,6 mån) [72] samt OS (48,3 vs 40,4 mån) [73]. Kombinationen är EMA-godkänd för behandling av patienter med återfall och som har fått minst en tidigare behandlingsregim, och godkänt av NT-rådet för 2:a linjens behandling.

Kombinationen karfilzomib, daratumumab samt dexametason (KDD) har jämförts med karfilzomib samt dexametason (KD) i återfallssammanhang. KDD visade högre ORR och signifikant förlängd PFS (28,6 vs 15,2 mån) [74]. Kombinationen är EMA-godkänd men inte bedömd av NT-rådet.

Kombinationen karfilzomib, pomalidomide och dexametason (KPD) har utvärderats i en studie vid återfall efter en linjes behandling [75].

### 12.1.7 Kombinationer baserade på CD38 antikropp (CD38ak)

Daratumumab är en monoklonal CD38-antikropp som är EMA-godkänd för behandling av patienter med återfall där tidigare behandling inkluderat en proteasomhämmare och ett immunmodulerande medel och med uppvisad sjukdomsprogression vid senast givna behandling. Godkännandet baserades på en fas II-studie [76] där daratumumab monoterapi i denna patientpopulation hade ca 30 % ORR med en medianduration av respons på 7,4 månader. I denna studie administrerades daratumumab intravenöst.

Daratumumab finns idag som en subkutan injektion. Den subkutana beredningen jämfördes med den intravenösa i en randomiserad fas III-studie i samma patientpopulation [77]. Man såg ingen skillnad i ORR, PFS eller OS mellan de två beredningarna. Däremot noterades betydligt mindre administrationsrelaterade reaktioner i gruppen som fick den subkutana beredningen (13 % vs 34 %). Daratumumab ges idag rutinemässigt subkutant.

Daratumumab + bortezomib och dexametason (DVD) har jämförts i en randomiserad fas III-studie med enbart bortezomib och dexametason (VD) [78]. Cirka 50 % av patienterna i studien fick kombinationen vid första återfallet, och ca 2/3 hade tidigare fått bortezomib (och bedömdes ej refraktära till PI). ORR



och antal patienter med  $\geq$  VGPR var signifikant högre i DVD gruppen, liksom PFS (16,7 vs 7,1 mån). PFS-fördelen för DVD var oberoende av tidigare exponering till bortezomib och mest påtaglig hos patienter som tidigare fått enbart en behandlingslinje (27,0 vs 7,9 mån). Däremot var median-PFS för kombinationen enbart 7,8 månader hos patienter som var refraktära till lenalidomid. Även PFS2 var signifikant längre för DVD gruppen. Data om OS är inte tillgängliga än.

Daratumumab + lenalidomid och dexametason (DRD) har i en randomiserad fas III-studie visat högre ORR (inklusive djupa responser) och längre PFS (44,5 vs 17,5 mån) än enbart lenalidomid och dexametason [79].

NT-rådet har rekommenderat att använda daratumumab som monoterapi på ovanstående indikation eller DVD eller DRD för behandling av patienter med återfall efter minst en tidigare behandling. Däremot har NT-rådet rekommenderat att inte använda daratumumab i kombination med pomalidomid. Kombination kan övervägas i mycket selekterade fall, men är inte rekommenderad av NT-rådet.

På grund av stor risk för infusions- och injektionsreaktioner ska premedicinering med kortikosteroider, paracetamol och antihistamin enligt FASS ges. Infusionsreaktionerna är vanligast vid första infusionen. Från och med tredje dosen daratumumab kan man, förutsatt att patienten inte har reagerat tidigare, ta bort all premedicinering.

Isatuximab är en annan CD38 antikropp som har visat liknande resultat med daratumumab som monoterapi hos patienter med sen relaps av MM [80]. Isatuximab är godkänd i kombination med pomalidomid och dexametason (IPD) för patienter med RRMM som tidigare har genomgått minst två behandlingar inklusive lenalidomid och en PI och med uppvisad sjukdomsprogression vid senaste behandlingen. Detta baseras på en fas III-studie [81] som jämförde IPD med PD i denna patientpopulation. Studien visade längre median PFS med IPD (11,5 vs 6,5 mån). NT-rådet har beslutat att Isatuximab inte rekommenderas i kombination med pomalidomid.

### 12.1.8 Pomalidomid

Pomalidomid i kombination med lågdos-dexametason är godkänt till patienter med återfall som har fått minst 2 tidigare behandlingsregimer, inklusive både lenalidomid och bortezomib, och som har uppvisat sjukdomsprogression efter den senaste behandlingen [82]. Den rekommenderade startdosen är 4 mg en gång dagligen som tas oralt på dag 1–21 i upprepade 28-dagarscykler.

Dexametason ges som 40 mg oralt en gång dagligen på dag 1, 8, 15 och 22 i varje 28-dagarscykel.

Flera studier har också undersökt kombinationen PCD, dvs. tillägg av p.o. cyklofosfamid till PD både som veckopulsar om 300–400 mg eller som dagligt tillägg om 50 mg [83, 84].

Kombinationen pomalidomid-bortezomib-dexametason (PVD) [85] har jämförts med bortezomib-dexametason (BortDex) i en stor randomiserad studie på patienter med återkommande/refraktärt myelom som fått 1–3 tidigare behandlingslinjer. 70 % av patienterna var lenalidomidrefraktära. Behandlingen gavs till progress. PFS var förlängd med PVD (median 11,2 vs 7,1 månader i hela studiepopulationen och 9,5 vs 5,6 månader för lenalidomidrefraktära).

PD är godkänd av EMA och NT-rådet. Tillägg av cyklofosfamid PCD är inte kostnadsdrivande och PVD är godkänd av EMA och kommer inte att behandlas av NT-rådet.

### 12.1.9 Ixazomib

Ixazomib är en peroral proteasomhämmare som i kombination med lenalidomid och dexametason (IRD) är EMA-godkänd för behandling av patienter med återfall som tidigare har fått minst en behandlingsregim [86]. Dosen är 4 mg på dag 1, 8 och 15 i 28-dagarscykler.

IRD är ett alternativ i situationer där minskad risk för neurotoxicitet är viktigt eller där ett oralt behandlingsalternativ är önskvärt. Kombinationen ger upphov till övergående hudutslag hos 25 % av patienterna. Detta kan behandlas med lokala steroider och behöver inte leda till utsättning av läkemedlet. IRD omfattas av läkemedelsförmånen som ett peroralt alternativ från 3:e linjens behandling. Rekommenderas inte som monoterapi.

### 12.1.10 Bendamustin

Bendamustin har inte indikation för behandling vid återfall av myelom men används inte sällan ändå, oftast i tredje behandlingslinjen eller senare [87]. Ges även i kombination med bortezomib.

### 12.1.11 VTD-PACE

VTD-PACE-regimen baserar sig på kombination av kemoterapi (PACE – 4 dagars kontinuerlig infusion av cisplatin, doxorubicin, cyklofosfamid, etoposid),





proteasomhämmare och immunomodulerande medicin [88]. Behandlingen ges med 4–6 veckor intervall [89].

Behandlingen har använts tidigare som primärbehandling för patienter med plasmacellsleukemi [90] och kan nu övervägas vid refraktär sjukdom. Kan användas till patienter med aggressivt förlopp såsom plasmacellsleukemi eller vid extramedullära plasmocytom hos patienter som tolererar aggressiv cytostatikaterapi. Även patienter med refraktär sjukdom mot lenalidomid, pomalidomid, bortezomib och karfilzomib) kan ha nytta av behandlingen [91].

Nästan 70 % respons finns beskrivet för refraktära patienter med PR hos 50 % [88]. Behandlingen kan användas som brygga till ny högdosbehandling eller annan terapi.

### 12.1.12 Melfalan-prednisolon MP/MPV

Många patienter förblir idag melfalan-naiva långt ut i behandlingskedjan. För sådana patienter kan MP eller MPV övervägas i sena behandlingslinjer.

Se [avsnitt 13.9 MP](#).

### 12.1.13 Talidomid-baserad behandling

Talidomid har inte indikation för behandling vid återfall av myelom, men är ett medel vi har stor erfarenhet av och det används flitigt i kombinationer [92].

Toxiciteten medför att man sällan överstiger dagsdoser på 200 mg. Vanlig startdos är 50 mg eller 100 mg dagligen.

### 12.1.14 Panobinostat

Panobinostat tillhör gruppen HDAC-inhibitorer och är, i kombination med bortezomib och dexametason, godkänt för behandling av patienter med återfall och som har fått minst 2 tidigare behandlingsregimer inklusive bortezomib och ett immunomodulerande läkemedel (dvs. talidomid, lenalidomid eller pomalidomid) [93, 94]. Rekommenderad startdos är 20 mg en gång dagligen som tas oralt på dag 1, 3, 5, 8, 10 och 12 i upprepade 21-dagarscykler upp till 8 cykler.

Bortezomib och dexametason ges i 3-veckorscykler med dosering enligt VD. Ytterligare 8 cykler med bortezomib veckovis kan övervägas. Viktigaste biverkningarna är trombocytopeni, diarré, ischemisk hjärtsjukdom och arytmier. De gastrointestinala biverkningarna har minskat betydligt när man övergick till s.c bortezomib i kombination med panabinostat, och utgjorde inget stort kliniskt problem i senare studier.

Det finns andra kombinationer, såsom panobinostat-karfilzomib [93] och panobinostat-lenalidomid-dexametason [95], som rekommenderas av NCCN guidelines i USA baserad på fas I–II- och fas II-studier.

### 12.1.15 Venetoclax

Venetoclax är en selektiv, oralt biotillgänglig BCL-2-hämmare som inducerar celldöd i myelomceller, särskilt i de med t(11;14), som uttrycker höga nivåer av BCL-2 [96]. Venetoclax har testats i olika kombinationer med bla. bortezomib, karfilzomib, cytostatika och steroider.

I BELLINI-studien, en fas III-studie med venetoclax plus bortezomib och dexametason hos myelompatienter med alla typer av kromosomavvikelse, visade en progressionsfri överlevnadsfördel för den armen med venetoclax men inte en överlevnadsfördel på grund av en hög dödlighet i infektion. Däremot fann man vid en subgruppsanalys att patienter med t(11;14) hade en sammantagen överlevnadsfördel.

Venetoclax bör därför enbart användas i återfallssituationer till patienter med t(11;14) och när det inte finns några andra bra behandlingsalternativ. I dessa specialfall kan man överväga att använda Venetoclax med adekvat infektionsprofylax mot herpes zoster och P jiroveci. Denna rekommendation sker i samråd med NT-rådet [14]. Venetoclax är inte godkänd för indikationen myelom av EMA eller FDA.

### 12.1.16 Chimeric antigenreceptor T-cells (CAR-T) och bispecifika T-cells antikroppar

#### Rekommendationer och praktiska råd vid användning av bispecifika antikroppar

- Bispecifika antikroppar (BCMA-CD3) är effektiva läkemedel med hög responsgrad, även till multirefraktära patienter. (++++)
- Vid uppstart av behandling använd dosupptitrering och profylax enligt fass med beredskap för cytokin release syndrom (CRS). (+++)
- Premedicineringen kan helt sättas ut när dosupptitreringen är klar och patienten har fått 2-3 doser utan tecken på CRS.
- Behandling med BCMA-CD3 ger upphov till agammaglobulinemi och därmed kraftigt ökad infektionsrisk. Alla patienter bör substitueras med immunglobuliner till IgG >4g/L. (+++)



- Behandling bör i de allra flesta fall glesas efter 2-3 månader till var annan vecka och efter 6 månader var 4:e vecka. Detta minskar delvis infektionsrisken och minskar risk för uttröttade T-celler samt är en förutsättning för kostnadseffektivitet. (+)
- Följ patienten med CRP och utred vid tecken på infektion, virusinfektioner inklusive CMV och luftvägsinfektioner är mycket vanligt, särskilt under de första månaderna. (++)

Bispecifika T-cellsantikroppar är antikroppar eller delar av antikroppar som binder dels epitop på målcellen, dels epitop på T-celler (CD3). Man riktar så in effektorcellen mot tumörcellen och denna dödas. Det finns idag tre epitoper mot vilka det finns bispecifika T-cells antikroppar som är godkända eller används i kliniska studier. Teclistamab, elranatamab, alnuctamab och invoseltamab är riktade mot BCMA (BCMA/CD3). Teclistamab är godkänd av EMA och NT-rådet, elranatamab är godkänd av EMA och bedöms förnärvarande av NT-rådet medan alnuctamab och linvoseltamab finns tillgängliga i kliniska studier. Talquetamab (GPRC5D/CD3) är också godkänd av EMA men är ej förhandlade i NT-rådet, och cevostamab (FcRH5/CD3) finns än så länge bara i kliniska studier.

De bispecifika T-cells antikroppar som finns mot BCMA har alla visat likvärdiga effekter i studier i sena skeden med en response rate på omkring 60 % och PFS strax under 12 månader [97]. Vanligaste biverkningarna är cytokin-frisättningssyndrom (CRS), som kan vara mycket allvarligt och ge upphov till hög feber, CRP-stegring, blodtrycksfall, andnöd och koma. Alla patienter får uttalad hypogammaglobulinemi och ska ha substitution. Långvariga virus- och bakterieinfektioner är vanliga.

Patienterna har i studierna lagts in för de första upptitreringsdoserna och vid feber ger man vanligtvis dexametason och paracetamol, men vid mer långvariga och uttalade symptom ger man tocilizumab. Poliklinisering av initiering av teclistamab har testats i mindre i serier [98] och bör kunna införas successivt. FASS rekommenderar att patienterna ska instrueras att hålla sig i närheten av vårdinrättning. Det är av stor vikt att den läkare som initierar behandlingen är väl förtrogen med preparatet och dess biverkningar.

Vårdprogramsgruppen rekommenderar användning av bispecifika antikroppar enligt NT-rådets rekommendationer. Förlängt dosintervall efter 6 månader vid behandling med BCMA-CD3 antikroppar är en förutsättning för att behandlingen ska vara kostnadseffektiv. Behandlingen bör registreras enligt

Svenska myelomgruppens anvisningar för att möjliggöra analys av dosintensitet och behandlingseffekt.

CAR-T är modifierade autologa T-celler som skördas, odlas och genmodifieras för att uttrycka en tumörspecifikbindande receptor. Efter en lättare form av konditionering återförs de modifierade cellerna till patienten, som därefter kan hitta och avdöda tumörceller. CAR-T mot myelom är riktade mot BCMA och det finns två preparat som har genomgått kliniska prövningar. Ide-cel har i studier en response rate på 89,5 % och PFS på 12,1 månader [99]. Cilta-cel har visat bättre resultat med en response rate på 97,9 % och PFS 34,9 månader [100, 101].

