Lymfoplasmacytært lymfom/Waldenströms makroglobulinæmi

– Diagnostik, udredning og behandling

Version 2.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
14. februar 2024 (DLG)
Administrativ godkendelse
19. februar 2024 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 1. januar 2026

INDEKSERING
Diagnostik, udredning og behandling af Lymfoplasmacytært lymfom/ Waldenström's macroglobulinæmi

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 1.0

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Anbefalinger	Anbefalinger er opdaterede jf. de specifikke afsnit
Patientpræferencer- og værdier	Skærpet fokus på individualiseret udredningsprogram
Bemærkninger og overvejelser	Skærpet fokus på at undgå unødvendige undersøgelser

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog) 1
1. Anbefalinger (Quick guide) 2
Diagnostik 2
Initial udredningsstrategi 2
Behandlingsplan 2
Diagnostik, behandling og monitorering af AL/AHL amyloidose ved WM 3
Polyneuropati ved WM 4
Primær behandling ved WM 5
Flowchart for primær behandling 6
Relaps/progression ved WM 6
Flowchart for relaps behandling 7
Evaluering og opfølgning af patienter med WM 8
2. Introduktion 9
3. Grundlag 12
Diagnostik 12
Initial udredningsstrategi 13
Behandlingsplan 20
Diagnostik, behandling og monitorering af AL/AHL amyloidose ved WM 22
Polyneuropati ved WM 27
Primær behandling ved WM 27
Relaps/progression ved WM 31
Evaluering og opfølgning af patienter med WM 36
4. Referencer 38
5. Metode 45
6. Monitorering 48
7. Bilag 49
8. Om denne kliniske retningslinje 55

1. Anbefalinger (Quick guide)

Diagnostik

1. **Diagnosen Waldenström's macroglobulinæmi (WM) forudsætter påvisning af >10% monoklonale lymfoplasmacytoide celler i knoglemarven og en kvantiterbar IgM M-komponent i serum (B)**

2. **I sjældne tilfælde påvises en IgA eller IgG M-komponent eller M-komponenten kan ikke påvises – diagnosen bliver lymfoplasmacytært lymfom (LPL) (B)**

Initial udredningsstrategi

3. **Henviste patienter mistænkt for LPL/WM bør gennemgå et veltilrettelagt udredningsprogram med anamneseoptagelse, blodprøver samt objektiv undersøgelse inklusiv neurologisk vurdering (B)**

4. **Alle patienter skal have taget en bred blodprøvescreening, som kan klarlægge eventuel organdysfunktion. Supplerende udredning igangsættes på baggrund af kliniske- og paraklinske fund dvs. ud fra et individualiseret udredningsprogram (B)**

5. **Alle patienter mistænkt for symptomatisk LPL/WM bør udredes med knoglemarvsundersøgelse (B)**

6. **Billeddiagnostiske undersøgelser bør gøres ved behandlingsopstart, og evt. ved mistanke om lymfom sygdom (B)**

7. **Alle patienter bør have lavet en prognostisk vurdering rIPSSWM ved diagnose og før opstart af behandling (B)**

Behandlingsplan

8. **Patienter med WM, hvor der ikke er behandlingsindikation, kan observeres med Wait and Watch (W & W) (C)**

9. **Patienter med WM bør behandles, hvis der er kliniske faktorer, som opfylder krav om behandling (C)**

10. **Patienter med WM bør behandles, hvis der er laboratoriemæssige faktorer, som opfylder krav om behandling (C)**

Diagnostik, behandling og monitorering af AL/AHL amyloidose ved WM

11. **Hos alle patienter diagnosticeret med WM skal der være opmærksomhed på om der er komplicerende let-kæde amyloidose (AL) eller tung-kæde+let-kæde amyloidose (AHL), både ved diagnosetidspunktet og i sygdomsforløbet (B)**

12. **Alle patienter med WM bør derfor ved diagnosen og efterfølgende regelmæssig, f.eks. hver 12. måned, screenes med protein i urin (uforklaret spot-urin protein > 0,5 g/l), plasma NT-proBNP (uforklaret forhøjet værdi >350 ng/l) og alkalisk phosphatase (uforklaret forhøjet værdi), som bør give tidlig mistanke om amyloidose i henholdsvis nyre, hjerte og lever (B)**

13. **Uforklaret vægttab, dyspnø, diarré, svimmelhed, hypotension og ortostatisme, skummende urin, symptomer på polyneuropati, specielt perifer smertefuld neuropati og påvirket kulde-varme sensibilitet er tilsvarende mulige symptomer på amyloidose, som bør foranledige udredning for amyloidose (B)**

14. **Den mest enkle og sensitive diagnostiske undersøgelse for amyloidose er abdominal, subcutan fedtaspiration, som dog nødvendiggør træning i standardiseret prøvetagning og procedéring (vejledning er bilag til denne retningslinje). Alternativt kan der udtages dyb hudstansebiopsi, hvor det skal sikres at biopsien indeholder subcutant fedtvæv. Andet tilgængelig væv, f.eks. knoglemarvsbiopsi eller historisk materiale i patobank, kan med fordel først blive undersøgt. Hvis foreliggende biopsimateriale og fedtaspirat er negative for amyloid, bør der udføres biopsi fra mistænkt involveret organ (B)**

15. **Patoanatomisk undersøges tilstedeværelsen af amyloid med Congo Rød farvning. Ved positivt fund skal amyloidet typebestemmes. Det skal således sikkert verificeres, at amyloidet er af AL/AHL subtype, og dermed er associeret til WM, og omvendt altså ikke er af AA eller ATTR subtype, som skyldes andre diagnoser (B)**

16. **De mest sensitive og specifikke metoder til amyloid typning er massespektrometri eller immun-elektronmikroskopi. Standard immunhistokemi har lav sensitivitet og specificitet og anbefales derfor ikke. Massespektrometri og immun-elektronmikroskopi kan anvendes til undersøgelse af såvel Congo Rød positiv biopsi, som er formalin-fikseret og parafin-indstøbt, som fedtaspirat. Begge metodologier er opsat og tilgængelig i Danmark ved Odense Amyloidose Center (B)**

17. **Påvist AL/AHL amyloidose i knoglemarv eller lymfeknudebiopsi hos patient med WM, men som ikke har tegn på organpåvirkning kan ses an, men skal monitoreres nøje for udvikling af organpåvirkning og instrueres i at henvende sig, hvis der skulle komme nye symptomer mellem kontrollerne. Disse patienter monitoreres med protein i urin, plasma NT-proBNP og alkalisk phosphatase mindst hver 6. måned (D)**

18. **Påvist AL/AHL amyloidose med organpåvirkning hos en patient med WM afgiver indikation for behandling, ændrer behandlingsmål og opfølgning, og vil herunder være afgørende for hvornår genbehandling skal igangsættes. Hos en WM patient med AL/AHL amyloidose er det vigtigt at opnå bedst mulig remission / størst mulig reduktion af M-komponenten og involveret frie lette kæde (FLC). Ved AL bør der mindst opnås reduktion af difference FLC til <40 mg/l (VGPR). Reduktion af difference FLC til < 10 mg/l / normaliseret FLC ratio forbedrer prognosen (D)**

19. **Idet behandlingsmålet ændres ved AL/AHL kan det også influere på den nødvendige behandlingsintensitet, herunder overvejelse om høj-dosis kemoterapi med stamcellestøtte hos patient, som ikke har opnået mindst VGPR, samt om behov for vedholdende behandling med rituximab for at holde patienten i vedholdende remission. Høj-dosis kemoterapi med stamcellestøtte hos patienter med amyloidose er i Danmark centraliseret på Rigshospitalet (D)**

20. **Der er behov for mere tæt monitoring for biokemisk progression, f.eks med blodprøvekontroller hver 4.-6. uge. Genkomst / stigende M-komponent / stigende involveret frie lette kæde afføder i udgangspunktet indikation for ny behandling selvom der ikke er klinisk progression eller nye symptomer (D)**

Polyneuropati ved WM

21. **Udredning, behandling og evaluering af polyneuropati bør foregå i samarbejde med neurolog (D)**

22. **Der bør foretages nerveledningsundersøgelse ved klinisk mistanke om betydende polyneuropati (B)**

23. **Ved mistanke om sammenhæng mellem morbus Waldenström/ IgM MGUS og demyeliniserende PNP bør der tages serum-anti-myelin associeret glykoprotein (S-anti-MAG (B)**

24. **Ved ikke demyeliniserende PNP (axonal, small-fiber) må amyloidose mistænkes, se ovenfor (D)**

25. **Ved sandsynlig IgM relateret PNP med betydende progredierende funktionstab behandles med Rituximab monoterapi (375mg/m2 x1 pr uge i 4 uger, eller 1000mg (fixed dose) i 2 doser med 2 ugers mellemrum), eller regelret mb Waldenström behandling (se denne vejledning) under hensyntagen til fx neuropatiske bivirkninger til fx bortezomib behandling. BTK-inhibitor må overvejes såfremt kemoterapi vurderes for toxisk eller ved relaps jf vejledning (C)**

Primær behandling ved WM

26. **Første linje behandling til symptomatisk WM tilpasses efter patientens alder, almentilstand, co-morbiditet og tumorbyrde med henblik på at opnå bedst mulig sygdomskontrol med færrest mulige bivirkninger (D)**

27. **For patienter i risiko for hyperviskositets symptomer skal plasmaferese overvejes som en del af behandlingsplanen (C)**

28. **Hos patienter med hyperviskositets symptomer er plasmaferere indiceret forud for subakut kemoterapibehandling (C)**

29. **Til behandlingskrævende patienter hvor der er et behov for hurtig sygdomskontrol (fx stor tumorbyrde, rapidt dalende almentilstand, tiltagende organomegali/lymadenopati, hurtigt stigende LDH) anbefales almindeligvis R-Bendamustine. Såfremt cytopenier eller co-morbiditet/almen tilstand vanskeliggør behandling med kemoterapi kan benyttes R-Cyklofosfamid-Bortezomib-dexametason) eller BTK-inhibitor (D)**

30. **Til patienter med mistænkt/bekræftet transformation bør behandles som aggressivt lymfom (B)**

31. **Monoterapi med chlorambucil, po. Cyklofosfamid eller monoterapi med Rituximab overvejes til patienter med betydelig comorbiditet, som ikke kan kombinationsterapi eller BTKi (D)**

32. **BTK-inhibitor anvendes aktuelt som førstelinje behandling af patienter der ikke egner sig til kemo-immunterapi (B)**

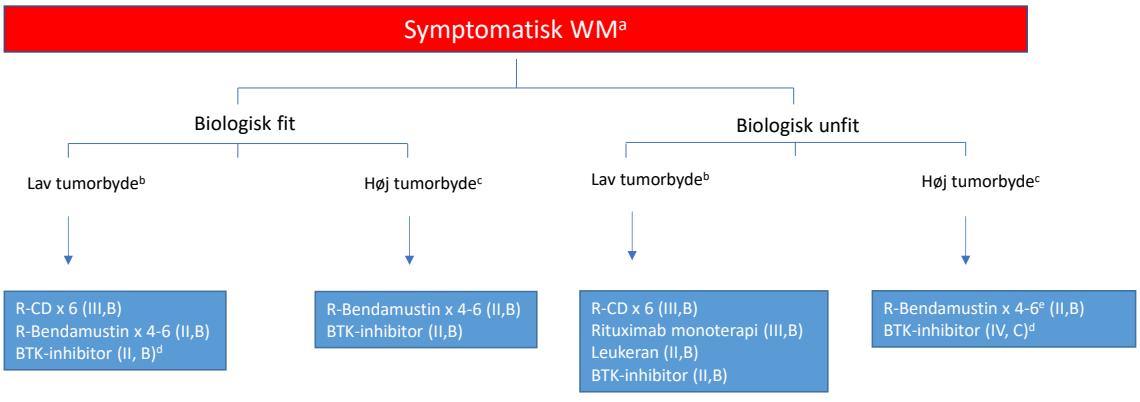
33. **Bing-Neel syndrom kan behandles med lægemidler, som passerer blod-hjerne-barrieren, herunder BTKi, Methotrexate, cytarabin, m.fl. eller alternativt R-Bendamustine (B)**

34. **Rituximab behandling bør udelades i den initiale del af behandlingen ved høje M-komponenter (IgM-tot > 40 g/L) på grund af risikoen for udvikling af IgM-flare (B)**

35. **IgM relateret sygdom, herunder neuropati, immunhæmolyse og/eller ITP samt andre sjældne lidelser kan behandles med Rituximab-monoterapi, evt. med tillæg af kemoterapi eller BTKi (B)**

36. **Rituximab vedligeholdelsesbehandling kan ikke generelt anbefales i behandlingen af LPL/WM men kan gøres ved amyloidose som anført (hver 2. måned i 2 år) eller efter individuel vurdering (C)**

Flowchart for primær behandling



[a] I tilfælde med hyperviskositet bør iværksættes plasmaferese og samtidig opstartes systemisk behandling
[B] Ingen betydelige cytopenier, hyperviskositet eller organomegali
[c] Tilstedeværelse af betydelige cytopenier, hyperviskositet eller organomegali
[D] Hvis patienten vurderes ikke-egnet til CIT
[E] Bendamustin dosis bør i mange tilfælde reduceres til 70 mg/2 og antal cykler til 4

Figuren er modificeret efter Kastritis et. al, ESMO Guidelines 2018

Relaps/progression ved WM

37. **Behandling af relaps/progression indledes først når patienten har klinisk eller laboratoriemæssig behandlingsindikation med de samme betingelser som ved initial behandling (C)**

38. **Ved behandlingskrævende relaps bør alle patienter gennemgå relevant udredningsprogram inkluderende udvidet blodprøvepanel, evt. knoglemarvsundersøgelse og relevant billeddiagnostik (CT af thorax/abd; PET-CT ved mistanke om transformation) (D)**

39. **Stigende M-komponent uden symptomer afgiver ikke behandlingsindikation med mindre helt særlige forhold taler herfor (IgM > 60 g/l, IgM-flare eller heavy chain amyloidose) (C)**

40. **Hvis behandlingsrespons (Tid til næste behandling – TTNT) > 3 års varighed kan samme R-kemo/Borz regime overvejes. Dog må genbehandling med bendamustin frarådes (hvis tidligere ≥ 4 serier) grundet risiko for langvarig peni (B)**

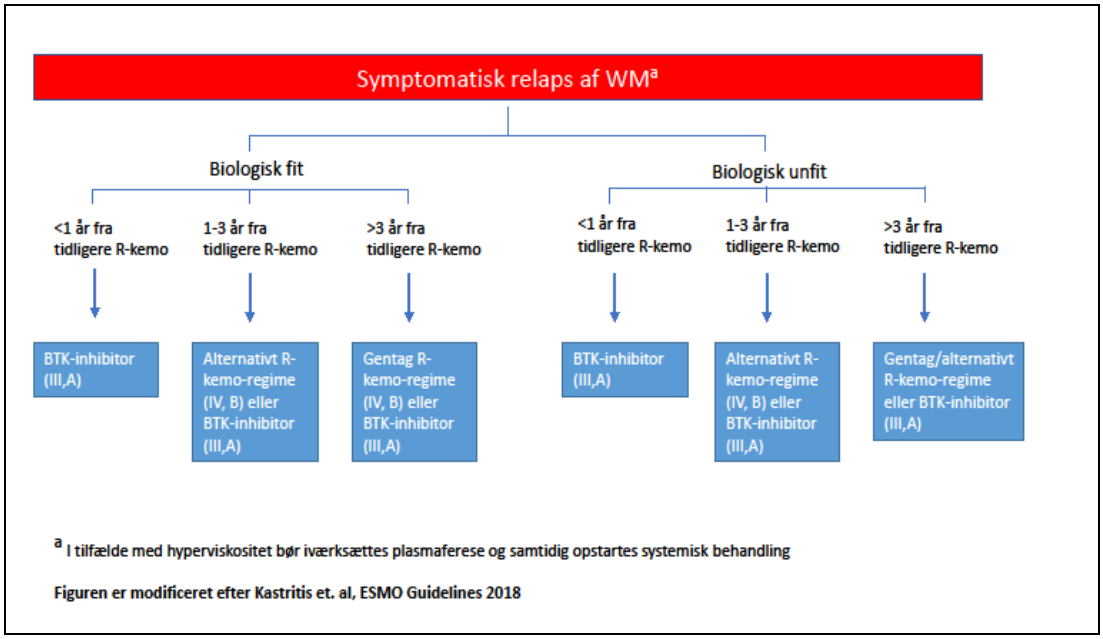
41. **Hvis behandlingsrespons (Tid til næste behandling – TTNT) > 1 års varighed bør R kombineret med anden kemo/Borz overvejes (IV, B), eller skift til BTK-inhibitor (B)**

42. **Hvis behandlingsrespons (Tid til næste behandling – TTNT) < 1 års varighed bør BTK-inhibitor overvejes (B)**

43. **Biologisk yngre patienter med behandlingsfølsom 1.relaps kan ved opnået CR/PR overvejes stamcellehøstet mhp. evt. senere HDT (C)**

44. **I individuelle tilfælde kan mini-allogen stamcelle transplantation være indiceret (fx CR/PR hos tidligere HDT-behandlet patient) (D)**

Flowchart for relaps behandling



Evaluering og opfølgning af patienter med WM

45. **Patienter diagnosticeret med WM eller IgM-relateret sygdom bør gennemgå individualiseret og behovsorienteret opfølgning. Kan være i form af biokemi med virtuel kontakt eller fremmøde afhængig af behov (D)**

46. **Patienter, som har gennemgået et behandlingsforløb, bør som minimum evalueres med klinisk vurdering, blodprøver og CT HTA (ved behandlingskrævende lymfomsygdom). Knoglemarvsundersøgelse kan gøres på individuel basis (tvivl om respons, mistanke om toksicitet eller evt. MDS) (D)**

47. **Patienter med WM eller IgM-relateret sygdom følges som hovedregel livslangt (D)**

48. **Enkelte asymptomatiske patienter, fulgt over en årrække uden behandlingskrævende sygdom kan i nogle tilfælde overvejes afsluttet til egen læge, hvis der ikke findes tegn på progression eller mistanke om IgM relateret sygdom (D)**

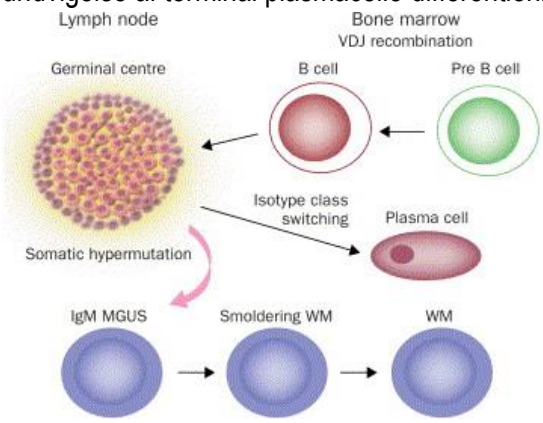
49. **Billeddiagnostik foretages ved behov, ikke rutinemæssigt i opfølgningsperioden. Knoglemarvsundersøgelser efter behov ved symptomer tydende på progression eller ved afklaring (D)**

2. Introduktion

Lymfoplasmacytært lymfom/Waldenström's macroglobulinæmi (LPL/WM) er karakteriseret ved infiltration i knoglemarven med klonale, lymfoplasmacytoide celler og i majoriteten af tilfældene med en tilhørende M-komponent af IgM type. LPL/WM er relativ sjælden og udgør samlet set ca. 12% (170-180 ny-diagnosticerede patienter årligt) af det samlede antal maligne lymfomer, i alt ca. 1500 (1). Sygdommens indolente natur bevirker, at de fleste patienter diagnosticeres tilfældigt ved en blodprøve i anden anledning, eller at patienten i nogle tilfælde er svært syg med hyperviskositet grundet langvarig langsom tumoropbygning. Patientpopulationen har en medianalder omkring 70 år med en overvægt af mænd, som ved de fleste andre lymfom- og M-komponentsygdomme. Hertil skal lægges, at der ofte ses ikke ubetydelig komorbiditet af andre kroniske lidelser, herunder hjerte-kar og lungesygdom, men også andre cancere (2, 3). LPL/WM hos yngre (< 50 år) er sjælden, men som oftest forbundet med god langtidsprognose (4). Dødelighed i LPL/WM patientpopulationen er derfor som oftest betinget af andre lidelser (5).

Ved LPL/WM ses et forstadie kaldet IgM MGUS, som over mange år kan udvikle sig og besidder en risiko på 3% per år for at blive til LPL/WM. Det betyder at grænsen mellem malign og benign sygdom bliver et kontinuum, og derved kan gøre det vanskeligt at afgrænse en syg population (6). I WHO-klassifikation har man samtidig sat grænsen for diagnosen IgM-MGUS lidt arbitrært til < 10 % LPL-celler i knoglemarv , hvor der ikke foreligger ekstramedullær biopsiverificeret sygdom i f.eks. lymfeknuder.

De maligne celler stammer fra post-germinale center B-celler, hvor manglende isotype switch bevirker undvigelse af terminal plasmacelle differentiering.



Kilde: Ghobrial et al. Lancet Oncol 2003; 4: 679–85

I epidemiologiske undersøgelser ses en højere incidens i Europa end i USA, hvilket kan hænge sammen med de diagnostiske kriterier for WM i Europa i højere grad følger WHO, hvor påvisning af lymfoplasmacytært lymfom (LPL) i knoglemarv med en tilstedeværende IgM M-komponent er diagnostisk for WM (7). Mange nydiagnosticerede tilfælde er asymptomatiske (smouldering WM - sWM), men der ses også patienter med symptomer betinget af IgM M-komponenten uden signifikant (< 10 %) påviselig knoglemarvsinfiltration af LPL, benævnt IgM-relateret sygdom, oftest på baggrund af anden lymfoproliferativ tilstand (8). Tabel 1 viser klassifikationen af IgM monoklonale gammopatier.

Tabel 1. Klassifikation IgM monoklonale gammopatier – modificeret efter (9).

	IgM paraprotein	KM infiltration	Symptomer
MGUS	ja	nej/ja (< 10%)	nej
Asymptomatisk WM	ja	ja	nej
Symptomatisk WM	ja	ja	ja
IgM relateret sygdom	ja	ja (< 10%)	ja

MGUS: monoclonal gammopati of undetermined significance; KM: knoglemarv

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.
Behandlingen af LPL/WM er præget af relativt svag evidens, da kun ganske få lægemidler er indregistreret til denne indikation. Behandlingsområdet er derfor præget af ekspertanbefalinger baseret på enkelte fase 3 studier samt mindre fase II studier, hvor man sædvanligvis har afprøvet lægemidler, som tidligere har vist effekt overfor andre indolente lymfomer, CLL og myelomatose. Der synes at være et øget fokus på at udvikle nye medikamenter til denne patientkategori, hvorfor øget evidens på området kan sikres gennem udbredning af en national rekommandation.

Patientgruppe

Retningslinjens anbefalinger retter sig mod patienter diagnosticeret med LPL/WM (diagnosekode C830B/C880).

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen. Retningslinjens målgruppe er speciallæger i hæmatologi med behandlingsansvar for denne særlige patientkategori. Yngre læger under uddannelse til hæmatologer med uddelegeret ansvar er inkluderet.

Ordforklaring/forkortelser:

AA	Amyloidose betinget af serum Amyloid A (sekundær amyloidose)
AHL/AL	Amyloidose betinget af aflejring tunge og lette kæder (AHL) eller kun lette kæder (AL)
Anti-MAG	Antistof mod myelin-associeret-globulin
BNS	Bing-Neel Syndrom
ATTR	Amyloid Transthyretin amyloidose, en arvelig og erhvervet form (senil amyloidose)
Bing-Neel	Bing-Neel syndrome ved LPL/WM opkaldt efter Jens Bing og Axel Neel
CAD	Cold Agglutinin Disease
CAS	Cold Agglutinin Syndrome
CD	Cluster of differentiation (f.eks. CD20 - markør på overfladen af modne B-celler)
CLL	Kronisk lymfatisk leukæmi
CNS/PNS	Centralnervesystem/ perifere nervesystem
CT-tab	CT-skanning af thorax-abdomen-bækken
CXCR4	C-X-C kemokinreceptor type 4

DAT	Direkte Antiglobulin Test
DLG	Dansk Lymfom Gruppe
EMG	Elektromyografi
ENG	Nerveledningsundersøgelse
ESMO	European Society of Medical Oncology
FLC	Free Light Chains ("frie lette kæder")
IPSSWM	International Prognostic Score System Waldenström's Macroglobulinemia
IWWM	International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia
LPL	Lymfoplasmacytært lymfom
Mayo	Grundlæggere (2 brødre) af Mayo-Clinic i Rochester, Minnesota
MGUS	Monoklonal Gammopati af Ukendt Signifikans
MYD88	Myeloid Differention Primary Response Gene 88
PNP	Polyneuropati
R-Borz-D	Rituximab-Bortezomib-Dexametason
R-CD	Rituximab-Cyklofosfamid-Dexametason
R-FC	Rituximab-Fludarabin-Cyklofosfamid
rIPSSWM	*revised* International Prognostic Score System Waldenström's macroglobulinemia
SVT	Supra ventrikulær takykardi
WHO	World Health Organisation
WM	Waldenström's macroglobulinæmi
W & W	wait and watch

3. Grundlag

Diagnostik

1. **Diagnosen Waldenström's macroglobulinæmi (WM) forudsætter påvisning af >10% monoklonale lymfoplasmacytoide celler i knoglemarven og en kvantiterbar IgM M-komponent i serum (B)**

2. **I sjældne tilfælde påvises en IgA eller IgG M-komponent eller M-komponenten kan ikke påvises – diagnosen bliver lymfoplasmacytært lymfom (LPL) (B)**

Litteratur og evidensgennemgang

Evidensen bygger på den sidste nye opdaterede WHO klassifikation som har medtaget central litteratur udgivet om emnet (7). Litteratur vedr. patologi er behæftet med både inter- og intra-observatør variation, hvorfor evidensen sættes til B. Centrale artikler tages med i evidensgennemgangen.