Både Ide-cel och Cilta-cel är godkända av EMA, implementering/värdering av NT-råd pågår i Sverige. Vårdprogramsgruppen rekommenderar användning enligt NT-rådets rekommendationer.

### 12.1.17 Selinexor

Selinexor, är en selektiv hämmare av cellkärne-export, genom att binda till exportin 1 och därmed blockera transporten av flera proteiner som är involverade i tillväxt från cellkärnan till cytoplasman [102]. Detta leder till stopp i cellcykeln och apoptos. Selinexor tillsammans med dexametason [103] är godkänt av FDA vid refraktär sjukdom mot minst två proteasominhibitorer, två immunmodulerade substanser och daratumumab. Prövningar pågår med olika kombinationer med bortezomib, karfilzomib, pomalidomid och daratumumab. Gastro-intestinala biverkningar är vanliga [104]. Godkänt av EMA. Inte bedömt av NT-rådet och rekommenderas inte i normal klinisk rutin.

### 12.1.18 Belantamab mafodotin

Belantamab-mafodotin är en monoklonal anti-BCMA-antikropp konjugerad till den mikrotubulistörande substansen monometyluristatin F och ges som intravenös infusion var tredje vecka. Har visat singeldrogeffekt vid refraktär sjukdom [105] och har tidigare varit godkända av FDA och EMA till patienter som är refraktära mot en proteasominhibitor, en immunmodulerande substans och CD38-antikropp. En vanlig biverkan av belantamab-mafodotin är olika ögonsymtom inklusive keratit (71 %) [106] och behandling kräver bedömningar av ögonläkare. Belantamab mafodotin rekommenderas inte av NT-rådet.



### 12.1.19 Elotuzumab

Elotuzumab i kombination med lenalidomid och dexametason [107] är godkänt för behandling av patienter som har fått minst en tidigare behandlingsregim. Dosen är 10 mg/kg som i.v. infusion varje vecka (28-dagarscykel) på dag 1, 8, 15 och 22 under de första två cyklerna, och därefter från cykel 3 varannan vecka på dag 1 och 15. LenDex doseras enligt avsnitt 13.3, med undantag av att 28 mg dexametason (i stället för 40 mg) ska ges de dagar som elotuzumab ges. Särskilda infusionsrutiner (se FASS) ska beaktas, och premedicinering med kortikosteroider, antihistamin, paracetamol och H2-blockerare ska ges. Elotuzumab är granskat av NT rådet och bedömts som ej kostnadseffektivt.

### 12.1.20 Perorala behandlingsregimer i senare linjer

Cyklofosfamid i tablettform är oftast en väldigt tolerabel drog som går att kombinera med de flesta andra läkemedel aktiva mot myelom. Vanliga kombinationer är med de olika immunmodulerarna, men det går även utmärkt att kombinera med proteasomhämmare eller CD38-antikroppar. Man kan lägga till cyklofosfamid till en pågående behandling när man tycker att det behövs bättre respons, likväl som det går att starta en ny kombinationsbehandling. Kombinationen pomalidomid och cyklofosfamid har studerats i några små studier som visar ökat behandlingssvar jämfört med enbart pomalidomid [108]. En annan studie visade även ökad överlevnad på kombinationen jämfört med den förväntade överlevnaden på bara pomalidomide [84]. En studie med 53 patienter som progredierade på lenalidomid, som fick tillägg av oralt cyklofosfamid 250–500 mg en gång per vecka kunde visa partiell respons i 34 % av fallen [109]

Vanlig dosering är 250–500 mg en gång per vecka, men kan också doseras dagligen 50 mg eller sänka dosen till varannan dag om patienten inte tolererar högre doser.

## 12.2 Riktlinjer för val av behandling vid olika komplikationer

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

Komplikation	Lämpligt basläkemedel
Njursvikt	Bortezomib, karfilzomib, thalidomid, pomalidomid, daratumumab, bendamustin, doxorubicin
Trombocytopeni	Thalidomid, daratumumab
Neutropeni	Bortezomib, karfilzomib, thalidomid, daratumumab
Neurotoxicitet	Lenalidomid, pomalidomid, karfilzomib, bendamustin, daratumumab, ixazomib
Problem med parenteral behandling	Lenalidomid, thalidomid, pomalidomide, ixazomib

### 12.2.1 Aggressivt återfall med stor extramedullär tumörbörda

Kräver behandling snabbt. Tre- eller fyrdrogskombination rekommenderas. Kan ibland svara på konventionell kemoterapeutisk behandling av lymfomtyp t.ex. CHOP eller VTD-PACE även när patienten är refraktär mot sedvanlig myelombehandling. (+)

### 12.2.2 Palliativ cytostatikabehandling

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

För andra lämpliga regimer, se [kapitel 13 Behandlingsregimer](#).



## KAPITEL 13

# Behandlingsregimer

### 13.1 Daratumumab (D)

Daratumumab 1 800 mg s.c. vecka 1–8 (en gång i veckan), vecka 9–24 (var annan vecka), vecka 25– (var 4:e vecka). Premedicinering kan avslutas efter 2 doser om patienten inte haft någon biverkan.

### 13.2 Benda

Bendamustin 90–100 mg/m<sup>2</sup> i.v. dag 1 och 2 i 28 dagars cykel. Dosen avviker från FASS text som avser primärbehandling.

Prednison 60 mg/m<sup>2</sup> peroralt dag 1 till 4.

Kan kombineras med VD eller RD men då bör man reducera dos på bendamustin. Steroider ges då enligt det ena schemat.

### 13.3 RD

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

Dexametason 20–40 mg p.o. en dag per vecka kontinuerligt. Steroiden kan sättas ut när stabil respons har uppnåtts. Ny behandlingscykel startas dag 29.

För dosreduktion vid cytopeni och nedsatt njurfunktion hänvisas till FASS.

### 13.4 VD (bortezomib-dexametason)

Bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> s.c. dag 1, 4, 8 och 11 i varje 3-veckors behandlingscykel. Alternativt veckodos bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> s.c. dag 1, 8, 15 och 22 i varje 5-veckors behandlingscykel. För dosjustering vid toxicitet hänvisas till FASS.

Om snabb effekt önskas kan man inleda med 2 doser per vecka och sen reducera till en dos per vecka.

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

### 13.5 KD56 (karfilzomib-dexametason)

Startdos karfilzomib 20 mg/m<sup>2</sup> i.v. dag 1, 2 i första cykeln, därefter doshöjning till karfilzomib 56 mg/m<sup>2</sup> i.v. dag 1, 2, 8, 9, 15 och 16 i varje 28-dagars behandlingscykel.

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

### 13.6 KD70 (karfilzomib-dexametason)

Startdos karfilzomib 20 mg/m<sup>2</sup> i.v. dag 1 i första cykeln därefter doshöjning till karfilzomib 70 mg/m<sup>2</sup> i.v. dag 1, 8, 15 i varje 28-dagars behandlingscykel.

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

### 13.7 KD-underhåll 27 + 56 (karfilzomib-dexametason)

Startdos karfilzomib 27 mg/m<sup>2</sup> i.v. dag 1, 15 i 28-dagarscykel. Doshöjning efter 4 doser till karfilzomib 56 mg/m<sup>2</sup> i.v. alternativt 70 mg/m<sup>2</sup> dag 1, 15 i varje 28-dagars behandlingscykel.

### 13.8 PD (pomalidomid-dexametason)

Pomalidomid 4 mg x 1 p.o. dag 1–21 följt av 1 veckas behandlingsuppehåll. Dexametason 20–40 mg p.o. en dag per vecka kontinuerligt.

Ny behandlingscykel startas dag 29.

För dosreduktion vid cytopeni och nedsatt njurfunktion hänvisas till FASS. Vid behov av dosreduktion kan man överväga intermittent dosering.

### 13.9 MP

Melfalan 0,25 mg/kg p.o. dag 1–4.

Prednison 2 mg/kg p.o. (vanligen 100 mg/dag) dag 1–4. Melfalan bör tas på fastande mage ½ timme före frukost.

Kuren upprepas var 4-6:e vecka.

Till en del patienter kan kurerna 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 melfalandosen i nästa kur med 25–30 %. Vid nadir för neutrofila  $< 0,5$  eller TPK  $< 50$  reduceras melfalandosen 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 melfalandos.

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

### 13.10 TD (thalidomid-dexametason)

Talidomid 50–100–200 mg p.o. till natten.

Dexametason 20–40 mg p.o. en dag per vecka kontinuerligt.

### 13.11 RCD (revlimid-cyklofosfamid-dexametason)

RD enligt [avsnitt 13.3 RD](#)

Sendoxan 50mg x1 p.o. dag 1–21 (28).

### 13.12 DVD (daratumumab-bortezomib-dexametason)

Bortezomib  $1,3 \text{ mg/m}^2$  s.c. dag 1, 4, 8 och 11 i varje 3-veckors behandlingscykel.

Alternativt veckodos bortezomib  $1,3 \text{ mg/m}^2$  s.c. dag 1, 8, 15 i varje 4-veckors behandlingscykel.

Om snabb effekt önskas kan man inleda med 2 doser per vecka och sen reducera till en dos per vecka.

Dexametason 20 mg p.o. ges samma dag som bortezomib och dagen därpå + tillägg av daratumumab, se [avsnitt 13.1 Daratumumab \(D\)](#)

Om man ger bortezomib i 3 veckors cykler rekommenderas daratumumab 1ggr/vecka de första 9 doserna, följande 5 doser ges var 3:e vecka och sedan var 4:e vecka tills progress.

### **13.13 VRD21 + 28 + lite (bortezomib-lenalidomid-dexametason)**

Bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> s.c. dag 1, 4, 8 och 11 i varje 21-dagars behandlingscykel.

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

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

Alternativt veckodos bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> s.c. dag 1, 8 och 15 i varje 28-dagars behandlingscykel.

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

Dexametason som ovan eller 40 mg dag 1, 8, 15.

VRD lite [\[110\]](#) ges i 35-dagars behandlingscykel.

Bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> s.c. dag 1, 8, 15, och 22.

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

Lenalidomid 15 mg dag 1–21 följt av 14 dagars behandlingsuppehåll.

### **13.14 IRD (ixazomib-lenalidomid-dexametason)**

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

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

Lenalidomid 25 mg dag 1–21 i varje 28-dagars behandlingscykel.

### **13.15 KCD (karfilzomib-cyklofosamid-dexametason)**

Startdos karfilzomib 20 mg/m<sup>2</sup> i.v. dag 1, 2 i första cykeln, därefter doshöjning till karfilzomib 36 mg/m<sup>2</sup> i.v. dag 1, 2, 8, 9, 15 och 16 i varje 28-dagars



behandlingscykel. Alternativt kan karfilzomib doseras 1 gång per vecka, se KD70.

Cyklofosfamid 300 mg/m<sup>2</sup> (maxdos 500mg) p.o. dag 1, 8, 15 i varje 28-dagars behandlingscykel

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

### 13.16 KRD (karfilzomib-lenalidomid-dexametason)

#### **Karfilzomib 2 ggr/v:**

Startdos karfilzomib 20 mg/m<sup>2</sup> i.v. dag 1 i första cykeln därefter doshöjning till karfilzomib 27 mg/m<sup>2</sup> i.v. dag 1,2, 8, 9 och 15, 16 i varje 28-dagars behandlingscykel.

Lenalidomid 25 mg x 1 p.o. dag 1–21 i varje 28-dagars behandlingscykel.

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

#### **Karfilzomib 1 g/v:**

Startdos karfilzomib 20 mg/m<sup>2</sup> i.v. dag 1 i första cykeln därefter doshöjning till karfilzomib 56 mg/m<sup>2</sup> i.v. dag 1, 8 och 15 i varje 28-dagars behandlingscykel.

Lenalidomid 25 mg x 1 p.o. dag 1–21 i varje 28-dagars behandlingscykel.

Dexametason 20 mg p.o. dag 1, 8, 15 i varje 28-dagars behandlingscykel.

### 13.17 PVD / PCD (pomalidomid-bortezomib-dexametason/pomalidomid-cyklofosfamid-dexametason)

PVD: PD enligt [avsnitt 13.8 PD \(pomalidomid-dexametason\)](#), addera bortezomib enligt [avsnitt 13.4 VD \(bortezomib-dexametason\)](#).

PCD: PD enligt [avsnitt 13.8 PD \(pomalidomid-dexametason\)](#), addera cyklofosfamid 50 mg p.o. 1x1, dag 1–21 (28), alternativt ges som veckopulsar, se [avsnitt 13.15 KCD \(karfilzomib-cyklofosfamid-dexametason\)](#).

### 13.18 DRD (daratumumab-lenalidomid-dexametason)

Lenalidomid 25 mg dag 1–21 i varje 28-dagars behandlingscykel.

Dexametason 20–40 mg p.o. dag 1, 8, 15 i varje 28-dagars behandlingscykel.

Daratumumab 1800 mg s.c. i 28-dagars behandlingscykel dag 1, 8, 15 och 22 cykel 1–2. Dag 1, 15 i cykel 3–6. Dag 1 fr.o.m. cykel 7.

Behandlingen (med alla preparat) ges tills progress/oacceptabel toxicitet.

### 13.19 DVTD (daratumumab-bortezomib-talidomid-dexametason)

Bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> s.c. dag 1, 4, 8 och 11 av varje 4-veckors behandlingscykel.

Dexametason 40 mg p.o. dag 1–2, 8–9, 15–16, 22–23 (cykel 1 och 2) + dag 1–2 (cykel 3 och 4).

20 mg p.o. dag, 8–9, 15–16 (cykel 3 och 4) och 20 mg p.o. dag, 1–2, 8–9, 15–16 (cykel 5 och 6, konsolidering).

Talidomid 100 mg x 1 kontinuerligt under cyklerna – totalt 6 månader + tillägg av daratumumab, se [avsnitt 13.1 Daratumumab \(D\)](#), cykel 1–6.

### 13.20 DVCD (bortezomib-cyklofosfamid-dexametason)

Veckodos bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> s.c. dag 1, 8, 15 i varje 4-veckors behandlingscykel.

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

Cyklofosfamid 1 000 mg/m<sup>2</sup> i.v. dag 1 alternativt 500 mg p.o dag 1, 8, 15 + tillägg av daratumumab, se [avsnitt 13.1 Daratumumab \(D\)](#).



## 13.21 DVRD (bortezomib-lenalidomid-dexametason)

VRD21 se [avsnitt 13.13 VRD21 + 28 + lite \(bortezomib-lenalidomid-dexametason\)](#)+ tillägg av daratumumab se [avsnitt 13.1 Daratumumab \(D\)](#).