Patientværdier og – præferencer

Se nedenstående.

Rationale

WM diagnosticeres ved histo-morfologiske fund af >10% LPL celler ved knoglemarvsundersøgelse og detektion af monoklonalt IgM i serum uanset størrelse bekræftet ved immunfixationstest (10). Hvis LPL i knoglemarv ikke kan påvises, kan der foreligge en IgM MGUS (monoklonal gammopati af ukendt signifikans) eller nodalt LPL uden knoglemarvsinfiltration. LPL i knoglemarv uden tilhørende M-komponent i serum eller M-komponent af typen IgA eller IgG ses i sjældne tilfælde. Dette kan ikke betegnes WM, men LPL.
Immunhistokemisk er tumorcellerne positive i B-markørerne CD19, CD20, CD79a, PAX-5 og BCL2. Der er negativ farvning i CD10, CD23, Cyklin D1, CD5 (40 % har delvis positiv farvning i CD5) og BCL6.
Tumorcellerne er ligeledes overflade IgM+ og kan være CD38+. Der er øget antal plasmaceller (positive i CD138, CD38 og CD19) (7).
Molekylærbiologisk er de fleste tilfælde MYD88L265P-positive (ca. 95 %) (11, 12).
Mutation af MYD88 er væsentlig differentialdiagnostisk over for andre lavmaligne B-celle lymfomer, der langt sjældnere har mutation af MYD88 (13, 14). Ved IgM MGUS ses mutation i 50-80 % af undersøgte tilfælde (13).
Der kan suppleres med undersøgelse for mutation i CXCR4 genet, som er muteret hos ca. 30-40% med WM. Mutation i dette gen medfører dårligere effekt BTK-inhibitorere (særligt ibrutinib og i mindre grad zanubrutinib), og kan muligvis være behandlingsanvisende (15-17).

Bemærkninger og overvejelser

Man skal være opmærksom på at WHO, i definitionen af WM, ikke har nogen nedre grænse for infiltrationen af B-lymfocytter, mens der ifølge Mayo-klinikkens kriterier skal være mindst 10% lymfoplasmacytære celler i knoglemarven (7, 18).

Initial udredningsstrategi

3. **Henviste patienter mistænkt for LPL/WM bør gennemgå et veltilrettelagt udredningsprogram med anamneseoptagelse, blodprøver samt objektiv undersøgelse inklusiv neurologisk vurdering (B)**

4. **Alle patienter skal have taget en bred blodprøvescreening, som kan klarlægge eventuel organdysfunktion. Supplerende udredning igangsættes på baggrund af kliniske- og paraklinske fund dvs. ud fra et individualiseret udredningsprogram (B)**

5. **Alle patienter mistænkt for symptomatisk LPL/WM bør udredes med knoglemarvsundersøgelse (B)**

6. **Billeddiagnostiske undersøgelser bør gøres ved behandlingsopstart, og evt. ved mistanke om lymfom sygdom (B)**

7. **Alle patienter bør have lavet en prognostisk vurdering rIPSSWM ved diagnose og før opstart af behandling (B)**

Litteratur og evidensgennemgang

Evidensen bygger på anbefalinger i internationale guidelines (ESMO-guideline (19), mv) og supplerende litteratur. Anbefalingerne fra International Workshop in Waldenström's macroglobulinemia (IWWM) opdateres hvert 2. år og publiceres som såkaldte "Consensus panels", og disse er helt centrale i opsamlingen af den opdaterede udredningsmæssige praksis samt igangværende forskning på området. Vi læner os endvidere op ad udvalgte expert-centres anbefalinger, herunder Mayo-klinikken (Rochester, Minnesota) og Bing Center for Waldenstrom's Macroglobulinemia (Dana-Farber Cancer Institute, Boston).

Oversigt

Anamnestisk bør patienterne udspørges om:

Familiær disposition for lymfoproliferativ sygdom, herunder LPL/WM, amyloidose, malignt lymfom og myelomatose

Symptomatologi med fokus på symptomer fra **CNS/PNS** (hovedpine, syns- og balanceforstyrrelser, svimmelhed og tegn polyneuropati), **kardiopulmonalt** (åndenød, hoste, ekspektorat), **Gastro-intestinalt** (blødning, diaré, dumpingsymptomer), **Urogenitalt** (skummende urin, svampefoci), **Ekstremiteter** (akral smertende/summende/sovende fornemmelse), **Hud** (smertende sår, kløe/urticaria, aflejring)

Almen symptomer (feber uden tegn på infektion, vægttab > 10% over ½ år, natlig svedtendens og fatigue-lignende træthed)

Objektivt bør patienterne undersøges for:
Amyloidose-stigmata (”raccoon eyes”, macroglossi, lavt blodtryk, autonom dysfunktion, perifer neuropati)
Lymfomsygdom (perifere palpable lymfomer, evt. abdominale udfyldninger)
Hjerte-/lungestetoskopi (uregelmæssig hjerterytme, lungestase)
Abdomen (ascites, hepato-/splenomegali)
Ekstremiteter, hud (kraft, tonus og trofik, ødemer, trombose, vaskulitis, cutis mammorata)

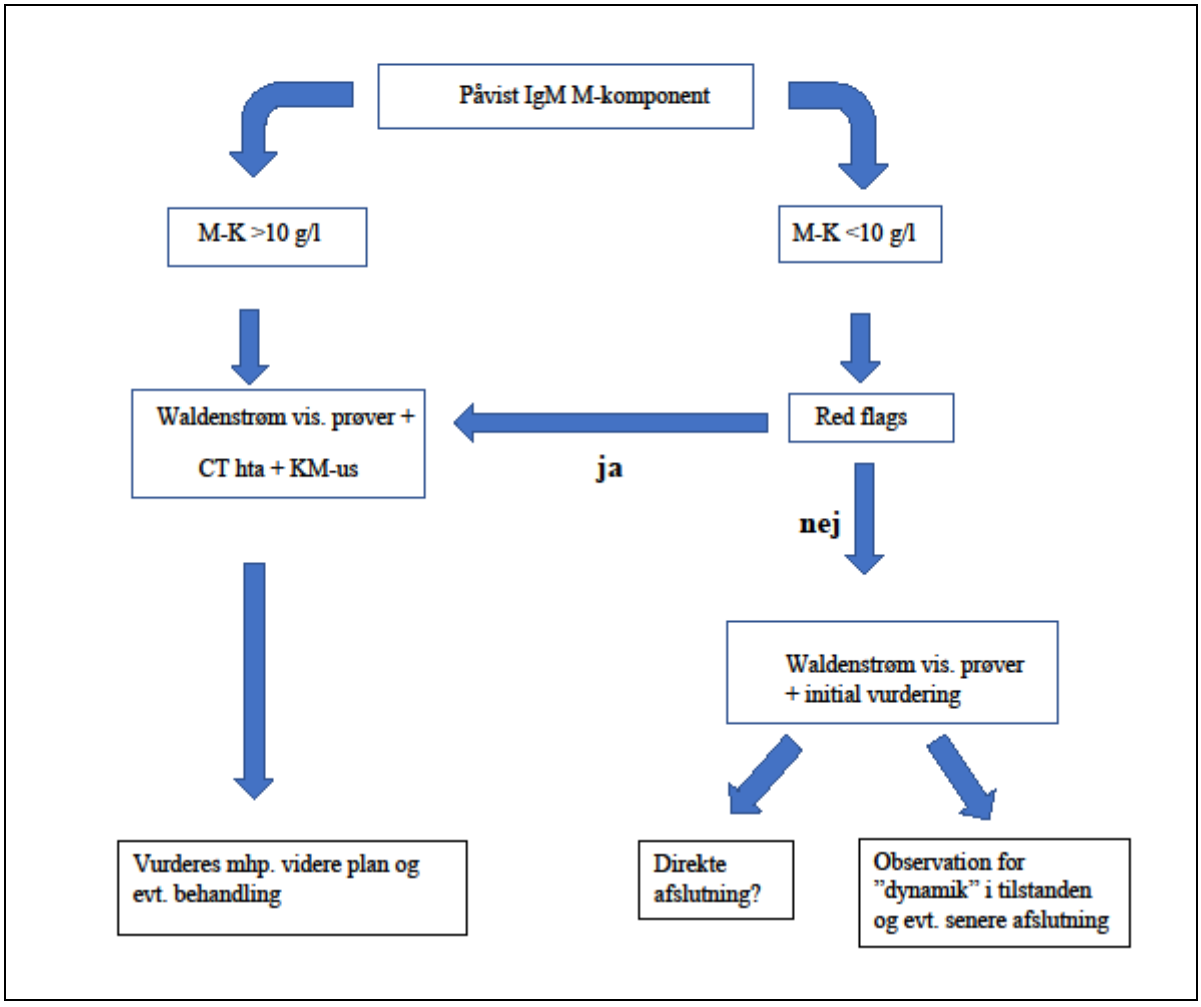
Screeningsblodprøvepanelet skal inkludere:
Hæmatologi (hgb, leukc, trc), **Vitaminstatus** (jern, ferritin, transferrin, cobalamin, folate), **Hæmolyse-test** (DAT-test, haptoglobin, reticulocytter, LDH, billirubin), **Type** og **BAS/BAC**
Væske-/nyretal (creatinin, Na, K, urat, ion-Ca^{2+})
Lever-/galdetal (INR, APTT, ALAT, basisk fosfatase, albumin)
Inflammation/prognose (CRP, β-2-mikroglobulin)
Immunologi (IgA, IgG, IgM, M-komponent (elektroforese/immunfixation), frie lette kæder (ratio)
Hjerte/endokrin (EKG, NT-pro-BNP, TSH)
Virusscreening (HIV-ab, HBV-ab, HBsAg, HCV-ab, EBV-IgM, -G og CMV-IgM, -G)
Urinprøve (spot-urin for protein, > 0,5 g/L faresignal for begyndende nyreskade, evt. betinget af amyloidose)

I særlige tilfælde rekvireres specialprøver ud fra mistanke i henvisning eller fra anamnese. Disse specialprøver kan på nogle centre allerede være en del af screeningspanelet.
Specialpanelet kan inkludere:
Kryoglobulin (overvejes ved hyperviskocitet, vaskulitis symptomer eller besværet laboratorieanalyser hvor der på denne baggrund rejses mistanke om kryoglobulinæmi)
Kuldeagglutinin (overvejes ved hæmolyse, specielt ved manglende respons på prednisolon)
Plasma-viskositet (kan overvejes ved høj IgM-total, typisk > 40 g/l, mistanke om kryoglobulin og/eller hyperviskositetssymptomer)
Screening for erhvervet von Willbrand faktor mangel (abnorm blødningstendens)
ENG, Anti-MAG (mistanke om neuropati – konsultér neurolog)
24-h urinprotein kvantitering (mistanke om nyrepåvirkning – amyloidose)
Ortostatisk BT-måling (mistanke om autonom dysfunktion – amyloidose)

Alle patienter med et påvist IgM M-komponent bør vurderes med henblik på diagnosen LPL/WM. Hvis blodprøverne antyder organdysfunktion (f.eks. knoglemarvs- eller nyrepåvirkning, hypogammaglobulinæmi) eller på anden måde bedømmes behandlingskrævende visiteres patienterne umiddelbart til en knoglemarvsundersøgelse inkluderende flowcytometri for lymfom (WM-panel/vis.prøver). Hvis initial mistanke om amyloidose anmodes om farvning af marvbiopsi med Congo-rødt (æblegrøn flouroscens). Herudover kan initialt overvejes abdominal fedtbiopsi (se afsnit om amyloidose).

Patienter med tilfældig fundet lille M-komponent uden anamnestiske, objektive eller parakliniske tegn til sygdom ("red flags") eller med risikotegn på mulig behandlingskrævende sygdom (lymfeknudeforstørrelse, skæv let-kæde ratio, neurologiske – eller B symptomer, uforklaret forhøjet β-2-mikroglobulin, hypogammaglobulinæmi, mistanke om amyloidose, blødnings- eller infektionstendens) kan overvejes undtaget fra initial knoglemarvsundersøgelse, og med strategi om blot at følge patienten med ½-årlige blodprøvekontroller for at se, hvilken retning M-komponenten tager. Nogle IgM M-komponenter falder spontant over en kortere eller længere periode (måneder til år) og bør ikke give anledning til yderligere udredning medmindre en specifik mistanke opstår. Egen læge kan evt. følge patienten med årlige blodprøver og genhenvise ved stigende M-komponent eller fald i hæmoglobin.

Figur 1: Forslag til algoritme for udredning af IgM M-komponent. Modificeret efter "VIP-instruks" for "visitation af IgM MGUS" på Rigshospitalet, DK.



Tabel 2. Anamnestiske, objektive og parakliniske "red flags"

Symptomer/parakliniske fund som kan lede til yderligere undersøgelser-"Red flags"

- **Fokus er på at opfange patienter med evt. lymfom/amyloidose/neuropati/kuldeagglutininsygdom/kryoglobulinæmi**

Anamnestiske *red flags*

- B-symptomer, neuropati, diarré, åndenød, hudlidelse, hjerte-, nyreinsufficiens

Objektive *red flags*

- Lymfomer, makroglossi, raccoon eyes

Parakliniske *red flags*

- Anæmi, trombocytopeni, leukopeni eller leukocytose (obs CLL/lymfom)
- Hypogammaglobulinæmi
- 0,1 > Let kæde ratio (kappa/lambda) > 10
- EKG med low voltage. Pro-BNP > 350 ng/L
- Forhøjet s-Creatinin og/eller UACR > 30 mg/g

Supplerende udredning hos neurologer, øjenlæger, mv. kan ske efter behov (se i øvrigt afsnit om polyneuropati og særskilt instruks herfor). Udvidet blodprøvepanel (kryoglobulin, antistofundersøgelser, mv.) kan iværksættes ved klinisk mistanke.
Særlig opmærksomhed skal rettes mod om patienten kan have symptomer eller tegn på amyloidose. Mistanke om amyloidose ved WM er ikke obligat knyttet til, om der er skæv kappa-lambda let-kæde ratio, hvor det understøtter risikoen for let-kæde amyloidose (AL amyloidose). Amyloidose ved WM kan forekomme ved amyloid aflejring af det komplette M-protein (AHL, amyloid heavy-light amyloidose. Alle WM-patienter skal derfor screenes for, om der er symptomer eller tegn på amyloidose, se separat kapitel).

Virusantistoffer for hepatitis B, C og HIV bør tages senest før behandling initieres, da disse kan reaktiveres og give anledning til livstruende leversvigt, hvis ikke profylakse/behandling påbegyndes før svær immunosuppression hos patienten (20).

LPL/WM kan manifestere sig med forskellige kliniske syndromer, som det er væsentligt at være bekendt med for at kunne håndtere disse sufficient.
Mange af de karakteristiske problemstillinger er knyttet til IgM M-komponenten, hvilket kan medføre forskellige manifestationer og autoimmune fænomener (21). Af disse skal følgende symptombilleder omtales:

Hyperviskositet:
Ses hos cirka 15 % af patienter ved diagnosetidspunktet, men sjældent ved IgM-niveau under 30 g/L. (22). Klassisk ses en triade med blødningssymptomer, synsforstyrrelser samt neurologiske udfald. Symptombilledet kan variere meget, men man skal være opmærksom epistaxis, gingival blødning, sløret syn, træthed, svimmelhed, hovedpine, høretab og ataxi. I svære tilfælde kan ses konfusion, demens, cerebral hæmoragi og koma, samt symptomer og fund tydende på kardiel inkompensation (dyspnø, lungestase, perifere ødemer). I

nogle tilfælde ses hyperviskositet på baggrund af samtidig tilstedeværende kryoglobulin, hvilket kan forsinke behandlingsopstart, da M-komponenten i disse tilfælde er relativt lavere og mistanken om hyperviskositet ikke ligger lige for (22).
Ved symptomer bør der udføres fundoskopi ved øjenlæge med henblik på øjenbaggrundsforandringer, som ved hyperviskositet vil afsløre venøs fortykkelse (”pølseagtig”) i de retinale vener. Plasmaviskositet korrelerer ikke altid med øjenbaggrundsforandringer, men er forandringer til stede indikerer de klinisk relevant hyperviskositet og dermed behov for behandling, herunder plasmaferese. Et retrospektivt studie angiver plasmaviskositet >1.8cp som eneste prædiktor for udvikling af hyperviskositet, om end med lav risiko (6% på 12mdr) (23), et andet angiver at 2/3 patienter har symptomgivende hyperviskositet ved total IgM >60g/L (22). Dog er stigende plasmaviskositet uden tilstedeværelse af nogen af ovenstående symptomer i sig selv ikke en indikation for behandling.
Behandling med Rituximab kan medføre IgM flare som kan resultere i hyperviskositet (se afsnit om behandling). Det anbefales at undlade Rituximab ved IgM≥ 40g/L. Ved hyperviskositet skal der ved eventuelt ledsagende transfusionskrævende anæmi først gives blodtransfusion, når patienten har fået sænket M-komponenten og hyperviskositetssymptomerne evt.er forsvundet, typisk efter 1. plasmaferese (24).

Kuldeagglutininsyndrom (CAS)/kuldeagglutinin sygdom (CAD):
Hos patienter med et påvist IgM M-komponent kan der ofte tillige påvises et kuldeagglutinin, som dog i langt de fleste tilfælde er klinisk betydningsløst. I ca. 5 % af tilfældene ses hæmolytisk anæmi med kuldeagglutininer - som langt overvejende er antistoffer mod I (store I) og i (lille i), som er et blodtypeantigen på overfladen af erytrocytterne. Der er tale om monoklonal IgM der er komplementbindende. I de perifere afkølede hudområder sker erytrocytagglutination og med cirkulationen kommer de agglutinerede erytrocytter videre i karbanen hvor komplementbindingen udløser intravaskulær hæmolyse. Af symptomer ses anæmi-symptomer samt Raynaud fænomener, akrocyanose og livedo reticularis. I udredning bør tages en DAT-test, som vil være positiv for C3d i tilfælde af kuldehæmolyse. Dog kan DAT testen være negativ, da IgM (kuldeagglutinet) kun flygtigt er bundet til erytrocytmembranen. Ved mistanke om klinisk betydende kuldehæmolyse skal måles en kuldeagglutinin titer (KAT), og klinisk relevant kuldehæmolyse ses typisk ved fortyndingsgrader større end 1:64 (ofte mange tusinde).
Man skelner mellem Kuldeagglutininsyndrom (CAS) og kuldeagglutinin sygdom (CAD), hvor der ved CAS kan påvises en underliggende defineret sygdom f.eks. Waldenstrøms sygdom, mens der ved CAD kun kan påvises et mindre IgM M-komponent og således er tale om en IgM MGUS tilstand (7).
Behandlingen er typisk rituximab mono-terapi eller R-kemo afhængig af tumorbyrde, symptombillede og co-morbiditet (25). Komplement-inhibitorere har vist effekt i kliniske trials, men er ikke godkendt til behandling af CAD/CAS i DK (26).

Kryoglobulinæmi:
Ved WM ses kryoglobulinæmi både af type I og type II – primært type I som er relateret til monoklonal IgM. Type I er ofte uden symptomer, men der kan ses Raynaud fænomener, akrocyanose, ulcus purpura og kuldeurticaria. Type I M-komponenten giver oftest anledning til hyperviskositet. Type II er sammensat af monoklonal IgM og polyklonal immunglobulin G. Ses ofte ved samtidig hepatitis C. Ved udsættelse for kulde ses varierende symptomer, hyppigst purpura, arthralgier og vaskulitis. Mistanke om et klinisk betydende kryoglobulin vækkes ofte ved en kaskade af mislykkede blodprøver, da kryoglobulinet udfælder, hvis den

udtagne blodprøve ikke straks sættes i et 37 C varmt vandbad, indtil analyse. Patienter med lymfoproliferativ lidelse med tegn på vaskulitis, hypoperfunderede perifere områder (hud og ekstremiteter), nyresvigt (efter udelukkelse af obstruerende tumorer) bør have målt s-kryoglobulin, hvor der på blodprøverekvistionen bør anføres at prøven skal tages på 37 C vandbad og fragtes opvarmet indtil analyse. Vaskulitisdiagnosen bør konfirmeres ved biopsi bl.a. mhp. at udelukke andre årsager (kollagenose, mv.). Kryoglobulinæmi behandles i akutte tilfælde (kritisk iskæmi, hyperviskositet, progressivt nyresvigt, alvorlig progredierende neuropati) med plasmaudskiftning og fx prednisolon 1 mg/kg, samt opvarmning af stue og utensilier. I ikke akutte tilfælde vanlig behandling med Rituximab/ R-kemo (21).

Bing-Neel syndrom:
LPL/WM med spredning til CNS kan præsentere sig med et broget sygdomsbillede præget af bl.a. neurologiske udfaldssymptomer, tegn på øget intrakranielt tryk (hovedpine, dementielle symptomer) eller svær træthed. Opdages symptomerne i tide har tilstanden en relativ god prognose. Den diagnostiske udredning inkluderer MR med gadolinium kontrast af hele neuroaksen (MR-C og columna totalis), efterfulgt af lumbalpunktur med celler til cytologi og flowcytometri (27). Diagnostikken kan suppleres med MYD88 mutation og evt. NGS undersøgelse for MYD88- og CXCR4-mutation, især hvis Ibrutinib behandling overvejes. Der findes MR forandringer hos 80%, hvoraf ca. 80% er leptomenigeale forandringer (28). Det kliniske billede kan variere og i ikke-oplagte tilfælde tilrådes biopsi fra intrakraniel proces mhp. at udelukke evt. transformation til diffus storcellet B-celle lymfom eller anden malignitet.

IgM-relateret sygdom:
Relevant hos patienter med en diagnosticeret MGUS, men med en række symptomer og tilstande relateret til M-komponenten, hvor den hyppigste manifestation er IgM-relateret polyneuropati, (som behandles særskilt i en fælles neurologisk-hæmatologisk retningslinje) samt AL amyloidose, der omtales senere i nærværende retningslinje. Her skal blot henlede opmærksomhed på den ved ENG-påviste demyeliniserende overvejende sensoriske polyneuropati karakteristisk for anti-MAG-neuropati. Sporadisk påvises også nyresygdom (monoklonal gammopati of renal significance), immuntrombocytopeni og koagulopati (29).

Patientværdier og – præferencer

Retningslinjen forsøger at give visiterende/udredende læge mulighed for at etablere en fornuftig balance mellem grundig/relevant udredning, og unødige undersøgelser, som ikke er til gavn for den enkelte patient eller unødigt belaster sundhedsvæsenet.

Rationale

Patienter med fund af en IgM M-komponent bør i de fleste tilfælde undergå en nærmere udredning afhængig af medfølgende symptomatologi og potentiel risiko, hvor M-komponentens størrelse i sig selv bør tillægges mindre betydning, men det samlede billede bør afgøre den videre strategi (30). Nytteværdien af frie lette kæder (FLC) ved lPL/WM er stadig omdiskuteret, men anbefales i situationer med mistanke om let-kæde (AL) amyloidose, nyresvigt eller for det sjældne tilfælde med målbare FLC men meget lav (og ikke kvantitérbar) IgM-værdier (31).

Helt asymptomatiske patienter uden blodprøvealarmer/"red flags" (normal hæmatologi, kreatinin, albumin, LDH, immunglobuliner, FLC og hjerteenzymer) med ganske små M-komponenter (< 10 g/l) kan individuelt overvejes undtagelse fra knoglemarvsundersøgelse og billeddiagnostik – i lighed med nationale og internationale vejledninger for udredning af MGUS (32, 33).
Anbefalingen om eventuelt at udelade knoglemarvsundersøgelsen samt CT thorax-abdomen ved små IgM M-komponenter hviler på en konservativ tolkning af kohortestudier opsummeret i internationale guidelines (32, 34, 35) [2C].
En tilpasset udredning skal sørge for at patienten får taget et udvidet blodprøvepanel, hvor det også er muligt at bedømme rIPSSWM. Knoglemarvsundersøgelse og CT-skanning skal være med til at fastlægge tumorbyrde og en vurdering af behandlingsbehovet. Anbefalingerne er lagt an på færrest mulige undersøgelser som med rimelighed kan udelukke behandlingskrævende sygdom.

Ved øvrige IgM M-komponenter anbefales patienten udredt iht. de nationale anbefalinger for udredning af kræft. Den primære udredning omfatter udvidet blodprøvepanel (se ovenstående), knoglemarvsundersøgelse og evt. CT-skanning af hals/thorax/abdomen (31).
PET-CT er ikke anbefalet som led i standardudredning, men kun ved mistanke om transformation til mere aggressivt lymfom eller ved mistanke om anden malignitet (36).