## 13.22 DMPV (daratumumab-melfalan-prednisolon-bortezomib)

Daratumumab 1 800 mg s.c. i 42-dagars behandlingscykel dag 1, 8, 15, 22, 29 och 36 cykel 1. Dag 1 och 22 cykel 2–9. Ges var fjärde vecka efterföljande som underhåll.

Melfalan p.o. (9 mg/kvm kroppsytta) ges dag 1–4 av 42 i varje kur, cykel 1–9.

Prednisolon p.o. (60 mg/kvm kroppsytta) ges dag 1–4 av 42 i varje kur, cykel 1–9.

Bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> s.c. dag 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 cykel 1 (42 dagar).  
Cykel 2–9 dag 1, 8, 22 och 29 av 42 dagars kur.

## 13.23 VTD-PACE

Cisplatin 10mg/m<sup>2</sup>/dag (total 40mg/m<sup>2</sup>) – kontinuerlig 24 timmar infusion dag 1–4.

Etoposid 40 mg/m<sup>2</sup>/dag (total 160 mg/m<sup>2</sup>) – kontinuerlig 24 timmar infusion dag 1–4.

Doxorubicin 10 mg/m<sup>2</sup>/dag (total 40 mg/m<sup>2</sup>) – kontinuerlig 24 timmar infusion dag 1–4.

Cyklofosfamid 400 mg/m<sup>2</sup>/dag (total 1 600 mg/m<sup>2</sup>) – kontinuerlig 24 timmar infusion dag 1–4.

Dexametason 40 mg p.o. dag 1–4.

Bortezomib 1,0 mg /m<sup>2</sup> sc dag 1, 4, 8 och 11.

Thalidomid 50–400 mg p.o. dag 1–28.

Kan upprepas 1–2 gånger i 28-dagarscykler.

**Beredning av VTD-PACE:**

Doxorubicin kan blandas i 500 ml NaCl/24 timmar.

Cisplatin, etoposid och cyklofosfamid (dvs. alla tre) kan blandas i 1 000 ml NaCl/24 timmar.

De två dropparna kan ges parallellt i samma infart.

## **13.24 Underhållsbehandling efter autolog stamcellstransplantation**

Rekommenderad startdos är lenalidomid 10 mg oralt en gång dagligen i 3-veckorscykler följt av en veckas paus. Efter 1–3 månaders behandling kan dosen höjas till 15 mg oralt. Behandlingen ges till PD.

Bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> s.c. 1 injektion varannan vecka i två år.

## KAPITEL 14

# Allogen stamcellstransplantation

**Rekommendationer**

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

Allogen transplantation (allo-SCT) med benmärg och senare blodstamsceller har i Sverige utförts vid myelom sedan 1980-talet. Trots detta ingår inte allo-SCT i rutinbehandlingen vid myelom, och ingen konsensus finns bland hematologer i världen om när och hur denna behandlingsform ska användas. Till stor del hänger detta ihop med behandlingens tidigare höga toxicitet och risk för död i transplantationsrelaterade komplikationer (TRM). Med myeloablativ konditionering låg denna risk så högt som 40 %, och registerstudier har visat att chansen till överlevnad var bättre för autolog stamcellstransplantation (ASCT) än för allo-SCT [111]. Efter övergången till reduced intensity conditioning (RIC) samt introduktion av bättre understödjande behandling, som infektionsprofylax och infektionsbehandling, har komplikationerna och mortalitetsrisken minskat väsentligt. ASCT följt av RIC-SCT har jämförts med enbart ASCT som del av primärbehandlingen i sex prospektiva kontrollerade

studier, baserade på ”biologisk randomisering” (tillgänglig HLA-matchad syskondonator eller inte) [112-119]. Två av studierna [112-114] visade förlängd långtidsöverlevnad med RIC-SCT, medan ingen skillnad sågs i de övriga [115-119]. De studier som visade fördel för RIC-SCT inleddes dock innan de nya effektiva myelomläkemedlen fanns tillgängliga, varför endast äldre typer av läkemedel användes i induktionsbehandlingen före transplantation.

För allo-SCT vid återfall efter ASCT finns data från ett fåtal retrospektiva studier, av vilka de flesta är små [120-123]. OS efter transplantation är ca 50–60 % efter tre års uppföljning, vilket i jämförelse med retrospektiva kontrollpatienter utan donator är bättre eller lika bra.

Resultaten är dock svårvärderade eftersom det rör sig om utvalda patienter som behandlats inom klinisk praxis. Det kan påpekas att situationen är liknande för allo-SCT även vid andra indikationer än myelom, eftersom det finns för få randomiserade, kontrollerade studier för att ge någon indikation.





## KAPITEL 15

# Understödjande vård

### 15.1 Bisfosfonatbehandling och annan osteoklasthämning

#### Rekommendationer

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

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

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

Behandling bör ges i minst 2 år (++). Vid CR efter högdosbehandling kan kortare behandlingstid övervägas. Vid progress av myelomsjukdom bör bisfosfonatprofylax återupptas (+).

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

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

Klodonat p.o., pamidronat i.v. och zoledronsyra i.v. minskar skelettsmärta, samt minskar incidensen av och förlänger tiden till skelettrelaterade händelser (SRE) vid symtomatiskt myelom [124-126]. Det har gjorts två större randomiserade studier där två bisfosfonatpreparat jämförts. I den ena jämfördes i.v. pamidronat med i.v. zoledronat [127]. Effekten på skelettsmärta och SRE var

likvärdig för de två preparaten. I den andra jämfördes i.v. zoledronat med p.o. klodronat.

SRE var signifikant färre och OS förlängd i den zoledronatbehandlade gruppen. Skillnad sågs både hos patienter med och utan skelettdestruktioner på slätröntgen [128]. Skillnad i OS har dock inte setts i någon direkt jämförande studie mellan zoledronat och pamidronat. Två doser av pamidronat, 90 mg vs 30 mg, har jämförts i en randomiserad studie. Ingen skillnad sågs [129].

Optimal behandlingstid med bisfosfonat är inte känd. I de randomiserade placebokontrollerade studierna gavs bisfosfonat i högst två år, varför detta rekommenderats. I MRC-IX-studien gavs emellertid zoledronat till progress. Värdet av detta är inte utvärderat [128].

Bisfosfonatbehandling kan leda till käkosteonekros (BONJ). Risken är större vid i.v. än p.o. behandling [128]. Förebyggande tandvård före behandlingsstart minskar risken. Om tandextraktion eller andra käkkirurgiska ingrepp behöver göras efter det att bisfosfonatprofylax startats finns inga belägg för att uppehåll med i.v. profylax är av värde eftersom bisfosfonaterna finns kvar i åratal i skelettet [130, 131].

Optimal tidpunkt för start av i.v. bisfosfonatprofylax är oklar. I ett par bisfosfonatstudier har patienter med asymtomatisk sjukdom inkluderats [132, 133]. Möjligen sågs en viss skelettskyddande effekt men i övrigt påverkades inte progress till behandlingskrävande sjukdom.

De kväveinnehållande bisfosfonaterna pamidronat och zoledronat kan ge tubulär skada och försämra njurfunktionen. Risken är störst om den rekommenderade dosen eller infusionshastigheten överskrids [124, 134-136]. Vid skelettsjukdom och samtidig svår njursvikt kan denosumab övervägas [137]. Denosumab är en monoklonal antikropp som binder RANKL och hämmar aktiveringen av dess receptor och påverkar på det sättet osteoklast funktion och överlevnad. Effekten upphör snabbt vid terapiavbrott jämfört med bisfosfonaterna. Denosumab har i en jämförande studie med zoledronat visat likvärdig effekt att förhindra skeletthändelser. Denosumab ges som s.c. injektion var 4:e vecka och har mindre renal toxicitet än bisfosfonater, men har inte tillräckligt utvärderats vid creatinin-clearance understigande 30 ml/min [137].



## 15.2 Infektionsprofylax

### Rekommendationer

- Antibiotikaprofylax mot bakteriella infektioner rekommenderas inte annat än i undantagsfall. (+++)
- Peroralt aciklovir 400 mg x 2 alternativt valaciklovir 250 mg x 2 bör ges som profylax mot herpes zoster under behandling med bortezomib eller karfilzomib och under 3 månader efter högdosbehandling med autolog stamcellstransplantation. Dosreduktion vid nedsatt njurfunktion. (+++)
- Trimetoprim-sulfametoxazol 80 mg/400 mg p.o. bör ges som PCP-profylax vid behandling med kortison i dos motsvarande prednison 20 mg eller mer per dag givet i minst 4 veckor och under 3–6 månader efter högdosbehandling med autolog stamcellstransplantation. Vid sulfaöverkänslighet bör man använda oral suspension atovakvon 750 mg x 2 eller inhalation pentamidin 300 mg en gång per månad. (++)
- Immunglobulinbehandling vid hypogammaglobulinemi kombinerat med återkommande bakteriella (luftvägs-)infektioner bör övervägas efter individuell bedömning av varje patient. Immunglobulin kan ges intravenöst (IVIG) var 3–4:e vecka eller subkutant (SCIG) varje vecka. Olika doseringar kan användas. Utvärdering efter 6–12 månader och då eventuellt dosjustering. (++)
- Behandling med immunterapi ger oftast total förlust av immunglobuliner och dessa patienter bör få profylaktisk behandling med immunglobuliner och screenas för opportunistiska virusinfektioner vid infektionssymptom (++)[\[131, 138\]](#).
- Årlig influensavaccination bör ges, men den skyddande effekten anses nedsatt. (+)
- Pneumokockvaccination bör övervägas, men den skyddande effekten anses nedsatt. Konjungatvaccin rekommenderas i första hand (pcv20). (+)
- Efter högdosbehandling/ASCT bör revaccination för tetanus, difteri och polio ges med 3 injektioner, med start 6 månader efter behandlingen samt revaccinering med en dos pneumokockvaccin. (++)

Infektioner är en vanlig komplikation till myelom och under myelombehandlingar. Infektionsrisken är ökad redan tidigt i sjukdomsförloppet på grund av hypogammaglobulinemi samt försämring av lymfocytfunktion och plasmacellsfunktion. Risken är störst de första två månaderna av induktionsbehandlingen men en ny topp ses vid ett mer avancerat skede av sjukdomen. Vanligaste bakteriella agens är *Streptococcus pneumoniae*,

*Haemophilus influenzae* och gramnegativa bakterier [139]. Vid misstanke om infektion bör man efter odlingar sätta in bredspektrumantibiotika med täckning för kapselförsedda och gramnegativa bakterier.

Behandling med bi-specifika antikroppar och CAR-T-celler kan leda till immunsuppression som liknar den efter allogen stamcelltransplantation. Vid infektionssymptom bör man ha låg tröskel för att utreda för opportunistiska virusinfektioner och PCP. Monitorering av CMV kan vara av värde.

### 15.2.1 Antibakteriell profylax

Användande av primär antibiotikapfylax är kontroversiellt och rutinmässigt användande kan inte rekommenderas [140]. Undantag kan utgöra patienter med predisponerande samsjukligheter och dålig benmärgsreserv.

### 15.2.2 Profylax mot reaktivering av varicella-zostervirus

En ökad risk för herpes zoster (reaktivering av varicella-zostervirus, VZV) har påvisats vid behandling med proteasomihäbitorer [141, 142]. Antiviral profylax bör ges vid behandling med bortezomib, karfilzomib, ixazomib och daratumumab samt efter högdosbehandling/ASCT. Aciklovir [143] och valaciklovir [144] är fullgoda profylaxalternativ.

### 15.2.3 Profylax mot pneumocystis jirovecii

Profylax mot pneumocystis jirovecii pneumoni (PCP) bör ges efter högdosbehandling/ASCT [142] och får övervägas när man använder en behandlingsregim innehållande en kortisonidos motsvarande prednison 20 mg eller mer per dag (motsvarande dexametason 20 mg/vecka) under minst fyra veckor [145]. Peroralt trimetoprim-sulfa är rekommenderat förstahandsval som PCP-profylax, eftersom det nära nog eliminerar insjuknande i PCP hos immunsupprimerade patienter [146]. Vid sulfaöverkänslighet är oral suspension atovakvon eller pentamidininhalation effektiva alternativ [145].

Pentamidininhalation kräver av säkerhetsskäl särskilt anpassade lokaler varför tillgängligheten i landet är begränsad.

### 15.2.4 Immunglobulinbehandling

Profylaktisk immunglobulinbehandling bör övervägas vid kombinationen hypogammaglobulinemi och återkommande bakteriella (luftvägs)infektioner eftersom detta minskar insjuknande i svåra infektioner [147]. Däremot finns inget skäl att ge immunglobulinprofylax till patienter med enbart



hypogammaglobulinemi i frånvaro av återkommande infektioner. En individuell bedömning av varje patient måste göras och effekten av insatt behandling utvärderas för beslut om fortsatt behandling ska ges. Immunglobulin kan ges intravenöst eller subkutant. Olika doseringar kan användas. Ett vanligt behandlingsmål kan vara polyklont IgG på 4g/l.

Patienter som behandlas med bi-specifika antikroppar eller CAR-T-celler, där man förväntar sig en total förlust av immunglobuliner bör behandlas profylaktiskt med immunglobuliner för att minska risken för infektioner.

### 15.2.5 Vaccinationer

Influensavaccination bör ges årligen, men antikroppssvar och skyddande effekt anses nedsatt vid myelom [148, 149]. Därför bör vaccination av närstående och sjukvårdspersonal rekommenderas som ytterligare preventiv strategi. [150]. Covid-19 vaccin bör ges 1–2 x/år enligt rekommendationer för immunsupprimerade., se [Folkhälsomyndighetens rekommendationer](#). Vaccination mot pneumokocker anses av Socialstyrelsen vara av värde för vissa riskgrupper som patienter med lymfom, Hodgkins sjukdom m.fl. och patienter med immunsuppressiv behandling. Studier på polysackaridvaccin visar låga nivåer av skyddande antikroppar både före och efter vaccination med pneumokockvaccin av polysackaridtyp hos myelompatienter [149, 151]. Detta innebär att myelompatienter ska erbjudas konjugatvaccin, som PCV20. Är man tidigare vaccinerat med PCV13 och/eller PPV23 ska man vänta 1 år innan revaccinering med PCV20, se [Folkhälsomyndighetens rekommendationer](#). Efter högdosbehandling/ASCT bör man ge revaccination för tetanus, difteri och polio, samt pneumokocker.

## 15.3 Njursvikt

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

motstridiga uppgifter om reversibel njursvikt är prognostiskt ogynnsam eller inte.

### 15.3.1 Handläggning vid akut njursvikt

- Hydrera, eftersträva urinmängder > 3 l/dygn.
- Ge högdos-steroider, t.ex. dexametason 40 mg/dag p.o.
- Behandla myelomsjukdomen.
- Behandla eventuell infektion.
- Behandla eventuell hyperkalcemi.
- Behandla eventuell hyperurikemi.
- Undvik nefrotoxiska läkemedel såsom aminoglykosider och NSAID-preparat.
- Undvik i.v. röntgenkontrastmedel.