Patienter med WM-relateret hyperviskositet vil ofte præsentere sig med symptomer i form af neuropati, CNS-symptomer, blødningstendens og andre vaskulære problemer, herunder trombose i små retinale blodkar. Diagnosen hyperviskositet stilles klinisk, hvor fundoskopi med undersøgelse af den retinale baggrund kan give indikationer på, at patienten nærmer sig en kritisk plasmaviskositet og akut behandling bør institueres (37, 38). Paraklinisk kan en viskositetsmåling være vejledende for, om patienten nærmer sig plasmaferese, da målingen hos den enkelte patient er groft korreleret til total IgM.
Differentialdiagnostisk i forhold til blødning er en vurdering af koagulationsstatus vigtig, da IgM antistoffer kan intervenere med visse koagulationsfaktorer, særlig faktor VIII. Autoantistoffer af IgM type kan også give symptomer på ITP (antistoffer mod trombocytten) eller hæmolyse, hvor antistoffet kan have kulde-agglutininegenskaber.
Den videre diagnostiske udredning af WM må naturligvis indtænke disse specialanalyser og – undersøgelser, så patienten kan nå frem til eventuel behandling (31).

Prognosticering:
Efter den initiale udredning bør et prognostisk indeks for symptomatiske patienter udregnes.
Før Rituximab-æraen blev prognosen baseret på IPSSWM indeholdende 7 variable (alder, Hgb, trombocytter, M-komponent, albumin, LDH og β-2 mikorglobulin) (39). Data har efterfølgende vist, at IPSSWM godt kan appliceres på patienter behandlet med Rituximab om end overlevelsen efter endt behandling baseret på IPSSWM formentlig vil underestimeres (40).
Siden er kommet det reviderede IPSSWM (rIPSSWM) baseret på kun 4 variable (alder, albumin, LDH, β-2-mikroglobulin), som er tilgængelige i den kliniske hverdag. Indekset fortæller noget om patientens sandsynlighed for at dø af Waldenstrøms sygdom efter 3 år, samt sandsynligheden for at være i live efter 10 års observation efter primær behandling (41).

rIPSSWM eller IPSSWM skal ikke benyttes til asymptomatiske patienter eller til patienter med IgM MGUS da disse vil have et langt mere fredeligt forløb (33, 42). Om patienten er behandlingskrævende, beror på en vurdering af kliniske og paraklinske fund (43).
Risikovurdering i forhold til rIPSSWM bør ske ved diagnose hos symptomatiske patienter og forud for behandlingsopstart (41). Se bilag 1.

Bemærkninger og overvejelser

Patienter med særlige manifestationer, herunder hyperviskositetssymptomer og Bing-Neel skal udredes hurtigt mhp. at kunne starte hurtig behandling, herunder plasmaferese for at mindske risikoen for langtidskomplikationer. En arvelig disposition kan have betydning for ønske om yderligere udredning af familiemedlemmer. Her ligger en pædagogisk opgave mht. at overvejelserne skal vægte en kronisk sygdom overfor behandlingsmuligheder.

Behandlingsplan

8. Patienter med WM, hvor der ikke er behandlingsindikation, kan observeres med Wait and Watch (W & W) (C)

9. Patienter med WM bør behandles, hvis der er kliniske faktorer, som opfylder krav om behandling (C)

10. Patienter med WM bør behandles, hvis der er laboratoriemæssige faktorer, som opfylder krav om behandling (C)

Litteratur og evidensgennemgang

Behandlingskrævende WM kan være på baggrund af både kliniske og parakliniske manifestationer. Indikation for behandling vil ofte være anæmi og symptomer på dette, men almen symptomer såsom nattesved, feber og vægttab (B-symptomer), lymfekudeforstørrelse og organomegali med eksempel trykkende smerter eller organdysfunktion samt neuropatiske smerter er også almindelige kliniske faktorer, som ofte afgiver behandlingsindikation. Knoglemarvsdysfunktion (udover anæmi), symptomatisk kryoglobulinæmi eller kuldeagglutinin er eksempler på laboratoriemæssige behandlingsindikationer. På tidspunktet for udredning kan Wait & Watch patienter stratificeres i hhv. lav- (1,8 år), intermediær- (4,8 år) og høj (9,3 år) risiko for at skulle i behandling på baggrund af IgM>45 g/l; Hgb<7,1; β-2 microglobulin≥4; albumin<45 og BM-infiltration>70% (41), og dette kan evt. bruges i den videre opfølgningsstrategi (awmrisk.com). Det er dog vigtigt at være opmærksom på, at IgM-total og M-komponenten kan have fysisk-kemiske egenskaber, som intervenerer med elektroforese-analysen (bl.a. ved multimerisation og hvis M-komponenten er beliggende i β-fraktionen) og dermed vanskeliggør at bruge M-komponenten til at afgøre, om der er tegn til progression (44).

Nedenstående tabel giver en oversigt kliniske og laboratoriemæssige fund og symptomer:

Tabel 3. Udredningsfund med mulig behandlingsindikation ved Waldenströms makroglobulinæmi

Årsag	Mekanismer	Obj. fund/lab.fund		Symptomer
Tumor infiltration	Fortrængning	Cytopeni	→	Infektion med feber, anæmi, trombocytopenisk blødning.
	Cytokiner og proliferation	Aftagende almen tilstand	→	B-symptomer (nattesved, feber, vægttab)
	Lymfom	Symptomatisk tumortryk	→	Varierende (smerte, neurologi)
		Organomegali	→	Hypersplenisme, leverdysfunktion
Monoklonal IgM	Hyperviskositet	Retinopati, hæmorragisk diatese,	→	Synsforstyrrelser, hovedpine, høretab, epistaxis, slimhindeblødning, åndenød svimmelhed.
	Amyloidose	Amyloidaflejring	→	Nyre-, hjerteinsufficiens, neuropati, makroglossi.
	Kryoglobulinæmi	Immunkomplexer, IgM, IgG, Fibrinogen	→	Vaskulit-symptomer, Raynaud fænomener, akrocyanose, malleolsår og andre hudsymptomer, nyreproblemer
	Kuldeagglutinin	Antistof med K-Ag på overfladen af erytrocytten, DAT-test positiv for C3d	→	Hæmolyse, Raynaud fænomener
	Autoantistof	anti-MAG antistoffer (myelin associeret glycoprotein), antistof mod FVIIIvWF		Parese og neuropati, blødningstendens
Hypogamma -globulinæmi	Varierende mekanismer	Nedsat IgA og IgG og IgM	→	Recidiverende infektionstendens – indikation for profylaktisk antibiotika eller immunglobulin substitution

Den evidensbaserede litteratur vedrørende specifikke indikationer for opstart af behandling er meget sparsom. Evidensen er præget af konsensus-beslutninger (hovedsagelig fra IWWM-konsensusmøder, nemlig IWWM-2 og IWWM-8), samt ESMO guidelines (31, 43, 45).

Ved IWWM-2 blev tilgængeligt data vurderet, uden at man fandt klar evidens for prognostiske indikatorer, eller for hvornår man bør indlede behandling. Et panel anbefaler dog en række kliniske og laboratoriemæssige parametre, som bør være klare retningslinjer for, at behandling kan opstartes (43). Patienter uden disse parametre bør derfor observeres fremadrettet (W&W) uden behandlingstiltag. Almensymptomer i form af vægttab, nattesved, fatigue og sygdomsfeber; knoglemarvspåvirkning med anæmi og trombocytopeni og voksende lymfomer (evt. hepato-/splenomegali); Vedvarende stigning af M-komponenten med fare for hyperviskositetssymptomer, evt. aggraveret af samtidigt kryoglobulin og M-komponent relaterede autoimmune

manifestationer med neuropati, hæmolyse og trombocytopeni er på IWWM vurderet som gældende som markører for behandlingsopstart på individuel basis (43, 46). Autoimmune fænomener kan i nogle tilfælde forsøges håndteret uden brug af kemoterapi; i stedet anbefales Rituximab monoterapi, evt. som supplement til prednisolon (31). Symptomatisk hypogammaglobulinæmi med infektionstendens behandles med immunglobulin substitution efter gældende retningslinjer.

Patientværdier og – præferencer

Se ovenstående.

Rationale

Opstart af behandling af patienter med WM sker på individuel basis i samarbejde med patienten (*shared decision*). Asymptomatiske patienter vurderes regelmæssigt (minimum 1. gang om året) med anamnese og objektive fund samt laboratorieparametre (Wait & Watch strategi). Pludselig opståede almensymptomer med tegn på hastig sygdomsprogression med voksende lymfomer og stigende LDH bør foranledige fornyet biopsi fra største og hastigst voksende lymfom (evt. forudgået af PET/CT-skanning mhp. transformation), fornyet knoglemarvsundersøgelse og ved behov co-morbiditets-undersøgelser mhp. Behandlingsopstart (31, 43). Øvrige indikatorer for behandling kommer ofte snigende (tiltagende anæmi, langsomt stigende M-komponent), så behandlingsopstart kan planlægges uger til måneder i forvejen (47). IgM > 60 g/l udgør en særskilt problemstilling, idet et studie antyder, at risikoen for hyperviskositet (HVS) ved IgM > 60 g/l øges betydeligt ved fortsat Wait & Watch (22). Abeykoon (23) mener, at viskositeten på diagnosetidspunktet (> 1,8 CP) er en bedre prediktor for senere risiko for HVS. Tæt opfølgning af patienten i disse situationer anbefales.

Bemærkninger og overvejelser

Opmærksomhed på transformation, hyperviskositet og kryoglobulinæmi. Da symptomkomplekset er ganske mangfoldigt ved WM, bør patienterne have mundtlig og skriftlig information om faresignaler på hastig sygdomsprogression og andre faresignaler (blødning, infektion, mv.).

Diagnostik, behandling og monitorering af AL/AHL amyloidose ved WM

11. **Hos alle patienter diagnosticeret med WM skal der være opmærksomhed på om der er komplicerende let-kæde amyloidose (AL) eller tung-kæde+let-kæde amyloidose (AHL), både ved diagnosetidspunktet og i sygdomsforløbet (B)**

12. **Alle patienter med WM bør derfor ved diagnosen og efterfølgende regelmæssig, f.eks. hver 12. måned, screenes med protein i urin (uforklaret spot-urin protein > 0,5 g/l), plasma NT-proBNP (uforklaret forhøjet værdi >350 ng/l) og alkalisk phosphatase (uforklaret forhøjet værdi), som bør give tidlig mistanke om amyloidose i henholdsvis nyre, hjerte og lever (B)**

13. **Uforklaret vægttab, dyspnø, diarré, svimmelhed, hypotension og ortostatisme, skummende urin, symptomer på polyneuropati, specielt perifer smertefuld neuropati og påvirket kulde-varme sensibilitet er tilsvarende mulige symptomer på amyloidose, som bør foranledige udredning for amyloidose (B)**

14. **Den mest enkle og sensitive diagnostiske undersøgelse for amyloidose er abdominal, subcutan fedtaspiration, som dog nødvendiggør træning i standardiseret prøvetagning og procedéring (vejledning er bilag til denne retningslinje). Alternativt kan der udtages dyb hudstansebiopsi, hvor det skal sikres at biopsien indeholder subcutant fedtvæv. Andet tilgængelig væv, f.eks. knoglemarvsbiopsi eller historisk materiale i patobank, kan med fordel først blive undersøgt. Hvis foreliggende biopsimateriale og fedtaspirat er negative for amyloid, bør der udføres biopsi fra mistænkt involveret organ (B)**

15. **Patoanatomisk undersøges tilstedeværelsen af amyloid med Congo Rød farvning. Ved positivt fund skal amyloidet typebestemmes. Det skal således sikkert verificeres, at amyloidet er af AL/AHL subtype, og dermed er associeret til WM, og omvendt altså ikke er af AA eller ATTR subtype, som skyldes andre diagnoser (B)**

16. **De mest sensitive og specifikke metoder til amyloid typning er massespektrometri eller immun-elektronmikroskopi. Standard immunhistokemi har lav sensitivitet og specificitet og anbefales derfor ikke. Massespektrometri og immun-elektronmikroskopi kan anvendes til undersøgelse af såvel Congo Rød positiv biopsi, som er formalin-fikseret og parafin-indstøbt, som fedtaspirat. Begge metodologier er opsat og tilgængelig i Danmark ved Odense Amyloidose Center (B)**

17. **Påvist AL/AHL amyloidose i knoglemarv eller lymfeknudebiopsi hos patient med WM, men som ikke har tegn på organpåvirkning kan ses an, men skal monitoreres nøje for udvikling af organpåvirkning og instrueres i at henvende sig, hvis der skulle komme nye symptomer mellem kontrollerne. Disse patienter monitoreres med protein i urin, plasma NT-proBNP og alkalisk phosphatase mindst hver 6. måned (D)**