I utvalda fall kan alkalisering av urin övervägas, t.ex. vid hyperurikemi. Det är tveksamt om alkalisering skyddar tubuli mot skada av lätta kedjor [152] och vid hyperkalcemi har alkalisering ingen plats.

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

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

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

Plasmaferes för behandling av njursvikt pga. myelomnjure har ingen påvisad effekt [153].

### 15.3.2 Handläggning vid kronisk njursvikt

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



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

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

Morbiditeten och mortaliteten ökar dock signifikant vid svår njursvikt. Dosreduktion av melfalan till 100–140 mg/m<sup>2</sup> rekommenderas vid GFR < 30 ml/min. Vid stamcellsmobilisering kan endast G-CSF ges som alternativ till cyklofosfamid i kombination med G-CSF.

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

## 15.4 Hyperkalcemi

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

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

- Oral rehydrering kan vara tillräckligt.

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

Starta specifik myelombehandling.

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

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

Ge kortison i doser som vid planerad myelombehandling. Starta specifik myelombehandling.

Ge i.v. bisfosfonat, doserat enligt FASS. Signifikant sänkning av Ca-nivå kan förväntas efter 1–2 dygn med maximal effekt efter 3–7 dygn vid hyperkalcemi pga. malignitet. Möjligen är zoledronat mer effektivt än pamidronat vid behandling av hyperkalcemi pga. malignitet [154].

### 15.4.3 Svår, symtomgivande hyperkalcemi

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

## 15.5 Anemi

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

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

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

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





## 15.6 Venös tromboembolism

### Rekommendationer

- När man bedömer behovet och väljer typen av trombosprofylax görs en avvägning mellan (++)
- individuella riskfaktorer (övervikt, tidigare tromboemboli, förekomst av centrala katetrar, samsjuklighet, operativa ingrepp, behandling med erytropoetin och ärftliga koagulationsdefekter)
- myelomrelaterade riskfaktorer (hyperviskositet)
- behandlingsrelaterade riskfaktorer (högdos av steroider, talidomid, lenalidomid, pomalidomid, behandling med kombinationer med flera cytostatika).
- Om patienter behandlas med talidomid, lenalidomid eller pomalidomid i kombination med högdos-steroider, doxorubicin eller med kombinationscytostatika, eller om två eller fler individuella eller myelomrelaterade riskfaktorer föreligger, rekommenderas LMWH eller DOAC. I övriga fall rekommenderas ASA. (+++)
- Profylax bör oftast ges under hela behandlingen. (++)
- Försiktighet måste iakttas hos patienter med njursvikt eller trombocytopeni,
- eftersom profylaxen kan behöva dosjusteras.
- Om rekommenderad antikoagulantibehandling är svår att genomföra kan
- ASA (T. Trombyl 75 mg/dag) vara ett alternativ. Vid trombocytopeni
- (TPK < 50) bör VTE-profylax inte ges rutinmässigt. (++)
- VTE under pågående behandling med talidomid, lenalidomid eller
- pomalidomid:
- VTE handläggs på sedvanligt sätt. Om myelombehandlingen bedöms ha effekt rekommenderas kort behandlingssuppehåll i myelombehandlingen under några dagar och sedan kan denna fullföljas planenligt. Antikoagulantibehandling rekommenderas så länge myelombehandlingen pågår. (++)

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

Två randomiserade studier har undersökt vilken som är den bästa profylaxbehandlingen mot VTE hos patienter med myelom som behandlats med talidomid eller lenalidomid [155, 156]. Ingen signifikant skillnad noterades mellan Waran, lågmolekylärt heparin (LMWH) och acetylsalicylsyra (ASA). Risken för blödning verkar vara högst vid fulldos Waran. I en metaanalys med > 1 000 myelompatienter har man sett mindre VTE utan ökad blödningsrisk med DOAC jämfört med ASA [157].

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

## 15.7 Perkutan vertebroplastik

### Rekommendationer

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

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

PVP är ett mindre perkutant ingrepp som innebär injektion av bencement i en kota under genomlysning i syfte att smärtlindra eller stabilisera kotan [158]. För patienter med kotmetastaser i halsryggen kan PVP leda till möjlighet att avveckla hård halskrage. Myelompatienter kan få snabb och bestående smärtlindring efter PVP [159].

Risken för komplikationer ligger på 3–5 %. Enstaka allvarliga komplikationer som cementembolier till lungorna och även dödsfall har rapporterats. Cementläckage i spinalkanalerna är oftast asymtomatiskt, men kan ge påverkan på ryggmärgen eller nervrötterna. En lyckad PVP-behandling innebär, förutom snabb smärtlindring, förbättrade möjligheter till mobilisering av patienten, minskat behov av morfinanalgetika och ökad livskvalitet [159, 160]. Tillgängligheten av PVP i landet är begränsad.



## 15.8 Ryggmärgskompression

### Rekommendationer

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

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

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

Akut dekomprimerande kirurgi bör alltid övervägas. (++)

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

Vid misstanke om ryggmärgskompression hos en myelompatient bör i första hand akut MRT helrygg utföras [161, 162]. Om MRT inte är tillgängligt eller kontraindikerat bör i stället akut DT helrygg göras. Redan vid klinisk misstanke om ryggmärgskompression startas behandling med steroider [69]. Diskussion bör omgående ske med ryggkirurg eller neurokirurg (beroende på lokal expertis) och med strålbehandlingsläkare om val av lämplig behandling.

Lokal strålbehandling är förstahandsval vid mjukdelssjukdom (extraskettalt plasmocytom) och bör inledas inom 24 timmar från diagnos. 10 x 3 Gy är en strålbehandlingsregim som tillämpats på myelompatienter [163]. Vid uttalad motorisk påverkan, progredierande symtom trots kortikosteroider eller om strålbehandling inte kan startas inom 24 timmar bör dekomprimerande kirurgi övervägas. Om ryggmärgskompressionen orsakas av benfragment som inkräktar på spinalkanalerna bör akut dekompression med kirurgi övervägas [131].

## KAPITEL 16

# Palliativ vård

## 16.1 Inledning

Palliativ vård innefattar insatser som syftar till att förbättra livskvaliteten för patienter (och deras anhöriga) som drabbas av livshotande (icke-botbar) sjukdom genom att förebygga och lindra lidandet genom tidig upptäckt, noggrann analys och behandling av smärta och andra fysiska, psykosociala och existentiella symtom. Det är viktigt att komma i gång och tidigt planera palliativa insatser som kan behöva ökas smygande eller abrupt med tiden. Det är också viktigt att tidigt diskutera vad patienten vill och hur hen vill ha det. Många insatser inom palliativ vård är gemensamma för olika cancersjukdomar, se t ex. [Nationellt vårdprogram för palliativ vård](#), [Nationellt kunskapsstöd för god palliativ vård i livets slutskede](#) (Socialstyrelsen), och [SOSFS 2011:7 Livsuppehållande behandling](#).

Patienter med myelom som inte tål eller vill ha remissionssyftande behandling bör erbjudas palliativ vård. I den ingår bromsande antitumoral behandling, steroider, bisfosfonater och/eller strålbehandling för att lindra sjukdomssymtom, samt antibiotika, blodprodukter och psykosocialt stöd för att främja livskvaliten. Behandling och uppföljning skräddarsys och dokumenteras i journalen i samarbete mellan patientens ansvariga läkare och kontaktsjuksköterska, inklusive Min vårdplan i samråd med patienten, och beaktar patientens egna önskemål. Palliativa enheter utanför sjukhus (ASIH eller SAH och liknande) bör om möjligt kopplas in redan i ett tidigt skede. Palliativa konsultteam ska finnas tillgängliga på alla sjukhus ([Nationella vårdprogrammet för palliativ vård](#)).

## 16.2 Brytpunktssamtal

När den diagnosspecifika behandlingen sviktar och döden anses vara oundviklig inom nära framtid ska patienten ges möjlighet att få information om sin situation för att kunna påverka och planera för den sista tiden i livet. Detta kallas brytpunktssamtal, och ska dokumenteras i patientens journal. Brytpunktssamtalet bör planeras utifrån patientens behov och involvera patientens närstående, läkare och kontaktsjuksköterska. Vid samtalet diskuteras



och planeras innehållet i vården utifrån patientens tillstånd, behov och önskemål ([Nationella vårdprogrammet för palliativ vård avsnitt 7.2.3](#)).

## 16.3 Palliativ strålbehandling

### Rekommendationer

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

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

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

## KAPITEL 17

# Omvårdnad och rehabilitering

### 17.1 Inledning

En viktig del av vårdens uppdrag är att patienten ska bli delaktig i sin egen vård och få information om sitt tillstånd, behandlingarnas biverkningar och rätten till en ny medicinsk bedömning ([patientlag 2014:821](#)).

Omvårdnad är en angelägenhet för hela vårdteamet och innebär att patientens allmänmännsliga och personliga behov tillgodoses, och att individens egna resurser tillvaratas för att bevara eller återvinna optimal hälsa. Omvårdnad i cancervården innebär också rehabilitering. Vårdteamets uppgift är att stödja patienten, finnas till hands, lyssna och ge adekvat information ([Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering](#)).

#### 17.1.1 Patientens team

Patienter med myelom bör ha tillgång till ett team bestående av läkare, sjuksköterska och paramedicinare (exempelvis arbetsterapeut, kurator, dietist och fysioterapeut). De ska veta att teamet finns och hur de kan kontakta teamet. På många sjukhus finns även en cancerrehabiliteringsenhet där patienter kan remitteras för rehabiliteringsåtgärder.

**Läkare** har huvudansvar för medicinsk information, behandling och uppföljning.

**Kontaktsjuksköterska** bistår med råd och hjälp vid medicinska frågor och informerar om sjukdomen, kan vara samtalspartner och hjälper till med praktiska kontakter, t.ex. med andra vårdgivare.

**Kurator** erbjuder stödsamtal, krissamtal och bearbetande samtal, ger information om och samordnar samhälleliga insatser och myndighetskontakter.

**Dietist** ger tillsammans med sjuksköterska eller undersköterska råd om nutrition under sjukdomsperioden, vad man kan och inte kan äta, vilka



näringsstillskott man bör ta o.s.v. De ger också råd om parenteral nutrition, t.ex. i samband med högdosbehandling.

**Fysioterapeut** och **arbetsterapeut** ökar förutsättningarna för en optimal och individuellt anpassad aktivitetsnivå.

### 17.1.2 Kontaktsjuksköterska

#### Rekommendation

Samtliga patienter med myelom ska erbjudas en namngiven kontaktsjuksköterska.

Enligt den [nationella cancerstrategin \(RCC hemsida\)](#) och [patientlagen](#) ska varje patient erbjudas en kontaktperson på den cancervårdande kliniken för att förbättra information och kommunikation mellan patient och vårdenhet och för att stärka patientens delaktighet i vården ([SOU 2009:11](#)).

Kontaktsjuksköterskan har det övergripande ansvaret för patient och närstående genom hela vårdkedjan. Vid myelom ges nästan all behandling inom öppenvården och därför behöver patienten kunskap om biverkningar, för att veta vad hen kan göra själv (egenvård) och när det är dags att kontakta sjukvården. Kontaktsjuksköterskan bör regelbundet fråga efter biverkningar under pågående behandling samt skatta behov av rehabilitering.

Se [Regionalt Cancercentrum - kontaktsjuksköterska](#) för mer information om kontaktsjuksköterskans roll.

### 17.1.3 Min vårdplan

Alla cancerpatienter ska få en skriftlig individuell vårdplan. För patienter med myelom finns Min vårdplan digitalt via 1177:s e-tjänster. Innehållet kan även läsas på sidan [Min vårdplan myelom på cancercentrum.se](#). Kontaktsjuksköterskan ansvarar för att upprätta en digital vårdplan tillsammans med patienten.

### 17.1.4 Aktiva överlämningar

Aktiv överlämning innebär att den som har ansvaret för patienten tar kontakt, muntligt och skriftligt, med nästa instans. Uppstartade åtgärder och insatser inom omvårdnad, palliation och cancerrehabilitering ska följas upp, utvärderas och dokumenteras.

## 17.2 Psykosocialt omhändertagande

### Rekommendation

Myelom är en obotlig sjukdom som påverkar både patient och närstående. Behandling och uppföljning sker under långa perioder och medför olika behov livet ut. Behov av stöd behöver följas under hela sjukdomsförloppet.

Vid ett cancerbesked är ofta de psykologiska och sociala konsekvenserna lika stora som de fysiska för patienten och de närstående. Svår sjukdom kan få förödande sociala och ekonomiska konsekvenser, både för patienten och för närstående. Patienten bör ges basalt psykosocialt stöd av läkare och sjuksköterska. Behov utöver detta kan tillgodoses av kurator eller annan profession (se avsnitt [17.1.1 Patientens team](#)).

### 17.2.1 Information om diagnos

Läkare och kontaktsjuksköterska bör tillsammans informera patienten och närstående muntligt och skriftligt om sjukdomen, förväntat sjukdomsförlopp, behandlingsmöjligheter, komplikationer samt tidsperspektiv för behandlingen. Kontinuitet i den fortsatta läkar- och sjuksköterskekontakten är viktig. Det är viktigt att identifiera patienter med särskilt hög risk att drabbas av social isolering och psykosociala problem (ensamstående, begränsat socialt kontaktnät, ensam vårdnadshavare för minderåriga barn, tidigare drabbad t.ex. av förlust, allvarlig sjukdom i familjen eller arbetslöshet).

### 17.2.2 Barn som närstående

Minderåriga barn och ungdomar som är närstående till patienter med allvarlig sjukdom har rätt till och ska erbjudas stöd och information från sjukvården. Det är därför viktigt att tidigt ta reda på om patienten har mindre barn som närstående. Barn har rätt till information och bemötande som är anpassad efter deras ålder och ofta är föräldrarna de som bäst kan tala med sitt barn om sjukdomen. Se även Socialstyrelsens [Barn som anhöriga](#).

## 17.3 Löpande cancerrehabilitering

Cancerrehabilitering syftar till att förebygga och minska de fysiska, psykiska, sociala och existentiella följderna av en cancersjukdom och dess behandling. Insatserna ska ge patienten och de närstående stöd och förutsättningar att leva ett så bra liv som möjligt, se [Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering](#).





Cancerrehabilitering är aktuellt under hela processen från misstanke om myelom och framåt. Behovet av rehabilitering ska bedömas regelbundet, framför allt i början av sjukdomsförloppet, vid progress och när behandlingen ändras eller avslutas. Formuläret ”[Hälsoskattning](#)” kan användas för strukturerad bedömning av cancerrehabiliteringsbehov, se [Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering](#).

## 17.4 Nutrition och munhälsa

### Rekommendation

Nutritionstatus bör värderas vid behandlingens start och följas under hela sjukdomsförloppet.

### 17.4.1 Nutrition

Patienter med myelom är en riskgrupp när det gäller undernäring. Behandling vid myelom innehåller ofta stora doser steroider, vilket kan orsaka ofrivillig viktuppgång och förlust av muskelmassa. En god nutritionstatus är gynnsamt för den medicinska behandlingen och minskar problem med fatigue. Nutritionstatus bör därför följas på dessa patienter, från diagnos och under hela sjukdomsförloppet enligt riktlinjer i [Vårdhandboken](#).

Det är viktigt att lindra symtom som orsakar eller försvårar näringsintag, genom t.ex. god munvård, profylax mot illamående och god smärtlindring. Vid eventuellt illamående bör lokala rutiner för antiemetikabehandling följas.

Nätverket för cancerrelaterat illamående har tagit fram svenska riktlinjer för bedömning-och utvärdering enligt European Society for Medical Oncology [164]. Nutritionproblem är vanligt under de första 2–3 veckorna efter högdosbehandling, och hos enskilda patienter kan problemen kvarstå under flera månader. Överväg enteral nutrition eller parenteral nutrition, alternativt en kombination av båda.

Smakförändringar är mycket vanligt. De kan orsakas av den myelomspecifika behandlingen (exempelvis lenalidomid), höga doser steroider eller svampinfektion i munhålan.

## 17.4.2 Munhälsa

### Rekommendation

Bisfosfonatbehandling ges ofta som understödjande behandling vid myelom, och kan medföra osteonekros i käken. Innan start av bisfosfonatbehandling ska remiss skickas till sjukhustandvården.

Patienter med myelom som ska behandlas med bisfosfonater löper risk att drabbas av osteonekros i käken, vilket framför allt drabbar underkäken. Risken minskar om patienten genomgått odontologisk undersökning och tandsanering innan behandlingen startas. Patienten bör informeras om vikten av god munhygien, samt om att meddela läkare eller sjuksköterska vid obehag eller smärta i munhåla.

Infektioner och sår i munhålan kan förekomma i samband med neutropeni. Isbehandling i samband med infusion av melfalan inför högdosbehandling minskar munnhålebevärr. Munslemhinnelesionser kan innebära ett stort lidande för patienten och komplicerar den medicinska behandlingen med risk för såväl nutritionsproblem som bakteriemi och sepsis.

En god munhygien kan i viss mån förebygga infektioner. För att lindra muntorrhet bör patienten skölja munhålan frekvent med vanligt vatten och/eller kolsyrat vatten [165].

Patienten kan vara berättigad till särskilt tandvårdsbidrag, se [Tandvårdsstöd Försäkringskassan](#).

## 17.5 Gastrointesterala besvär: förstoppning/diarré

### Rekommendation

Obstipation och diarré förekommer ofta under myelombehandling. Patienten bör informeras och farmakologisk behandling bör sättas in i ett tidigt skede.

Obstipation är en vanlig biverkan av understödjande läkemedel, såsom antiemetika (5-HT3-antagonister) och opiater men också av flertalet läkemedel som används i behandlingen mot myelom, t.ex. talidomid.

Diarré kan förekomma som en biverkan av flera läkemedel vid behandling mot myelom. Propulsionsdämpande läkemedel kan hjälpa. Vid långvarig behandling



med framför allt lenalidomid kan gallsaltsmalabsorption utvecklas, vilket leder till diarré med hastiga avföringsträngningar. Gallsaltsbindare har ofta direkt effekt [166].

## 17.6 Fatigue

### Rekommendation

Patienter med myelom behöver få information om att de kan uppleva fatigue och de bör, oavsett om behandling pågår eller inte, uppmuntras till fysisk aktivitet och fortsätta med dagliga aktiviteter. Kontakt med arbetsterapeut och/eller fysioterapeut tas vid behov.

Fatigue är ett resultat av många faktorer, som biverkningar av läkemedel, anemi, viktnedgång, minskad aktivitet, smärta, och psykisk påfrestning.

Fatigue drabbar nästan alla personer med myelom någon gång, och kännetecknas till exempel av trött- och orkeslöshet, apati, nedstämdhet och nedsatt kondition.

Läs mer i avsnitt 8.1 [Nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#).

## 17.7 Smärta – skelettsjukdom

### Rekommendation

Smärta från skelettet är den vanligaste komplikationen vid myelom. Eftersom smärta har stor påverkan på livskvaliteten är det viktigt med en adekvat smärtlindring.

Ett av de vanligaste problemen vid myelom är skelettsmärter i stora skelettdelar såsom rygg, bäcken och bröstorg, Smärtan förvärras ofta vid ansträngning och vid rörelse. Smärtan kan vara en akut och hastig smärta eller en smygande smärta. Engagemang av ländryggen kan förutom smärter ge nedsatt muskelkraft eller svårigheter att kasta vatten eller känselrubbningar, vilket i de flesta fall beror på kompression av nerver, nervrötter eller ryggmärg.

Svår smärta är en stor påfrestning för kroppen men även en psykisk påfrestning, som ofta leder till oro hos patienten [167].

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

upplevda smärta. Smärtanalysen kan behöva göras om flera gånger under patientens sjukdomsförlopp.

**Vid en smärtanalys bör följande beaktas:**

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

### 17.7.1 Smärtbehandling

Adekvat och individuellt anpassad smärtlindring med analgetika ges regelbundet och vid behov i samråd med patient och läkare. Dosjusteringar och eventuellt byte av preparat behöver följas upp regelbundet. Patienten bör informeras om att undvika smärtgenombrott och att ta extra smärtstillande vid behov. Varje cancervårdande enhet bör ha rutiner för att dokumentera och utvärdera de smärtstillande läkemedlens effekter och bieffekter.

Kontaktsjuksköterskan har en naturlig roll som samordnare mellan patient, närstående och övrig sjukvårdspersonal.

Utöver den medicinska behandlingen kan även andra metoder för smärtlindring användas, bland annat träning, olika former av massage, vilolägen, avslappningsövningar, TENS, och förflyttningsteknik. Fysioterapeut och arbetsterapeut är ett bra stöd för patienten för att få råd och hjälp (avsnitt [8.6 i Nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#)).

I vissa fall kan strålbehandling och även myelomspecifik behandling användas i smärtlindrande syfte.

### 17.7.2 Hjälpmedel vid smärtproblematik

Många patienter med myelom är i behov av hjälpmedel dels för att minska smärta och ge ökad säkerhet vid förflyttning, dels för att underlätta vardagen hemma. Patienten ska vid behov uppmanas att ta kontakt med primärvårdsrehab i kommunen för att få individuellt anpassade hjälpmedel.



## 17.8 Neuropati

### Rekommendation

Vid behandling bör patienten informeras om risken för neuropati. Fysisk aktivitet bör rekommenderas, med särskilt fokus på och anpassning till sensibilitetsbortfall och balanssvårigheter. Om patienten utvecklar smärtor bör läkemedelsbehandlingen omprövas.

Vissa läkemedel, i synnerhet talidomid, bortezomib och pomalidomid, kan påverka nerverna och ge perifer neuropati. De symtom beskrivs ofta som myrkrypningar, stickningar, domningar, kuddkänsla under fötterna, stickande eller brännande känsla, försämrade balans och nervsmärta (värk eller spontana smärtstötter i avgränsade delar av extremiteterna). Vid uttalade besvär kan behandlingen behöva justeras eftersom det finns stor risk för bestående nervskador. Neuropati kan påverka patientens livskvalitet [168].

Läs mer i [avsnitt 8.8. i Nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#)  
Venös tromboembolism

Patienter med myelom har en ökad risk att drabbas av trombos, se [avsnitt 15.6 Venös tromboembolism](#). Patienten ska informeras om alarmsymtom, som ensidig smärta i extremitet, ensidig arm- eller benskvalnad eller plötslig andnöd.

## 17.9 Kardiella biverkningar

Karfilzomib kan orsaka reversibel hjärtsvikt. Hjärtsvikten brukar försvinna om behandlingen stoppas.

Blodtryckskontroll under behandlingen är viktigt för att förebygga hjärtsvikt. Thalidomid kan orsaka hjärtrytmrubbningar. Vårdpersonalen ska vara uppmärksam på symtom så som andfåddhet, hosta, plötslig tilltagande trötthet, hjärklappning eller oregelbunden puls. Patienten bör informeras om att meddela besvär.

## 17.10 Sexualitet

### Rekommendation

Det är viktigt att tidigt i sjukdomsförloppet samtala om samliv och sexualitet. Alla patienter bör få information om att sexualiteten påverkas, och kontaktsjuksköterska eller läkare bör också aktivt efterfråga problem.

### 17.10.1 Sexuell hälsa

Sexuell hälsa är så mycket mer än ett aktivt sexliv, framför allt närhet som är ett av våra grundläggande behov, och i samband med cancer är det vanligt att behovet till närhet ökar. All cancer och cancerbehandling påverkar den sexuella hälsan, och det är sjukvårdens ansvar att ta upp ämnet sexuell hälsa med patienten och eventuell partner, Cancercentrum i samverkan, 2021.

Låga blodvärden är inget hinder för samlag men kondom bör användas i samband med cytostatikabehandling för att skydda partnern, och det är viktigt att tänka på även under underhållsbehandling.

För mer information om hur behandlingen påverkar sexualiteten, och rekommendationer om hur vårdteamet bör hantera detta, se [avsnitt 9.5 i Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering](#). Se även [Cancerfondens skrift ”Sex och cancer”](#).

## 17.11 Fertilitet

### Rekommendationer

Behandling av myelom innebär i olika utsträckning en risk för långvarig eller permanent påverkan av fertiliteten. Yngre patienter med myelom bör erbjudas fertilitetsbevarande åtgärder.

Infertilitet är inte aktuellt för huvuddelen av patienterna med myelom på grund av sjukdomens åldersprofil. Dock är detta viktigt för yngre patienter i fertil ålder. Flera läkemedel som används vid myelombehandling kan vara fosterskadande och patienter bör avvakta innan de försöker bli gravida efter avslutad myelombehandling. Både män och kvinnor ska få noggrann information, riskminimeringsprogram ska följas och patienten och/eller partner ska använda effektivt preventivmedel om kvinnan är i fertil ålder [[169-172](#)].

Remiss till fertilitetsenhet för ställningstagande till fertilitetsbevarande åtgärder bör erbjudas.



## KAPITEL 18

# Egenvård

### Rekommendationer

Information om egenvård bör ges till patienten muntligt och skriftligt och givetvis individualiseras. Patienten bör tydligt informeras om vad som gäller vid akuta besvär och kontakt med sjukvården.

### 18.1 Levnadsvanor

Levnadsvanor bör uppmärksammas hos varje patient och patienten bör få personcentrerad information om levnadsvanor (tobak, alkohol, fysisk aktivitet, matvanor). Alla verksamheter inom hälso- och sjukvård bör ha rutiner för hur man erbjuder stöd till patienter som vill förändra sina levnadsvanor

Kontaktsjuksköterska och läkare bör hänvisa patienten till Socialstyrelsens råd för hälsosamma levnadsvanor under behandling. Det finns även ett nationellt kliniskt kunskapsstöd i dessa frågor, se [Kunskapsstöd levnadsvanor \(kunskapsstyrning hälso- och sjukvård\)](#).

### 18.2 Rökning

Om patienten är rökare bör läkare och kontaktsjuksköterska informera om rökningens negativa effekter, inklusive försämrade effekt av cancerbehandlingen. Patienten bör hänvisas till primärvården eller den specialiserade vården för rökavvänjning (NVP Cancerrehabilitering).

Patienterna kan också ringa den nationella [Sluta röka-linjen](#) 020-84 00 00. För egenvård kan internetbaserat ([1177/Hjälp att sluta röka](#)) eller tryckt material erbjudas patienten.

### 18.3 Alkohol

Patienten bör informeras om att vara uppmärksam på sina alkoholvanor under alla typer av cancerbehandling. Alkohol kan öka risken för komplikationer och biverkningar ([Cancercentrum i samverkan](#)).

## 18.4 Fysisk aktivitet

### Rekommendation

Alla patienter med myelom bör uppmuntras till fysisk aktivitet, utifrån sina individuella förutsättningar.

Myelomsjukdomen medför ofta rörelsehinder och smärtor pga. skelettskador, samt nedsatt allmäntillstånd till följd av både sjukdomskomplikationer och behandlingen. Patienter bör, oavsett om behandling pågår eller inte, uppmuntras till fysisk aktivitet och att fortsätta med dagliga aktiviteter. Individuell hänsyn bör tas utifrån ålder, smärtor och skelettpåverkan. Adekvat smärtlindring är en förutsättning för fysisk aktivitet.

Fysisk aktivitet under och efter myelombehandling är viktig för att förbättra livskvaliteten, och får positiva effekter i form av minskad fatigue och depression samt minskat illamående [173]. Fysisk aktivitet bidrar till att bibehålla rörlighet och stärka skelettet samt minskar risken för inaktivitetsrelaterade komplikationer, såsom förlust av muskelmassa. Detta är särskilt viktigt att tänka på under högdossteroidbehandling.

Remiss kan skickas till paramedicinare som kan hjälpa patienten med ergonomiundervisning, träningsprogram och utprovning av hjälpmedel.

Patienter med myelom som inte har påverkan på rörelseapparaten rekommenderas att vara aktiva, begränsa stillasittande och sträva efter att utöva fysisk aktivitet flera gånger/vecka.

Läs mer i kapitel 9 [Nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#) och i [Fyiosterapeutiskt vårdprogram för patienter med myelom](#) (Karolinska Universitetssjukhuset).

## 18.5 Matvanor

Patienten bör informeras om att hälsosamma matvanor bidrar till att bättre klara av de biverkningar som orsakas av behandlingen. Det är viktigt att patienten får i sig tillräckligt med energi och näringsämnen, och de kostrekommendationer som gäller hela befolkningen är tillämpliga även inom cancerrehabilitering, så länge patienten inte har några nutritionsproblem, se avsnitt [9.4 i Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering](#).





## 18.6 Solvanor

Patienten bör rekommenderas att använda solskydd med hög solskyddsfaktor och vistas i skuggan. Behandling med antitumoral läkemedel ökar känsligheten i huden och ökar risken för att utveckla hudcancer.

## 18.7 Komplementär och integrativ medicin (KIM)

Patienten bör informeras om att komplementär och integrativ medicin kan påverka effekterna av cancerbehandlingen. I de fall patienten väljer en annan behandling än den som vårdteamet rekommenderar, ska detta respekteras. Patienten bör erbjudas information om eventuella interaktioner ([kapitel 14, Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering](#)).