18. **Påvist AL/AHL amyloidose med organpåvirkning hos en patient med WM afgiver indikation for behandling, ændrer behandlingsmål og opfølgning, og vil herunder være afgørende for hvornår genbehandling skal igangsættes. Hos en WM patient med AL/AHL amyloidose er det vigtigt at opnå bedst mulig remission / størst mulig reduktion af M-komponenten og involveret frie lette kæde (FLC). Ved AL bør der mindst opnås reduktion af difference FLC til <40 mg/l (VGPR). Reduktion af difference FLC til < 10 mg/l / normaliseret FLC ratio forbedrer prognosen (D)**

19. **Idet behandlingsmålet ændres ved AL/AHL kan det også influere på den nødvendige behandlingsintensitet, herunder overvejelse om høj-dosis kemoterapi med stamcellestøtte hos patient, som ikke har opnået mindst VGPR, samt om behov for vedholdende behandling med rituximab for at holde patienten i vedholdende remission. Høj-dosis kemoterapi med stamcellestøtte hos patienter med amyloidose er i Danmark centraliseret på Rigshospitalet (D)**

20. **Der er behov for mere tæt monitoring for biokemisk progression, f.eks med blodprøvekontroller hver 4.-6. uge. Genkomst / stigende M-komponent / stigende involveret frie lette kæde afføder i udgangspunktet indikation for ny behandling selvom der ikke er klinisk progression eller nye symptomer (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Amyloidose er en protein-aflejring sygdom, hvor misfoldede proteiner indgår i større protein-aggregater, som aflejres ekstracellulært uden for karbanen eller i karvæggen i form af fibrillære strukturer. Aflejring kan forekomme i alle typer væv og organer, og kan medføre progressivt organsvigt af vitale organer. Det er således en alvorlig tilstand. Den hyppigste form for amyloidose inden for hæmatologien er let-kæde (light chain, AL) amyloidose, som ses ved primær AL amyloidose og hos ca 20% af patienter med myelomatose. Ved WM kan der også forekomme amyloidose, som skyldes immunglobulin-komponenter, enten misfoldede lette kæder af kappa eller mest hyppigt lambda type (AL), eller det komplette M-protein med tung-kæde og let-kæde som aflejres (AHL, amyloid heavy-light chain) (48, 49).

AL/AHL amyloidose forekommer hos knapt hver tiende patient med WM, nemlig 7,5% (50). Dette estimat er opgjort ud fra en population af 997 WM patienter fra Mayo Clinic. AL/AHL var tilstede hos 4% ved diagnosen og forekom altså hos yderligere 3,5% af patienterne i forløbet med median tid til påvist amyloid på 2,7 år. Den hyppigste variant var AL hos 80%, og altså alene AHL hos 20%. Dette estimat var dog alene baseret på massespektrometrisk analyse hos 32 patienter.

I den store Mayo population var den amyloide organinvolvering hjertet hos 61%, nyrer hos 55%, lever hos 18%, gastrointestinal mucosa hos 20%, nerver hos 19%, hud/bløddele 16% og lunger 10% (50). Dertil var amyloid tilstede i lymfeknudebiopsi hos 32% af de amyloid postive patienter ved diagnosen, men alene 6% ved påvist AL/AHL senere i forløbet. Netop denne observation er utvivlsomt knyttet til det diagnostiske set-up, hvor rutinemæssig glandelekstirpation/biopsi ofte vil indgå i de primære diagnostiske undersøgelser hos patient med lymfomer.

De prognostisk afgørende organinvolveringer er hjerte, nyrer, lever og gastrointestinal kanal, som henholdsvis kan medføre progressivt hjertesvigt, nyresvigt, leversvigt og svært vægttab/malabsorption. Rent symptomatisk og af betydning for patienternes livskvalitet er desuden nerveinvolvering med perifer sensomotorisk og/eller autonom neuropati.

Forekomst af AL/AHL hos patienter med WM har stor betydning for prognosen. I den pågældende opgørelse af WM populationen fra Mayo Clinic var median overlevelse hos WM patienter med AL/AHL 2,5 år overfor 12,1

år hos patienter uden AL/AHL.

Udviklingen af organskader ved AL/AHL er en gradvis, ofte langsom proces. Idet udviklingen kan hæmmes ved cytoreduktiv behandling, hvor syntesen af de amyloidogene lette kæder og M-protein bringes til ophør eller reduceres mest muligt, er det afgørende vigtigt at holde fokus på tidlige tegn på AL/AHL. Nogle patienter er i forøget risiko. WM patienter med høj serum fri involveret kæde, og specielt hvis serum fri let kæde ratio (FLCR) er >10, har forøget risiko for udvikling af AL amyloidose (50). AL amyloidose forekommer hyppigere hos WM patienter, hvor det er lambda, som er den involverede frie lette kæde, men forekommer også ved kappa. Størrelsen af IgM M-komponenten er ikke prædiktiv for risikoen for AHL (50). Det er altså ikke M-komponentens størrelse, men proteinets kvalitet som afgør det amyloigene potentiale.

Der kan altså ikke udvælges WM patienter, som ikke er i risiko for udvikling af AL/AHL amyloidose og nøje opmærksomhed på tidlige tegn er derfor nødvendig.

Som led i den initiale diagnostik og løbende monitorering af WM patienter, skal der således screenes for tidlige symptomer og tegn på amyloidose.

Tidlige **symptomer** er funktionsdyspnø, uforklaret vægttab, diaré, skummende urin, svimmelhed/ortostatisme, føleforstyrrelser, specielt påvirket kulde-varme fornemmelse (small fiber neuropati) og perifere nervesmerter. Tidlige **tegn** på amyloidose er forhøjet NT-proBNP (>350 ng/l), forhøjede troponiner, proteinuri, forhøjet basisk phosphatase, faldende blodtryk, ortostatisk hypotension, ødemer og nedsat temperatursans.

Der anbefales årlig **screening** af NT-proBNP, basisk phosphatase og urin protein. Tilkommen proteinuri kan udover amyloidose være tegn på anden WM associeret nyrekomplikation og vil fordre udredning (51). Faktisk skal man være opmærksom på, at renal amyloidose ved WM, især ved AHL, kan forekomme uden synderlig proteinuri (52).

Abnormiteter i disse prøver eller tilkomne symptomer eller tegn, som nævnt ovenfor, bør føre til diagnostisk biopsi. Abdominal, subcutan fedtaspiration kan anbefales som ukompliceret procedure med en høj sensitivitet (80%) (bilag 2). Et alternativ er dyb hudstansebiopsi, hvor det skal sikres, at det subcutane fedtvæv er repræsenteret. En sammenlignende undersøgelse har dog vist at fedtaspiration er en mere sensitiv undersøgelse end hudstansebiopsi (53). Der bør ligeledes undersøges, om nyligt udtagne biopsier i anden anledning eller foretagen knoglemarvs- og evt lymfeknudebiopsi er undersøgt for amyloid ved Congo Rød farvning. Hvis dette ikke er gjort kan Congo Rød farvning efterbestilles. Hvis disse undersøgelser er negative, bestilles biopsi fra mistænkt involveret organ, f.eks. tarmmucosa, nyrebiopsi eller endomyokardiel biopsi.

Hvis der påvises amyloid i biopsi, er det essentielt at subklassificere amyloid typen. Selvom det mest sandsynligt vil dreje sig om AL/AHL amyloidose, vil det i nogle tilfælde kunne dreje sig om andre subtyper, f.eks sekundær amyloidose (AA) eller transthyretin amyloidose (ATTR), som vil fordre en helt anden behandlingstilgang (54). De mest sensitive og specifikke metoder til amyloid typning er massespektrometri eller immun-elektronmikroskopi (55, 56). Standard immunhistokemi har lav sensitivitet og specificitet og anbefales derfor ikke. Massespektrometri og immun-elektronmikroskopi kan anvendes til undersøgelse af

såvel Congo Rød positiv biopsi, som er formalin-fikseret og parafin-indstøbt, som fedtaspirat. Massespektrometrisk analyse har den fordel, at undersøgelsen muliggør identifikation af AHL fremfor evt kun AL; altså at den kan fastslå om den komplette M-komponent formentlig indebærer større risiko end hvis der alene er tale om AL. Fedtaspirat til proteom-undersøgelse skal dog fryses og sendes nedfrosset til laboratoriet, hvis der er mere end 2 timers transport. Begge metodologier er opsat og tilgængelige i Danmark ved Odense Amyloidose Center (bilag 2).

Påvisning af AL/AHL amyloid ved diagnosen eller udvikling af AL/AHL amyloid ved opfølgning er et behandlingsudløsende symptom, hvis der er tegn på organpåvirkning. Hvis der alene er fundet amyloid i knoglemarv eller lymfeknudebiospi uden symptomer eller tegn på organpåvirkning, kan der ses an, men monitorering for udvikling af organpåvirkning skal intensiveres med måling af organmarkører mindst hver 6. måned ligesom patienterne skal instrueres nøje i at henvende sig ved nytilkomne symptomer.

Påvisning af AL/AHL amyloidose med organpåvirking ved WM og vil påvirke målet af iværksat behandling. Dybden af respons er afgørende for prognosen og der tilstræbes opnået mindst VGPR, men gerne CR (57, 58).

Der foreligger ikke sikre data som peger på fordele ved specifikke behandlingsregimer for WM med komplicerende AL/AHL amyloidose. Behandling med bortezomib vil ofte være problematisk hos patienter med perifer eller autonom neuropati, som kan forværres. Hos disse vil bendamustin-rituximab formentlig være bedste valg. Ibrutinib har i mindre serie udvist mangelfuldt respons og dårlig tolerabilitet (59). Konsensus statement 6 fra ekspertpanel ved den ”11. International Workshop on Waldenströms Macroglobulinemia” anbefaler overvejelse af upfront autolog HDT hos disse patienter, idet der hermed opnås den dybeste (og længste) respons (60).

Samtidig ændrer påvist AL/AHL opfølgningsprogrammet, idet biokemisk progression med stigende IgM komponent ved AHL og stigende involveret FLC ved AL hos patient med organpåvirkning i udgangspunktet medfører indikation for genindsat behandling.

Patientværdier og – præferencer

Se ovenstående.

Rationale

Se ovenstående.

Bemærkninger og overvejelser

Se ovenstående.

Polyneuropati ved WM

21. **Udredning, behandling og evaluering af polyneuropati bør foregå i samarbejde med neurolog (D)**

22. **Der bør foretages nerveledningsundersøgelse ved klinisk mistanke om betydende polyneuropati (B)**

23. **Ved mistanke om sammenhæng mellem morbus Waldenström/ IgM MGUS og demyeliniserende PNP bør der tages serum-anti-myelin associeret glykoprotein (S-anti-MAG (B)**

24. **Ved ikke demyeliniserende PNP (axonal, small-fiber) må amyloidose mistænkes, se ovenfor (D)**

25. **Ved sandsynlig IgM relateret PNP med betydende progredierende funktionstab behandles med Rituximab monoterapi (375mg/m2 x1 pr uge i 4 uger, eller 1000mg (fixed dose) i 2 doser med 2 ugers mellemrum), eller regelret mb Waldenström behandling (se denne vejledning) under hensyntagen til fx neuropatiske bivirkninger til fx bortezomib behandling. BTK-inhibitor må overvejes såfremt kemoterapi vurderes for toxisk eller ved relaps jf vejledning (C)**

Litteratur og evidensgennemgang

For litteratur og evidens gennemgang og uddybning, herunder behandlingsvejledning, henvises til den særskilte retningslinje IgM-relateret polyneuropati.

Patientværdier og – præferencer

Se ovenstående.

Rationale

Se ovenstående.

Bemærkninger og overvejelser

Se ovenstående.

Primær behandling ved WM

26. **Første linje behandling til symptomatisk WM tilpasses efter patientens alder, almentilstand, co-morbiditet og tumorbyrde med henblik på at opnå bedst mulig sygdomskontrol med færrest mulige bivirkninger (D)**

27. **For patienter i risiko for hyperviskositets symptomer skal plasmaferese overvejes som en del af behandlingsplanen (C)**

28. **Hos patienter med hyperviskositets symptomer er plasmaferere indiceret forud for subakut kemoterapibehandling (C)**

29. **Til behandlingskrævende patienter hvor der er et behov for hurtig sygdomskontrol (fx stor tumorbyrde, rapidt dalende almentilstand, tiltagende organomegali/lymadenopati, hurtigt stigende LDH) anbefales almindeligvis R-Bendamustine. Såfremt cytopenier eller co-morbiditet/almen tilstand vanskeliggør behandling med kemoterapi kan benyttes R-Cyklofosfamid-Bortezomib-dexametason) eller BTK-inhibitor (D)**

30. **Til patienter med mistænkt/bekræftet transformation bør behandles som aggressivt lymfom (B)**

31. **Monoterapi med chlorambucil, po. Cyklofosfamid eller monoterapi med Rituximab overvejes til patienter med betydelig comorbiditet, som ikke kan kombinationsterapi eller BTKi (D)**

32. **BTK-inhibitor anvendes aktuelt som førstelinje behandling af patienter der ikke egner sig til kemo-immunterapi (B)**

33. **Bing-Neel syndrom kan behandles med lægemidler, som passerer blod-hjerne-barrieren, herunder BTKi, Methotrexate, cytarabin, m.fl. eller alternativt R-Bendamustine (B)**

34. **Rituximab behandling bør udelades i den initiale del af behandlingen ved høje M-komponenter (IgM-tot > 40 g/L) på grund af risikoen for udvikling af IgM-flare (B)**

35. **IgM relateret sygdom, herunder neuropati, immunhæmolyse og/eller ITP samt andre sjældne lidelser kan behandles med Rituximab-monoterapi, evt. med tillæg af kemoterapi eller BTKi (B)**

36. **Rituximab vedligeholdelsesbehandling kan ikke generelt anbefales i behandlingen af LPL/WM men kan gøres ved amyloidose som anført (hver 2. måned i 2 år) eller efter individuel vurdering (C)**

Litteratur og evidensgennemgang

Størstedelen af dokumentationen kommer fra mindre fase II studier og retrospektive opgørelser. Der findes kun få fase III studier, som desværre ofte er længe undervejs og i nogle tilfælde med en inferior komparator (iNNOVATE-studiet)(16), og meget få studier der direkte sammenligner behandlingsregimer.

Patientværdier og – præferencer

Se beskrivelsen i næste afsnit.

Rationale

Der foreligger ikke større randomiserede studier, der klart definerer et enkelt foretrukket behandlingsregime. Af denne grund bør patienter så vidt muligt indgå i kliniske studier. Nedenstående overvejelser ligger til grund for anbefalingerne.
Der er ikke dokumentation for, at asymptomatiske patienter med Waldenström's makroglobulinæmi (WM) vil profitere af behandling (se tidligere afsnit) (31, 47). Ved IgM > 60 g/l, uafhængig af kliniske symptomer er der dog betydelig risiko for udvikling af hyperviskositetssymptomer, hvorfor det tidligere har været anbefalingen, at man i disse tilfælde bør indlede behandling (22). Hvis IgM er steget langsomt over en årrække og plasmaviskositeten ikke er forhøjet ved diagnosen, kan patienten følges tæt i forhold til behandlingsudløsende begivenheder (23). Ved hyperviskositetssymptomer er plasmaferese indiceret forud for opstart med kemoterapi (61).

WM relateret knoglemarvssuppression (typisk anæmi og trombocytopeni); forstørrede og symptomgivende lymfomer, organomegali eller almensymptomer i form af feber, nattesved, vægttab (B-symptomer) og træthed vil ofte give indikation for behandling (se anbefaling 3).

Patienter med behov for meget hurtig sygdomskontrol kan have behov for plasmaferese. 2-3 runder er ofte primært tilstrækkeligt som følge af IgM's fordeling (47). Samtidig systemisk behandling bør igangsættes sideløbende med plasmaferesen (61). Rituximab undlades i de 2 første behandlingsserier (typisk indtil IgM<40 g/l) på grund af risikoen for IgM-flare (61, 62). Bortezomib er ofte beskrevet effektiv til at reducere et højt IgM-niveau, hvor der tillige påvises en signifikant plasmacellekomponent som en del af sygdommen i knoglemarven (63). Ved meget høje M-komponenter med hyperviskocitet kan Bortezomib og Bendamustin kombineres (Ben-Bor-Dx) og gives i de første 2 serier, inden der skiftes til fx Rituximab-Bendamustin regimet i de sidste serier.

Rituximab er inkluderet i de hyppigst anvendte systemiske behandlingsregimer og anvendes ofte som monoterapi i behandlingen af IgM relateret sygdom. Rituximab vedligehold kan bruges til udvalgte patienter, men anbefales generelt ikke (61).
Rituximab i kombination med oral eller intravenøs cykolfosfamid (R-CD) har relativ begrænset kort- og langtids toxicitet (64). Bortezomib kan også kombineres med R-CD, hvilket giver et dybere respons men samtidig ses øget neuropati (65).
R-bendamustin (BR) anvendes ofte, når lymfombyrden er stor og hurtigere effekt ønskes. BR giver høje responsrater og længerevarende remission end der kan forventes opnået med fx R-CD) (66). R-Bendamustin er mere toxisk end R-CD og kan potentielt give svære infektionsproblematikker og påvirket knoglemarv. Der gives 4-6 behandlingsserier med et fokus mod komplet eller partiel remission (se bilag 3) og specielt hos ældre bør dosisreduktion overvejes (67, 68).
Førstelinjebehandling af patienter med behandlingskrævende WM vil i Danmark oftest være CIT enten i form af R-CD eller R-bendamustin. Patienter som vurderes ikke at være egnede til CIT kan også i første linje vælges at behandles med BTK-inhibitor (Ibrutinib eller Zanubrutinib). Der foreligger ingen randomiserede

forsøg mellem CIT og BTK-inhibitorer, men et stort retrospektivt multicenter studie har vist ensartet PFS og OS hos patienter som modtog enten ibrutinib eller R-bendamustin (69).
Bortezomib i kombination med Rituximab og dexametason har vist god aktivitet i flere fase-2 studier og er tillige et effektivt regime med hurtigt indsættende effekt (63, 70). Toxiciteten er ofte acceptabel. Hvis bortezomib administreres subkutant og med ugentlige intervaller reduceres neurotoxiciteten (71).
Rituximab i kombination med cyklofosfamid, doxorubicin, vincristen og prednison (R-CHOP) er en effektiv behandling, men bør normalt forbeholdes patienter hvor der er mistanke om- eller påvist transformation (72).
En oversigt over behandlingsregimer gives i bilag 4.
Ved behandling med Rituximab som monoterapi eller i kombination med kemoterapi, kan "IgM-flare" ses. IgM-flare dækker over en midlertidig stigning i IgM niveau hvilket specielt hos patienter med høj IgM niveau kan udgøre en risiko for hyperviskositetsrelaterede symptomer (38).
Autolog knoglemarvstransplantation (HDT) kan overvejes hos unge patienter med hurtige tilbagefald eller hos patienter med recidiv og transformation til aggressivt lymfom (73).
Andre regimer kan i forskellige situationer overvejes.
Peroral alkylerende cytostatika (chlorambucil eller Cyklofosfamid) evt. kombineret med Rituximab til patienten, kan overvejes til patienter med megent komorbiditet eller den ældre patient. Gruppen her er skrumpet betydelig efter introduktionen af BTKi, som er reserveret patienter i 1. linje, der ikke egner sig til kemo-immunterapi.
Nucleosid analoger i kombination med Rituximab er meget aktive regimer, men der er betydelig stamcelle- og anden toxicitet og regimerne anbefales ikke som førstelinje terapi.
I behandling af relaps/refraktær myelomatose anvendes kombinationen bendamustine, bortezomib og dexamethasone. Kan overvejes anvendt ved behandling af patienter med høj IgM og stor lymfombyrde. En oversigt over udvalgte studier med regimer og overlevelsesdata kan ses i nedenstående tabel:

Tabel 4. *Oversigt over udvalgte studier – modificeret efter(62).*

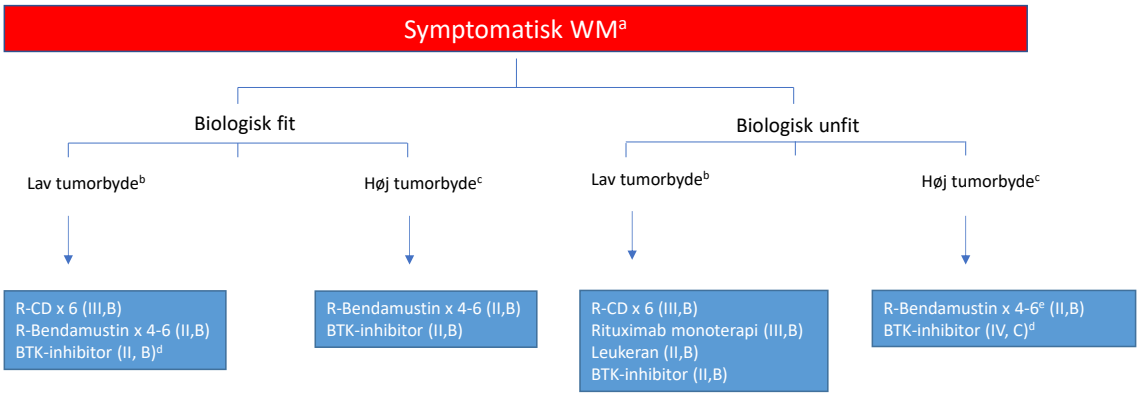
Regime	Detaljer	N	PFS	OS	Kommentarer	Kvalitet (oxfordskala)
R-CD(65,75)	Fase 2	72	35 mdr.	Ca. 7.9 år		2b
BR(76)	Fase 3	247	66 mdr.	90% / 5 år	Delstudie (StiL)	1b/2a
BR(77)	Retrospektivt studie	69	87% / 2 år	97% / 2 år	Benda dos. red. hos 30%	2b
Borz-RD(71,78)	Fase 2	23	57% / 5 år	95% / 5 år	Neuropati (flere)	2b
Borz-DRC(66)	Fase 3 (vs. DRC)	102	80% / 2 år		Neuropati	3a
Ibrutinib (79)	Fase 2	63	54% / 5 år	87% / 5 år		2
R-Ibrutinib(15,80)	Fase 3 (vs. Placebo-R)	34	70% / 4.5 år	94%/30mdr.	Delstudie	1b
Zanubrutinib(81,82)	Fase 3 (vs.ibrutinib)	19	78% / 3,5 år		Delstudie	1b

Bing-Neel Syndrom er en relativ sjælden præsentation af WM med affektion af centralnervesystemet (CNS). Behandlingsmålet ved Bing-Neel er på samme måde som ved systemisk sygdom udenfor CNS, nemlig at bringe patienten i bedst mulige remission og forhåbentligt at opnå en længerevarende symptomfri periode. Det er ingen sikker faglig afklaring af hvorvidt symptomfrie patienter bør behandles eller ej. BTKi alternativt R-bendamustine er aktuelt oplagte behandlingsvalg. Af andre muligheder kan fx højdosis Cytarabin eller

højdosis Methotrexat i kombination med Rituximab nævnes. Månedlig vedligeholdelsesbehandling med Temodal (hvis det tolereres godt) kan overvejes hos udvalgte patienter.

På baggrund af ovenstående kan efterfølgende algoritme foreslås som udgangspunkt for behandlingsovervejelser

Figur 2. Algoritme for behandling af symptomatisk WM



[a] I tilfælde med hyperviskositet bør iværksættes plasmaferese og samtidig opstartes systemisk behandling
[B] Ingen betydelige cytopenier, hyperviskositet eller organomegali
[c] Tilstedeværelse af betydelige cytopenier, hyperviskositet eller organomegali
[D] Hvis patienten vurderes ikke-egnet til CIT
[E] Bendamustin dosis bør i mange tilfælde reduceres til 70 mg/2 og antal cykler til 4

Figuren er modificeret efter Kastritis et. al, ESMO Guidelines 2018

Bemærkninger og overvejelser

Se ovenstående.

Relaps/progression ved WM

37. Behandling af relaps/progression indledes først når patienten har klinisk eller laboratoriemæssig behandlingsindikation med de samme betingelser som ved initial behandling (C)

38. Ved behandlingskrævende relaps bør alle patienter gennemgå relevant udredningsprogram inkluderende udvidet blodprøvepanel, evt. knoglemarvsundersøgelse og relevant billeddiagnostik (CT af thorax/abd; PET-CT ved mistanke om transformation) (D)

39. **Stigende M-komponent uden symptomer afgiver ikke behandlingsindikation med mindre helt særlige forhold taler herfor (IgM > 60 g/l, IgM-flare eller heavy chain amyloidose) (C)**

40. **Hvis behandlingsrespons (Tid til næste behandling – TTNT) > 3 års varighed kan samme R-kemo/Borz regime overvejes. Dog må genbehandling med bendamustin frarådes (hvis tidligere ≥ 4 serier) grundet risiko for langvarig peni (B)**

41. **Hvis behandlingsrespons (Tid til næste behandling – TTNT) > 1 års varighed bør R kombineret med anden kemo/Borz overvejes (IV, B), eller skift til BTK-inhibitor (B)**

42. **Hvis behandlingsrespons (Tid til næste behandling – TTNT) < 1 års varighed bør BTK-inhibitor overvejes (B)**

43. **Biologisk yngre patienter med behandlingsfølsom 1.relaps kan ved opnået CR/PR overvejes stamcellehøstet mhp. evt. senere HDT (C)**

44. **I individuelle tilfælde kan mini-allogen stamcelle transplantation være indiceret (fx CR/PR hos tidligere HDT-behandlet patient) (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Mængden af randomiserede studier er særdeles begrænset for denne - i lymfomsammenhæng - relativ lille sygdomsgruppe. Faktisk findes kun en håndfuld randomiserede, prospektive studier, nemlig: Leblond, 2001 (Fludarabin vs. CAP-regimet) (74); Buske, 2009 (CHOP vs. R-CHOP) (75); Leblond, 2013 (Chlorambucil vs. Fludarabin) (76); iNNOVATE-studiet med R-ibrutinib vs. Rituximab (2017) (16), TAM, 2020 med sammenligning af Zanubrutinib vs. Ibrutinib (ASPEN-studiet) (17) samt Buske, 2023 (ECWM-1), hvor DRC blev sammenlignet med B-DRC (65).