En broschyr om komplementär och integrativ medicin (KIM) har tagits fram av RCC för att ge stöd i mötet med patienter och bidra till att skapa en bättre dialog kring komplementära och alternativa metoder mellan patienter och vården. Se [RCC hemsida](#).

## 18.8 Vaccinationer

Socialstyrelsen och Läkemedelsverket rekommenderar alla som har nedsatt immunförsvar att vaccinera sig mot säsongsinfluensan, pneumokocker och covid-19. Mer exakt tidpunkt i förhållande till behandlingen bör diskuteras med behandlande läkare. Eventuella behov av andra vaccinationer bör diskuteras med behandlande läkare. Patienter som har genomgått en allogen HSCT bör få ett särskilt vaccinationsschema.

Även närstående, inklusive äldre barn, bör vaccinera sig mot säsongsinfluensa och covid-19.

Mer information finns på [Folkhälsomyndighetens hemsida](#).

## 18.9 Subkutana injektioner i hemmet

Många av de behandlingsregimer som rekommenderas som behandling vid myelom innehåller subkutana injektioner (exempelvis daratumumab, bortezomib). Detta innebär många täta mottagningsbesök för patienterna. För att minska antalet mottagningsbesök och därmed ge patienterna mer frihet och

möjliggöra för bättre livskvalitet kan patienten få lära sig att ge sig själv behandlingen hemma.

Patienten bör inför behandlingsstart informeras av läkare och kontaktsjuksköterska om att de kan ta dessa injektioner själv hemma. Kontaktsjuksköterska eller annan behandlande sjuksköterska bör gå igenom injektionsteknik med patienten vid ett behandlingsbesök.

## 18.10 Vid akuta besvär

Patienten ska informeras om att kontakta sjukvården vid akuta besvär så som feber över 38 grader, andfåddhet, tecken på djup ventrombos och blödning. I patientens Min vårdplan bör respektive enhet specificera när och hur patienter med myelom med eller utan pågående antitumoral behandling ska kontakta vården.

## 18.11 Kunskap och stöd till patienter och närstående

Informera patient och närstående om patientföreningen [Blodcancerförbundet](#) och om [Cancerfonden](#). Där finns aktuell och saklig information om bl.a. diagnos, sex och cancer, cytostatikabehandling, att vara närstående och vad som händer efter cancerbeskedet.

Informera även patienter med myelom om att de själva kan se sina provsvar på [1177.se](http://1177.se) (gäller inte alla regioner än). Detta bör kunna öka patienternas känsla av förståelse för sin sjukdom och delaktighet i behandlingen.



## KAPITEL 19

# Underlag för nivåstrukturering

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

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

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

- Minst en specialist i hematologi.
- Dagvårdsavdelning med möjlighet till parenteral cytostatikabehandling och ständig tillgång till läkare med hematologisk erfarenhet.
- Tillräckligt antal vårdplatser på specialavdelning så att patienter inte vårdas som överbeläggnings- eller satellitpatienter.
- Hög andel sjuksköterskor med erfarenhet av myelombehandling.
- En namngiven kontaktsjuksköterska.
- Möjlighet att ge transfusioner av erytrocyter och trombocyter även under helger.
- Möjlighet att ge i.v. antibiotika under nätter och helger.
- Organisation för omhändertagande av patienter med neutropen feber och andra vårdkrävande infektioner på vårdavdelning utan dröjsmål, dygnet runt, veckans alla dagar. Dessa patienter bör vårdas i isoleringsrum.
- Tillgång till intensivvård.
- Möjlighet till elektiv inläggning av central venös infart (SVP, CVK).

- Etablerad samverkan med infektionsspecialist.
- Etablerad samverkan med neurokirurgisk/tumörortopedisk enhet.
- Etablerad samverkan med tandläkare med erfarenhet av patienter som genomgår cancerbehandling.
- Njurmedicinsk kompetens.
- Möjlighet till strålbehandling inom 24 timmar.
- Resurser för rapportering till kvalitetsregister och uppföljning av den egna vårdkvaliteten.
- Tillgång till rehabiliteringsteam (fysioterapeut, kurator, arbetsterapeut, dietist) med erfarenhet och intresse av cancervård.
- Tillgång till palliativ vård och avancerad sjukvård i hemmet.
- Möjlighet till regelbundna behandlingskonferenser, F2F eller via videolänk.
- Högdosbehandling med autolog stamcellstransplantation bör begränsas till specialiserade enheter med stor erfarenhet av detta, dvs. region- eller universitetssjukhus.



## KAPITEL 20

# Kvalitetsregister

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

Rapporteringen görs elektroniskt till [RCC:s INCA-databas](#) när diagnosen är fastställd. Kvalitetsregisteranmälan ersätter klinikens lagstadgade anmälan till Cancerregistret. Vi rekommenderar att rapporteringen sker i anslutning till handläggning av patienten, när uppgifter om status och diagnostik är aktuella eftersom det medför mindre arbetsinsats och bättre datakvalitet, samt förbättrar möjligheten att använda registerdata för lokal och regional verksamhetsanalys. Alla symtomatiska myelompatienter ska följas upp med en 1-årsblankett utfall. Asymtomatiska myelom och plasmacytom ska vid varje år följas upp med en förfrågan om patienten har utvecklat symtomatiskt myelom, och i så fall ska en Anmälan 2 fyllas i.

Med Individuell Patientöversikt (IPÖ) kan man lägga in alla olika behandlingslinjer, respons och laboratorievärden och på det sättet få en grafisk framställning av patientens behandling i patientmötet och via 1177. Vissa regioner har infört automatöverföring från cellgiftsordinationsprogrammen till IPÖ. Även hälsoenkäter kan skickas ut via IPÖ via 1177. Information om IPÖ kan fås genom att mejla IPÖ-koordinator.

Den senaste rapporten ([Rapport nr 10 sept 2023](#)) redovisade 5-års-överlevnadsdata för patienter diagnostiserade 2008–2022, och uppgifter om behandling och respons under 1:a året hämtade från 1-år uppföljningsblanketten patienter diagnostiserade 2008–2021.

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

## KAPITEL 21

# Kvalitetsindikatorer och målnivåer

## 21.1 Kvalitetsindikatorer fastställda i samråd med Svensk förening för hematologi (SFH) januari 2021

Kvalitetsindikatorer	Målvärde
Andel patienter registrerade i INCA efter diagnos. (Täckningsgrad via Cancerregistret.)	Inom 3 mån > 70 % inom 12 mån > 95 %
Andel patienter med symtomatiskt myelom för vilka det genomförts R-ISS- stadiindelning inför behandling.	80 %
Andel patienter med symtomatiskt myelom där man genomfört FISH-analys inför behandling.	> 80 %
Andel patienter < 66 år som genomgått högdosbehandling med ASCT.	> 80 %
Andel patienter 66 - 70 år som genomgått högdosbehandling med ASCT.	> 60 %
Andel patienter med symtomatiskt myelom som uppnått minst VGPR efter primärbehandling.	< 70 år > 90 % 70 - 80 år > 70 % > 80 år > 40 %
Relativ 3-årsöverlevnad hos patienter med symtomatisk myelom.	< 66 år > 90 % 66 - 75 år > 80 % > 75 år > 70 %
Relativ 5-årsöverlevnad hos patienter med symtomatiskt myelom < 66 år vid diagnos.	> 80 %



## 21.2 Andra kvalitetsindikatorer

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

## KAPITEL 22

## Referenser

1. Liu T, Xu QE, Zhang CH, Zhang P. Occupational exposure to methylene chloride and risk of cancer: a meta-analysis. *Cancer causes & control : CCC*. 2013;24(12):2037-49.
2. Wallin A, Larsson SC. Body mass index and risk of multiple myeloma: a meta-analysis of prospective studies. *European journal of cancer*. 2011;47(11):1606-15.
3. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmann JA, Caporaso NE, Hayes RB, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood*. 2009;113(22):5412-7.
4. Kristinsson SY, Bjorkholm M, Goldin LR, Blimark C, Mellqvist UH, Wahlin A, et al. Patterns of hematologic malignancies and solid tumors among 37,838 first-degree relatives of 13,896 patients with multiple myeloma in Sweden. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2009;125(9):2147-50.
5. Kristinsson SY, Holmberg E, Blimark C. Treatment for high-risk smoldering myeloma. *The New England journal of medicine*. 2013;369(18):1762-3.
6. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology*. 2014;15(12):e538-48.
7. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *American journal of hematology*. 2022;97(8):1086-107.
8. Larsen JT, Kumar SK, Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, Rajkumar SV. Serum free light chain ratio as a biomarker for high-risk smoldering multiple myeloma. *Leukemia*. 2013;27(4):941-6.
9. Hillengass J, Fechtner K, Weber MA, Bauerle T, Ayyaz S, Heiss C, et al. Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(9):1606-10.
10. Kastritis E, Moulopoulos LA, Terpos E, Koutoulidis V, Dimopoulos MA. The prognostic importance of the presence of more than one focal lesion in spine MRI of patients with asymptomatic (smoldering) multiple myeloma. *Leukemia*. 2014;28(12):2402-3.
11. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, et al. International staging system for multiple myeloma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(15):3412-20.



12. Kastritis E, Zervas K, Symeonidis A, Terpos E, Delimbassi S, Anagnostopoulos N, et al. Improved survival of patients with multiple myeloma after the introduction of novel agents and the applicability of the International Staging System (ISS): an analysis of the Greek Myeloma Study Group (GMSG). *Leukemia*. 2009;23(6):1152-7.
13. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(26):2863-9.
14. Kumar S, Kaufman JL, Gasparetto C, Mikhael J, Vij R, Pegourie B, et al. Efficacy of venetoclax as targeted therapy for relapsed/refractory t(11;14) multiple myeloma. *Blood*. 2017;130(22):2401-9.
15. Moreau P, Cavo M, Sonneveld P, Rosinol L, Attal M, Pezzi A, et al. Combination of international scoring system 3, high lactate dehydrogenase, and t(4;14) and/or del(17p) identifies patients with multiple myeloma (MM) treated with front-line autologous stem-cell transplantation at high risk of early MM progression-related death. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(20):2173-80.
16. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *The New England journal of medicine*. 2006;354(13):1362-9.
17. Leung N, Bridoux F, Batuman V, Chaidos A, Cockwell P, D'Agati VD, et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(1):45-59.
18. Turesson I, Kovalchik SA, Pfeiffer RM, Kristinsson SY, Goldin LR, Drayson MT, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of lymphoid and myeloid malignancies: 728 cases followed up to 30 years in Sweden. *Blood*. 2014;123(3):338-45.
19. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, Landgren O, Blade J, Merlini G, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia*. 2010;24(6):1121-7.
20. Facon T, Kumar S, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *The New England journal of medicine*. 2019;380(22):2104-15.
21. Facon T, Kumar SK, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2021;22(11):1582-96.
22. Facon T, Kumar SK, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Phase 3 Randomized Study of Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd)

- in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Ineligible for Transplant (MAIA). *Blood*. 2018;132(Suppl 1):LBA-2.
23. Facon T, San-Miguel J, Dimopoulos MA, Mateos MV, Cavo M, van Beekhuizen S, et al. Treatment Regimens for Transplant-Ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Adv Ther*. 2022;39(5):1976-92.
  24. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *The New England journal of medicine*. 2018;378(6):518-28.
  25. Mateos MV, Cavo M, Blade J, Dimopoulos MA, Suzuki K, Jakubowiak A, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10218):132-41.
  26. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(†). *Ann Oncol*. 2021;32(3):309-22.
  27. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. *The New England journal of medicine*. 1996;335(2):91-7.
  28. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 2003;348(19):1875-83.
  29. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Leleu X, Caillot D, Escoffre M, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *The New England journal of medicine*. 2017;376(14):1311-20.
  30. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, Petrucci MT, Pantani L, Galli M, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet*. 2010;376(9758):2075-85.
  31. Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019;394(10192):29-38.
  32. Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, Sborov DW, Reeves B, Rodriguez C, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood*. 2020;136(8):936-45.
  33. Cavo M ea. Double versus single autologous stem cell transplantation after bortezomib-based induction regimens for multiple myeloma: an

- integrated analysis of patient-level data from phase III European studies. *Blood*; 2013. p. 122(21).
34. Cavo M ea. Correction to *Lancet Haematol* 2020; 7: e456-68. *The Lancet Haematology*. 2020;7(6):e443.
  35. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, El Jarari L, Bertsch U, Salwender H, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(24):2946-55.
  36. Moreau P, Hulin C, Perrot A, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, et al. Maintenance with daratumumab or observation following treatment with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab and autologous stem-cell transplant in patients with newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2021;22(10):1378-90.
  37. Voorhees PM, Sborov DW, Laubach J, Kaufman JL, Reeves B, Rodriguez C, et al. Addition of daratumumab to lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplantation-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma (GRIFFIN): final analysis of an open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet Haematology*. 2023;10(10):e825-e37.
  38. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 2012;366(19):1782-91.
  39. Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, Cairns DA, Striha A, Collett C, et al. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2019;20(1):57-73.
  40. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 2012;366(19):1770-81.
  41. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, Di Raimondo F, Ben Yehuda D, Petrucci MT, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 2014;371(10):895-905.
  42. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(29):3279-89.
  43. Pawlyn C, Menzies T, Davies FE, de Tute RM, Henderson R, Cook G, et al. Defining the Optimal Duration of Lenalidomide Maintenance after Autologous Stem Cell Transplant - Data from the Myeloma XI Trial. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):1371-2.

44. Nunnelee J, Cottini F, Zhao Q, Faisal MS, Elder P, Rosko A, et al. Early versus Late Discontinuation of Maintenance Therapy in Multiple Myeloma. *J Clin Med*. 2022;11(19).
45. Dimopoulos MA, Gay F, Schjesvold F, Beksac M, Hajek R, Weisel KC, et al. Oral ixazomib maintenance following autologous stem cell transplantation (TOURMALINE-MM3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10168):253-64.
46. Dimopoulos MA, Rajkumar SV, Lonial S, Chng W-J, Iida S, Mateos M-V, et al. Interim Analyses of Overall Survival (OS) from the TOURMALINE MM3 & MM4 Studies of Ixazomib Maintenance Following Primary Therapy in Multiple Myeloma (MM). *Blood*. 2021;138(Supplement 1):1656-.
47. Goldschmidt H, Lokhorst HM, Mai EK, van der Holt B, Blau IW, Zweegman S, et al. Bortezomib before and after high-dose therapy in myeloma: long-term results from the phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Leukemia*. 2018;32(2):383-90.
48. Sivaraj D, Green MM, Li Z, Sung AD, Sarantopoulos S, Kang Y, et al. Outcomes of Maintenance Therapy with Bortezomib after Autologous Stem Cell Transplantation for Patients with Multiple Myeloma. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2017;23(2):262-8.
49. D'Sa S, Abildgaard N, Tighe J, Shaw P, Hall-Craggs M. Guidelines for the use of imaging in the management of myeloma. *British journal of haematology*. 2007;137(1):49-63.
50. Ozsahin M, Tsang RW, Poortmans P, Belkacemi Y, Bolla M, Dincbas FO, et al. Outcomes and patterns of failure in solitary plasmacytoma: a multicenter Rare Cancer Network study of 258 patients. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2006;64(1):210-7.
51. Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, Bezjak A, Wells W, Hodgson DC, et al. Solitary plasmacytoma treated with radiotherapy: impact of tumor size on outcome. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2001;50(1):113-20.
52. Frassica DA, Frassica FJ, Schray MF, Sim FH, Kyle RA. Solitary plasmacytoma of bone: Mayo Clinic experience. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1989;16(1):43-8.
53. Reed V, Shah J, Medeiros LJ, Ha CS, Mazloom A, Weber DM, et al. Solitary plasmacytomas: outcome and prognostic factors after definitive radiation therapy. *Cancer*. 2011;117(19):4468-74.
54. Creach KM, Foote RL, Neben-Wittich MA, Kyle RA. Radiotherapy for extramedullary plasmacytoma of the head and neck. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2009;73(3):789-94.
55. Attal M, Harousseau JL, Facon T, Guilhot F, Doyen C, Fuzibet JG, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 2003;349(26):2495-502.
56. Alexiou C, Kau RJ, Dietzfelbinger H, Kremer M, Spiess JC, Schratzenstaller B, et al. Extramedullary plasmacytoma: tumor occurrence and therapeutic concepts. *Cancer*. 1999;85(11):2305-14.

57. Weber DM. Solitary bone and extramedullary plasmacytoma. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2005;373-6.
58. Dupuis MM, Tuchman SA. Non-secretory multiple myeloma: from biology to clinical management. *OncoTargets and therapy*. 2016;9:7583-90.
59. Ludwig H, Sonneveld P, Davies F, Blade J, Boccadoro M, Cavo M, et al. European perspective on multiple myeloma treatment strategies in 2014. *The oncologist*. 2014;19(8):829-44.
60. Gregersen H, Peceliunas V, Remes K, Schjesvold FH, Abildgaard N, Nahi H, et al. A Randomized Phase 2 Trial Comparing Carfilzomib-Dexamethasone Vs Observation As Maintenance after Induction with Carfilzomib-Cyclophosphamide-Dexamethasone in Salvage ASCT in Multiple Myeloma: A Trial By the Nordic Myeloma Study Group. *Blood*. 2019;134(Supplement\_1):601-.
61. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau JL, Dmoszynska A, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 2007;357(21):2123-32.
62. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *The New England journal of medicine*. 2007;357(21):2133-42.
63. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, Fonseca R, Vesole DH, Williams ME, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2010;11(1):29-37.
64. Nijhof IS, Franssen LE, Levin MD, Bos GMJ, Broijl A, Klein SK, et al. Phase 1/2 study of lenalidomide combined with low-dose cyclophosphamide and prednisone in lenalidomide-refractory multiple myeloma. *Blood*. 2016;128(19):2297-306.
65. Schey SA, Morgan GJ, Ramasamy K, Hazel B, Ladon D, Corderoy S, et al. The addition of cyclophosphamide to lenalidomide and dexamethasone in multiply relapsed/refractory myeloma patients; a phase I/II study. *British journal of haematology*. 2010;150(3):326-33.
66. Dimopoulos MA, Beksac M, Benboubker L, Roddie H, Allietta N, Broer E, et al. Phase II study of bortezomib-dexamethasone alone or with added cyclophosphamide or lenalidomide for sub-optimal response as second-line treatment for patients with multiple myeloma. *Haematologica*. 2013;98(8):1264-72.
67. Kropff M, Vogel M, Bisping G, Schlag R, Weide R, Knauf W, et al. Bortezomib and low-dose dexamethasone with or without continuous low-dose oral cyclophosphamide for primary refractory or relapsed multiple myeloma: a randomized phase III study. *Annals of hematology*. 2017;96(11):1857-66.



68. Bringhen S, Milan A, D'Agostino M, Ferri C, Wäsch R, Gay F, et al. Prevention, monitoring and treatment of cardiovascular adverse events in myeloma patients receiving carfilzomib A consensus paper by the European Myeloma Network and the Italian Society of Arterial Hypertension. *J Intern Med*. 2019;286(1):63-74.
69. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hajek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *The Lancet Oncology*. 2016;17(1):27-38.
70. Bringhen S, D'Agostino M, De Paoli L, Montefusco V, Liberati AM, Galieni P, et al. Phase 1/2 study of weekly carfilzomib, cyclophosphamide, dexamethasone in newly diagnosed transplant-ineligible myeloma. *Leukemia*. 2018;32(4):979-85.
71. Bringhen S, Petrucci MT, Larocca A, Conticello C, Rossi D, Magarotto V, et al. Carfilzomib, cyclophosphamide, and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a multicenter, phase 2 study. *Blood*. 2014;124(1):63-9.
72. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Spicka I, Oriol A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 2015;372(2):142-52.
73. Siegel DS, Dimopoulos MA, Ludwig H, Facon T, Goldschmidt H, Jakubowiak A, et al. Improvement in Overall Survival With Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(8):728-34.
74. Dimopoulos M, Quach H, Mateos MV, Landgren O, Leleu X, Siegel D, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2020;396(10245):186-97.
75. Sonneveld P, Zweegman S, Cavo M, Nasserinejad K, Broijl A, Troia R, et al. Carfilzomib, Pomalidomide, and Dexamethasone As Second-line Therapy for Lenalidomide-refractory Multiple Myeloma. *Hemasphere*. 2022;6(10):e786.
76. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, Singhal S, Chari A, Bahlis NJ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2016;387(10027):1551-60.
77. Mateos MV, Nahi H, Legiec W, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I, et al. Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Haematology*. 2020;7(5):e370-e80.
78. Mateos MV, Sonneveld P, Hungria V, Nooka AK, Estell JA, Barreto W, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Previously Treated

- Multiple Myeloma: Three-year Follow-up of CASTOR. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2020;20(8):509-18.
79. Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ, Benboubker L, Cook G, Leiba M, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. *Leukemia*. 2020;34(7):1875-84.
  80. Mikhael J, Richter J, Vij R, Cole C, Zonder J, Kaufman JL, et al. A dose-finding Phase 2 study of single agent isatuximab (anti-CD38 mAb) in relapsed/refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2020.
  81. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, San-Miguel J, Beksac M, Spicka I, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *The Lancet*. 2019;394(10214):2096-107.
  82. Miguel JS, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14(11):1055-66.
  83. Lee HS, Kim K, Kim SJ, Lee J-J, Kim I, Kim JS, et al. Pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone for elderly patients with relapsed and refractory multiple myeloma: A study of the Korean Multiple Myeloma Working Party (KMMWP-164 study). 2020;95(4):413-21.
  84. Van Oekelen O, Parekh S, Cho HJ, Vishnuvardhan N, Madduri D, Richter J, et al. A phase II study of pomalidomide, daily oral cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Leukemia & lymphoma*. 2020;61(9):2208-15.
  85. Richardson PG, Oriol A, Beksac M, Liberati AM, Galli M, Schjesvold F, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2019;20(6):781-94.
  86. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for Multiple Myeloma. *The New England journal of medicine*. 2016;374(17):1621-34.
  87. Reece DE, Leitch HA, Atkins H, Voralia M, Canning LA, LeBlanc R, et al. Treatment of relapsed and refractory myeloma. *Leukemia & lymphoma*. 2008;49(8):1470-85.
  88. Lakshman A, Singh PP, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, et al. Efficacy of VDT PACE-like regimens in treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *American journal of hematology*. 2018;93(2):179-86.
  89. Suzuki K. Latest treatment strategies aiming for a cure in transplant-eligible multiple myeloma patients: how I cure younger MM patients with lower cost. *International journal of hematology*. 2020;111(4):512-8.
  90. Musto P, Simeon V, Todoerti K, Neri A. Primary Plasma Cell Leukemia: Identity Card 2016. *Curr Treat Options Oncol*. 2016;17(4):19.

91. Dingli D, Ailawadhi S, Bergsagel PL, Buadi FK, Dispenzieri A, Fonseca R, et al. Therapy for Relapsed Multiple Myeloma: Guidelines From the Mayo Stratification for Myeloma and Risk-Adapted Therapy. *Mayo Clinic proceedings*. 2017;92(4):578-98.
92. Glasmacher A, Hahn C, Hoffmann F, Naumann R, Goldschmidt H, von Lilienfeld-Toal M, et al. A systematic review of phase-II trials of thalidomide monotherapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *British journal of haematology*. 2006;132(5):584-93.
93. Berdeja JG, Hart LL, Mace JR, Arrowsmith ER, Essell JH, Ower RS, et al. Phase I/II study of the combination of panobinostat and carfilzomib in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Haematologica*. 2015;100(5):670-6.
94. San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(11):1195-206.
95. Chari A, Cho HJ, Dhadwal A, Morgan G, La L, Zarychta K, et al. A phase 2 study of panobinostat with lenalidomide and weekly dexamethasone in myeloma. *Blood advances*. 2017;1(19):1575-83.
96. Vaxman I, Sidiqi MH, Gertz M. Venetoclax for the treatment of multiple myeloma. *Expert review of hematology*. 2018;11(12):915-20.
97. Moreau P, Garfall AL, van de Donk N, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *The New England journal of medicine*. 2022;387(6):495-505.
98. ASH. Real-World Treatment Outcomes of Teclistamab Under an Outpatient Model for Step-up Dosing Administration 2023 [Available from: <https://ash.confex.com/ash/2023/webprogram/Paper174270.html>.
99. Usmani SZ, Martin TG, Berdeja JG, Jakubowiak AJ, Agha ME, Cohen AD, et al. Phase 1b/2 study of ciltacabtagene autoleucel, a BCMA-directed CAR-T cell therapy, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): Two years post-LPI. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(16\_suppl):8028-.
100. Lin Y, Martin TG, Usmani SZ, Berdeja JG, Jakubowiak AJ, Agha ME, et al. CARTITUDE-1 final results: Phase 1b/2 study of ciltacabtagene autoleucel in heavily pretreated patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(16\_suppl):8009-.
101. Martin T, Usmani SZ, Berdeja JG, Agha M, Cohen AD, Hari P, et al. Ciltacabtagene Autoleucel, an Anti-B-cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy, for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: CARTITUDE-1 2-Year Follow-Up. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2023;41(6):1265-74.
102. Cornell R, Hari P, Tang S, Biran N, Callander N, Chari A, et al. Overall survival of patients with triple-class refractory multiple myeloma treated



- with selinexor plus dexamethasone vs standard of care in MAMMOTH. *American journal of hematology*. 2020.
103. Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M, Nooka AK, Yee AJ, Huff CA, et al. Oral Selinexor-Dexamethasone for Triple-Class Refractory Multiple Myeloma. *The New England journal of medicine*. 2019;381(8):727-38.
  104. Gavriatopoulou M, Chari A, Chen C, Bahlis N, Vogl DT, Jakubowiak A, et al. Integrated safety profile of selinexor in multiple myeloma: experience from 437 patients enrolled in clinical trials. *Leukemia*. 2020;34(9):2430-40.
  105. Lonial S, Lee HC, Badros A, Trudel S, Nooka AK, Chari A, et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2020;21(2):207-21.
  106. Popat R, Warcel D, O'Nions J, Cowley A, Smith S, Tucker WR, et al. Characterization of response and corneal events with extended follow-up after belantamab mafodotin (GSK2857916) monotherapy for patients with relapsed multiple myeloma: a case series from the first-time-in-human clinical trial. *Haematologica*. 2020;105(5):e261-e3.
  107. Dimopoulos MA, Lonial S, White D, Moreau P, Weisel K, San-Miguel J, et al. Elotuzumab, lenalidomide, and dexamethasone in RRMM: final overall survival results from the phase 3 randomized ELOQUENT-2 study. *Blood Cancer J*. 2020;10(9):91.
  108. Park H, Byun JM, Yoon SS, Koh Y, Yoon SW, Shin DY, et al. Cyclophosphamide addition to pomalidomide/dexamethasone is not necessarily associated with universal benefits in RRMM. *PLoS One*. 2022;17(1):e0260113.
  109. Alahmadi M, Masih-Khan E, Atenafu EG, Chen C, Kukreti V, Tiedemann R, et al. Addition of Cyclophosphamide "On Demand" to Lenalidomide and Corticosteroids in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma-A Retrospective Review of a Single-center Experience. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2019;19(4):e195-e203.
  110. Okazuka K, Ishida T, Nashimoto J, Uto Y, Sato K, Miyazaki K, et al. The efficacy and safety of modified bortezomib-lenalidomide-dexamethasone in transplant-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma. *European journal of haematology*. 2020;104(2):110-5.
  111. Bjorkstrand BB, Ljungman P, Svensson H, Hermans J, Alegre A, Apperley J, et al. Allogeneic bone marrow transplantation versus autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a retrospective case-matched study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 1996;88(12):4711-8.
  112. Bjorkstrand B, Iacobelli S, Hegenbart U, Gruber A, Greinix H, Volin L, et al. Tandem autologous/reduced-intensity conditioning allogeneic stem-cell transplantation versus autologous transplantation in myeloma: long-term follow-up. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(22):3016-22.
  113. Bruno B, Rotta M, Patriarca F, Mordini N, Allione B, Carnevale-Schianca F, et al. A comparison of allografting with autografting for

- newly diagnosed myeloma. *The New England journal of medicine*. 2007;356(11):1110-20.
114. Gahrton G, Iacobelli S, Björkstrand B, Hegenbart U, Gruber A, Greinix H, et al. Autologous/reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation vs autologous transplantation in multiple myeloma: long-term results of the EBMT-NMAM2000 study. *Blood*. 2013;121(25):5055-63.
  115. Garban F, Attal M, Michallet M, Hulin C, Bourhis JH, Yakoub-Agha I, et al. Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood*. 2006;107(9):3474-80.
  116. Krishnan A, Pasquini MC, Logan B, Stadtmauer EA, Vesole DH, Alyea E, 3rd, et al. Autologous haemopoietic stem-cell transplantation followed by allogeneic or autologous haemopoietic stem-cell transplantation in patients with multiple myeloma (BMT CTN 0102): a phase 3 biological assignment trial. *The Lancet Oncology*. 2011;12(13):1195-203.
  117. Lokhorst HM, van der Holt B, Cornelissen JJ, Kersten MJ, van Oers M, Raymakers R, et al. Donor versus no-donor comparison of newly diagnosed myeloma patients included in the HOVON-50 multiple myeloma study. *Blood*. 2012;119(26):6219-25; quiz 399.
  118. Moreau P, Garban F, Attal M, Michallet M, Marit G, Hulin C, et al. Long-term follow-up results of IFM99-03 and IFM99-04 trials comparing nonmyeloablative allotransplantation with autologous transplantation in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood*. 2008;112(9):3914-5.
  119. Rosinol L, Perez-Simon JA, Sureda A, de la Rubia J, de Arriba F, Lahuerta JJ, et al. A prospective PETHEMA study of tandem autologous transplantation versus autograft followed by reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2008;112(9):3591-3.
  120. de Lavallade H, El-Cheikh J, Faucher C, Furst S, Stoppa AM, Coso D, et al. Reduced-intensity conditioning allogeneic SCT as salvage treatment for relapsed multiple myeloma. *Bone marrow transplantation*. 2008;41(11):953-60.
  121. Efebera YA, Qureshi SR, Cole SM, Saliba R, Pelosini M, Patel RM, et al. Reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed multiple myeloma. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2010;16(8):1122-9.
  122. Karlin L, Arnulf B, Chevret S, Ades L, Robin M, De Latour RP, et al. Tandem autologous non-myeloablative allogeneic transplantation in patients with multiple myeloma relapsing after a first high dose therapy. *Bone marrow transplantation*. 2011;46(2):250-6.
  123. Patriarca F, Einsele H, Spina F, Bruno B, Isola M, Nozzoli C, et al. Allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma relapsed after autograft: a multicenter retrospective study based on donor availability.

- Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2012;18(4):617-26.
124. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, Dimopoulos MA, Bordoni R, George S, et al. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. Myeloma Aredia Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1998;16(2):593-602.
  125. Berenson JR, Rosen LS, Howell A, Porter L, Coleman RE, Morley W, et al. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. *Cancer*. 2001;91(7):1191-200.
  126. McCloskey EV, MacLennan IC, Drayson MT, Chapman C, Dunn J, Kanis JA. A randomized trial of the effect of clodronate on skeletal morbidity in multiple myeloma. MRC Working Party on Leukaemia in Adults. *British journal of haematology*. 1998;100(2):317-25.
  127. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer*. 2003;98(8):1735-44.
  128. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Cocks K, Bell SE, Szubert AJ, et al. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9757):1989-99.
  129. Gimsing P, Carlson K, Turesson I, Fayers P, Waage A, Vangsted A, et al. Effect of pamidronate 30 mg versus 90 mg on physical function in patients with newly diagnosed multiple myeloma (Nordic Myeloma Study Group): a double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2010;11(10):973-82.
  130. Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, Jacobsen PL, Kalmar JR, Koka S, et al. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *Journal of the American Dental Association*. 2011;142(11):1243-51.
  131. Terpos E, Roodman GD, Dimopoulos MA. Optimal use of bisphosphonates in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2013;121(17):3325-8.
  132. D'Arena G, Gobbi PG, Broglia C, Sacchi S, Quarta G, Baldini L, et al. Pamidronate versus observation in asymptomatic myeloma: final results with long-term follow-up of a randomized study. *Leukemia & lymphoma*. 2011;52(5):771-5.
  133. Musto P, Petrucci MT, Bringhen S, Guglielmelli T, Caravita T, Bongarzone V, et al. A multicenter, randomized clinical trial comparing zoledronic acid versus observation in patients with asymptomatic myeloma. *Cancer*. 2008;113(7):1588-95.

134. Barri YM, Munshi NC, Sukumalchantra S, Abulezz SR, Bonsib SM, Wallach J, et al. Podocyte injury associated glomerulopathies induced by pamidronate. *Kidney international*. 2004;65(2):634-41.
135. Chang JT, Green L, Beitz J. Renal failure with the use of zoledronic acid. *The New England journal of medicine*. 2003;349(17):1676-9; discussion - 9.
136. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer journal*. 2001;7(5):377-87.
137. Raje N, Terpos E, Willenbacher W, Shimizu K, Garcia-Sanz R, Durie B, et al. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2018;19(3):370-81.
138. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2014;58(3):e44-100.
139. Morrison VA. Infections in patients with leukemia and lymphoma. *Cancer treatment and research*. 2014;161:319-49.
140. Vesole DH, Oken MM, Heckler C, Greipp PR, Katz MS, Jacobus S, et al. Oral antibiotic prophylaxis of early infection in multiple myeloma: a URCC/ECOG randomized phase III study. *Leukemia*. 2012;26(12):2517-20.
141. Chanan-Khan A, Sonneveld P, Schuster MW, Stadtmauer EA, Facon T, Harousseau JL, et al. Analysis of herpes zoster events among bortezomib-treated patients in the phase III APEX study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(29):4784-90.
142. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2009;15(10):1143-238.
143. Swaika A, Paulus A, Miller KC, Sher T, Almyroudis NG, Ball D, et al. Acyclovir prophylaxis against varicella zoster virus reactivation in multiple myeloma patients treated with bortezomib-based therapies: a retrospective analysis of 100 patients. *The journal of supportive oncology*. 2012;10(4):155-9.
144. Vickrey E, Allen S, Mehta J, Singhal S. Acyclovir to prevent reactivation of varicella zoster virus (herpes zoster) in multiple myeloma patients receiving bortezomib therapy. *Cancer*. 2009;115(1):229-32.
145. Baden LR, Bensinger W, Angarone M, Casper C, Dubberke ER, Freifeld AG, et al. Prevention and treatment of cancer-related infections. *Journal*

- of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN. 2012;10(11):1412-45.
146. Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis of Pneumocystis pneumonia in immunocompromised non-HIV-infected patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Mayo Clinic proceedings. 2007;82(9):1052-9.
  147. Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, Ben-Bassat I, Leibovici L, Shpilberg O. Immunoglobulin prophylaxis in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: systematic review and meta-analysis. Leukemia & lymphoma. 2009;50(5):764-72.
  148. Rapezzi D, Sticchi L, Racchi O, Mangerini R, Ferraris AM, Gaetani GF. Influenza vaccine in chronic lymphoproliferative disorders and multiple myeloma. European journal of haematology. 2003;70(4):225-30.
  149. Robertson JD, Nagesh K, Jowitt SN, Dougal M, Anderson H, Mutton K, et al. Immunogenicity of vaccination against influenza, Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type B in patients with multiple myeloma. British journal of cancer. 2000;82(7):1261-5.
  150. Ljungman P, Nahi H, Linde A. Vaccination of patients with haematological malignancies with one or two doses of influenza vaccine: a randomised study. British journal of haematology. 2005;130(1):96-8.
  151. Karlsson J, Andreasson B, Kondori N, Erman E, Riesbeck K, Hogevik H, et al. Comparative study of immune status to infectious agents in elderly patients with multiple myeloma, Waldenstrom's macroglobulinemia, and monoclonal gammopathy of undetermined significance. Clinical and vaccine immunology : CVI. 2011;18(6):969-77.
  152. Iggo N, Winearls CG, Davies DR. The development of cast nephropathy in multiple myeloma. QJM : monthly journal of the Association of Physicians. 1997;90(11):653-6.
  153. Clark WF, Stewart AK, Rock GA, Sternbach M, Sutton DM, Barrett BJ, et al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized, controlled trial. Annals of internal medicine. 2005;143(11):777-84.
  154. Major P, Lortholary A, Hon J, Abdi E, Mills G, Menssen HD, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2001;19(2):558-67.
  155. Larocca A, Cavallo F, Bringhen S, Di Raimondo F, Falanga A, Evangelista A, et al. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. Blood. 2012;119(4):933-9; quiz 1093.
  156. Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, Zamagni E, Romano A, Patriarca F, et al. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011;29(8):986-93.
  157. Costa TA, Felix N, Costa BA, Godoi A, Nogueira A, Rossi A. Direct oral anticoagulants versus aspirin for primary thromboprophylaxis in



- patients with multiple myeloma undergoing outpatient therapy: A systematic review and updated meta-analysis. *British journal of haematology*. 2023;203(3):395-403.
158. Durie BG, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10068):519-27.
  159. McDonald RJ, Trout AT, Gray LA, Dispenzieri A, Thielen KR, Kallmes DF. Vertebroplasty in multiple myeloma: outcomes in a large patient series. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2008;29(4):642-8.
  160. Hussein MA, Vrionis FD, Allison R, Berenson J, Berven S, Erdem E, et al. The role of vertebral augmentation in multiple myeloma: International Myeloma Working Group Consensus Statement. *Leukemia*. 2008;22(8):1479-84.
  161. Cook AM, Lau TN, Tomlinson MJ, Vaidya M, Wakeley CJ, Goddard P. Magnetic resonance imaging of the whole spine in suspected malignant spinal cord compression: impact on management. *Clinical oncology*. 1998;10(1):39-43.
  162. Loughrey GJ, Collins CD, Todd SM, Brown NM, Johnson RJ. Magnetic resonance imaging in the management of suspected spinal canal disease in patients with known malignancy. *Clinical radiology*. 2000;55(11):849-55.
  163. Rades D, Hoskin PJ, Stalpers LJ, Schulte R, Poortmans P, Veninga T, et al. Short-course radiotherapy is not optimal for spinal cord compression due to myeloma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2006;64(5):1452-7.
  164. Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Bruera E, et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl 5):v119-v33.
  165. Elad S, Raber-Durlacher JE, Brennan MT, Saunders DP, Mank AP, Zadik Y, et al. Basic oral care for hematology-oncology patients and hematopoietic stem cell transplantation recipients: a position paper from the joint task force of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Support Care Cancer*. 2015;23(1):223-36.
  166. Pawlyn C, Khan MS, Muls A, Sriskandarajah P, Kaiser MF, Davies FE, et al. Lenalidomide-induced diarrhea in patients with myeloma is caused by bile acid malabsorption that responds to treatment. *Blood*. 2014;124(15):2467-8.
  167. Ludwig H, Bailey AL, Marongiu A, Khela K, Milligan G, Carlson KB, et al. Patient-reported pain severity and health-related quality of life in patients with multiple myeloma in real world clinical practice. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2022;5(1):e1429.



168. Knoerl R, Mazzola E, Hong F, Salehi E, McCleary N, Ligibel J, et al. Self-Reported Severity, Characteristics, and Functional Limitations of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Pain Manag Nurs*. 2022;23(4):532-40.
169. Del Mastro L, Ceppi M, Poggio F, Bighin C, Peccatori F, Demeestere I, et al. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in cancer women: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Cancer Treat Rev*. 2014;40(5):675-83.
170. Oktay K, Cil AP, Bang H. Efficiency of oocyte cryopreservation: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2006;86(1):70-80.
171. Agarwal A, Ranganathan P, Kattal N, Pasqualotto F, Hallak J, Khayal S, et al. Fertility after cancer: a prospective review of assisted reproductive outcome with banked semen specimens. *Fertil Steril*. 2004;81(2):342-8.
172. Hovatta O. Cryopreservation and culture of human ovarian cortical tissue containing early follicles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;113 Suppl 1:S50-4.
173. Puts MT, Hardt J, Monette J, Girre V, Springall E, Alibhai SM. Use of geriatric assessment for older adults in the oncology setting: a systematic review. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(15):1133-63.

## KAPITEL 23

# Vårdprogramgruppens sammansättning

### 23.1 Vårdprogramgruppen

**Ordförande:**

Markus Hansson, överläkare, professor. Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg.

**Region Syd:**

Konstantinos Lemonakis, överläkare. Skånes universitetssjukhus, Lund.

**Region Väst:**

Cecilie Hveding, överläkare, med. dr. Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg.

**Region Öst:**

Ronald Svensson, överläkare. Universitetssjukhuset i Linköping.

**Region Stockholm/Gotland:**

Johan Lund överläkare, docent. Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm.

**Region Mellansverige:**

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

**Region Norr:**

Birgitta Lauri, överläkare. Sunderbyns sjukhus, Luleå.

**Omvårdnadsrepresentant:**

Malin Lagesson, sjuksköterska, Helsingborgs lasarett

Cecilia de Carvalho, specialistsjuksköterska, Skånes universitetssjukhus, Lund

**Patientrepresentant från Blodcancerförbundet:**

Curt Jeppsson, Höör





## 23.2 Adjungerade medlemmar

Ingemar Turesson, överläkare, docent. Skånes universitetssjukhus, Malmö

Dorota Knut, överläkare. NU-sjukvården, Uddevalla

Jacob Crafoord, överläkare. Örebro universitetssjukhus, Örebro

Sara Rosengren, överläkare. Akademiska sjukhuset, Uppsala

Love Tättning, överläkare. Universitetssjukhuset i Linköping.

Antonio Izarra, överläkare. Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Magnus Tengvar, överläkare, Röntgen/MRT, Karolinska universitetssjukhuset

Jan Bohlin, överläkare, Röntgen/datortomografi, Karolinska universitetssjukhuset

## 23.3 Stödteam RCC Väst

Malin Samuelsson, utvecklingsledare och nationell vårdprogramhandläggare

Anna Genell, statistiker

Chenyang Zhang, statistiker

Lena Nilsson, administrativ koordinator

### 23.3.1 Språkkonsult

Anki Mattson

### 23.3.2 Referenshanterare

Malin Nyqvist Persson, RCC Syd

## 23.4 Vårdprogrammets förankring

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

Version 3.2 har inte skickats ut på remissrunda då det inte föreligger några ekonomiska och/eller organisatoriska förändringar och följer NT-rådets rekommendationer.

## 23.5 Jäv och andra bindningar

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



## BILAGA 1

# Tidigare revideringar

### Version 3.1 2022-06-14

Kapitel 10 – mindre revidering till följd av patentutgång samt nya NT-rådsgodkännanden.

### Version 3.0 2021-04-27

- Kapitel 10 – större revidering och uppdatering av primärbehandling
- Kapitel 13 – större revidering och uppdatering av återfallsbehandling
- Kapitel 14 – behandlingsregimer har flyttats och uppdaterats.

Utöver ovanstående har smärre ändringar i skrivningen gjorts under följande avsnitt: 5.3, 5.3.5, 12.6, 16.2.3, 16.2.5, 16.3.2, 16.5, 17

### Version 2.1 2020-01-09

- Rubrik 13.6 korrigerad: parentesen (IMWG2006) struken.

### Version 2.0 2019-10-29

Nytt i vårdprogrammet jämfört med tidigare version är följande:

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

Utöver ovanstående har smärre ändringar i skrivningen gjorts även på punkterna:

5.2.1.2, 6.1.1.2, 6.1.2, 6.2.2, 6.2.3, 10.1, 10.2.1, 11.10-12, 14.1.8, 14.1.12, 16.1.1, 16.3.2, 19.



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