Flere af studierne fremstår i dag mindre stærke grundet nu næsten obsolete behandlinger (Leblond), men der er også svagheder grundet dårlige komparator (iNNOVATE). Litteraturen er ellers primært domineret af fase 2 studier, fx Treon (77), Ghobrial (78) samt en række nye studier med BTK-inhibitorer (79-82) – alle studier med fokus på at finde effektive behandlingsstrategier, og disse behandlinger bliver så efterfølgende evalueret og sammenlignet med retrospektive opgørelser fx Tedeshi (83) og Paludo (66).

Patientværdier og – præferencer

Erfaringsmæssigt ønsker mange patienter sig inddraget i beslutning om behandling og hvilken. Der er dog stor variation i hvor meget patienterne ønsker sig inddraget. Særligt de ældste patienter synes mindre tilbøjelige til at stille krav. Ofte stiller pårørende sig velvilligt op som patientens advokat og får stillet relevante spørgsmål.

Rationale

Afhængig af behandlingsregime (modalitet, antal serier, dosismodifikationer, mv) og sygdomsbiologi får patienten et kortere eller længere behandlingsfrit interval efter primærbehandlingen.

Ved en stigning >25% i IgM fra nadir (den lavest målelige IgM-værdi – dog minimum 5 g/l), har man dokumenteret progression i sygdommen, hvis kun IgM lægges til grund (84). Nye tegn eller symptomer på aktiv sygdom (transformation eller Bing Neel syndrom) vil også være progressionstegn. Der kan dog gå flere år før patienten er behandlingskrævende til trods for stigende IgM (Time to Next Treatment – TTNT) (84).

Behandlings-indikationen ved RRWM er den samme som ved initiering af første linje-behandling (85).

Alle patienter bør før opstart af relaps-behandling have lavet en ny status som ved den primære diagnostiske udredning, hvilket inkluderer et udvidet blodprøvepanel (se tabel 2), og evt. fornyet knoglemarvsundersøgelse og CT-skanning (PET-CT-skanning ved mistanke om transformation). Supplerende undersøgelser ved behov, herunder bistand fra andre specialer (neurolog ved neuropati, oftalmolog ved mistanke om hyperviskositet, kardiolog ved mistanke om kardiel amyloidose, mv.) Biopsi bør, hvis ikke tidligere gjort, undersøges for MYD88 L265P mutation med PCR eller NGS.

Tidligere svær knoglemarvspåvirkning efter peroral alkylerende eller purinholdig kemoterapi skærper indikation for knoglemarvsevaluering forud og behandling anbefales ikke gentaget, da risiko for myelodysplasi tidligere er set relateret til disse behandlinger (66, 83). I forlængelse heraf synes et regime som R-bendamustin også mindre optimalt, hvis man efter induktionsbehandling påtænker stamcellehøst mhp. senere højdosis kemoterapi (86).

Det anbefales ikke rutinemæssigt at undersøge mutations-status i relaps-situationen. Dog kan fornyet molekylær diagnostik - herunder knoglemarvs-sygdommen (lymfoid/plasmacytoid balance) samt mutations-status (CXCR4, TP53 mfl.) - i visse tilfælde være oplysende, da det kan understøtte valg af fremadrettet behandling(94). Især i tilfælde med TTNT<1 år, kan fornyet knoglemarvsundersøgelse med NGS og FISH for særligt TP53/del17p og 6q og obs transformation være hensigtsmæssigt.

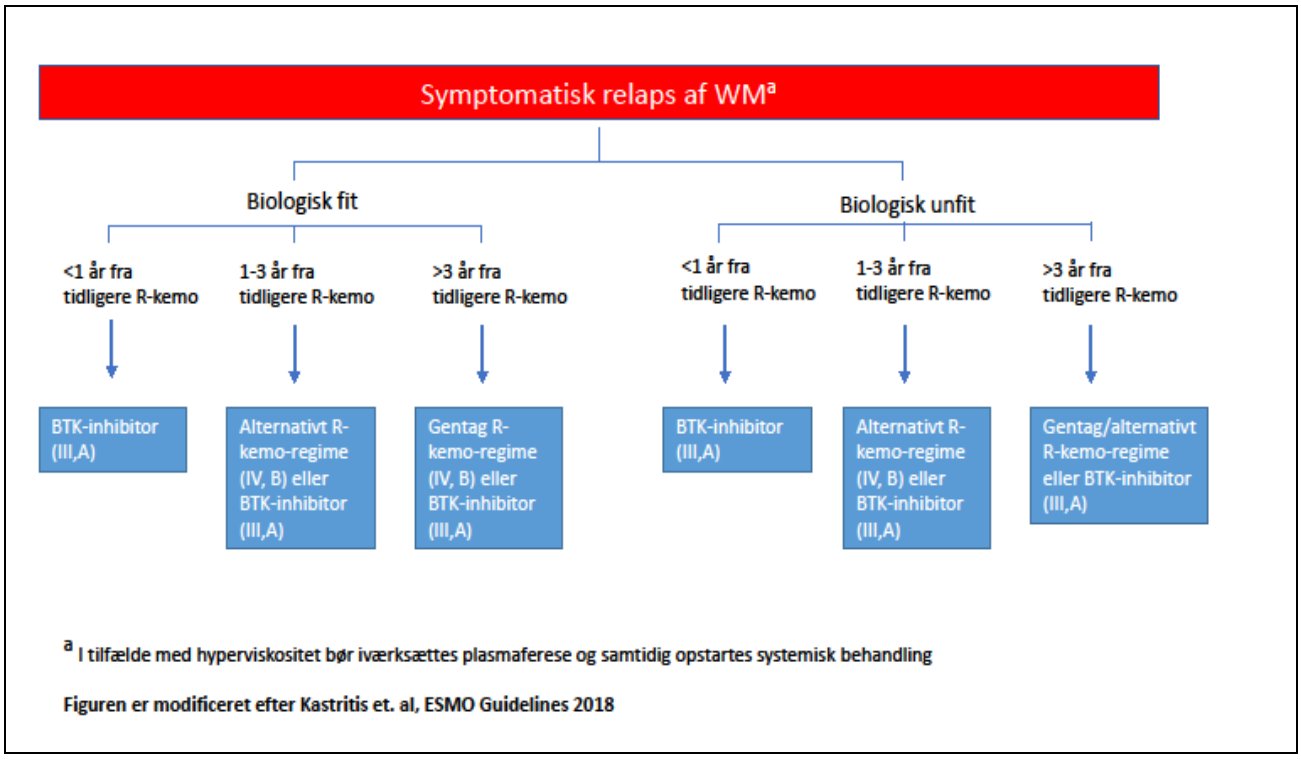
Valg af behandling ved RR WM afhænger af patients biologiske alder, co-morbiditet og fitness, samt ikke mindst behandlingen upfront, som i de fleste tilfælde vil være kemo-immun-terapi (CIT). Vigtigt i denne sammenhæng er varighed af respons (DoR), og de fleste behandlinger kan med passende forbehold gentages, hvis patienten har opnået en remission på >3 års varighed. Dette dog med forbehold (vedvarende cytopenier/hypogammaglobulinæmi) efter CIT. I relaps-situationen er de mest brugte CIT-regimer som tidligere omtalt Ritux-Cyklo-Dx (RCD), Ritux-benda (RB) samt Ritux-Borz-Dx (BRD), hvilket der også er konsensus om internationalt (46, 85, 87).

Ved remission på kun 2-3 år anbefales et andet Rituximab-holdigt regime, eller BTK-inhibitor såfremt det vurderes at patienten ikke er egnet til fornyet behandling med CIT. Patienter med mindre end et års responsvarighed bør skiftes til BTK-inhibitor (31, 85, 88). Hos biologisk yngre patienter (65-70 år) bør stamcellehøst overvejes, når partiel remission er opnået.

Findes tilgængelige protokoller for behandling i relaps-situationen bør patientens vurderes mhp. inklusion i en sådan.

Det endelige behandlingsvalg tages sammen med patienten (shared decision), og en diskussion vedrørende tids-begrænset behandling (CIT) versus tids-ubegrænset behandling (BTK-inhibitor) er relevant.
Mht. BTK-inhibitorer, er aktuelt to forskellige godkendt i DK til behandling til RR WM, eller til behandlins-naive patienter som vurderes ikke at være egnede til CIT – nemlig ibrutinib og zanubrutinib.I det randomiserede fase 3 forsøg ASPEN (17) blev patienter randomiserede til enten at få behandling med zanubrutinib eller ibrutinib, og med 44 mdr. median follow up blev observeret en VGPR-rate på 36% (zanubrutinib) vs. 25% (ibrutinib). Der var ingen signifikant forskel i OS mellem de to grupper. Zanubrutib-behandlede patienter havde lavere incidens af atrieflimmer (7.9% vs. 23.5%), og færre patienter stoppede med behandlingen pga. bivirkninger. Ydermere er det værd at bemærke, at patienter med CXCR4-mutation klarede sig væsentlig bedre med zanubrutinib sammenlignet med ibrutinib (MRR 78.8% vs. 65%), og der er international konsensus omkring at med zanubrutinib-behandling er diskussionen vedrørende evt. tillæg af rituximab til CXCR4-muterede patienter ikke relevant. Samlet set må valget mellem tilgængelige BTK-inhibitorer bero på flere faktorer herunder effekt, bivirkningsprofil samt pris.

Figur 3. Algoritme for behandling af symptomatisk relaps WM



HDT og mini-allo transplantation

Behandling med såvel autolog- som allogen transplantation ved WM er begrænset til et meget lille antal opgørelser uden randomisering. De største opgørelser med WM/LPL viser en generel overlevelse ved HDT på 50-70% og en sygdomsfri overlevelse på 40-50% bedømt på de første 4-5 år (89, 90). Det Japanske transplantationsregister (JSHCT) sammenligner allogen transplantation og HDT til WM/LPL, hvor de mest markante forskelle var en høj behandlingsrelateret mortalitet (NRM dvs. "non-relapse mortality") ved allogen transplantation, men også et mere kurativt potentiale. HDT gav en høj responsrate og lav NRM (91). Helt

afgørende for et godt udfald ved transplantation kan opsummeres til: <3 kemobaserede regimer forud for transplantationen; god sygdomskontrol forud for transplantationen (god PR) og begrænset co-morbiditet (89-92). Patienter i betragtning til HDT bør udvælges tilsvarende med kemosensitiv sygdom og biologisk yngre (<65-70 år). IWWM har opnået konsensus om, at HDT ikke er indiceret i 1.linjebehandling af WM/LPL ved kemoføls om sygdom, men evt. fra 2.linje eller senere (19). NRM ved allogen transplantation er fortsat et højt prioriteret problem, som kræver omhyggelig selektion af patienterne og bør fortrinsvis overvejes til patienter hvor BTKI-inhibitor har været afprøvet og fejlet (19).

Det er vigtigt at huske på, at alle ovenstående data med WM-patienter tilbudt enten autolog- eller allogen-transplantation er lavet før BTK-inhibitorere var en del af standard behandlings-algoritmen.

I en fransk opgørelse har man dog til 11/14 patienter gjort HDT som primær behandling ved Bing Neel syndrom. Med en median follow up på 35 mdr. havde kun 1 patient lokalt relaps, som efterfølgende kunne behandles med ibrutinib. Kun 3 patienter døde af anden årsag (93). Ved BNS er rollefordelingen af BTK-inhibitor versus HDT-behandling ikke veldefineret, men ofte er HDT ikke en mulighed grundet co-morbiditet (alder, hjerte-eller lungesygdom). Patienter som er BTK-inhibitor-naive bør forsøge dette før evt. HDT overvejes ifølge anbefalingen fra IWWM (46).

Bemærkninger og overvejelser

Der er mange nye behandlinger, som kunne være relevante for patienter med WM, men som ikke er tilgængelige, da patientgruppens størrelse gør det svært at opnå godkendelser i lokale godkendelsesfora (I DK, Medicinrådet). En række nye lægemidler har vist lovende resultater i fase II-forsøg, men er for nuværende ikke godkendt i DK. Dette gælder bla. en række 2 generations-BTK-hæmmere, som er undersøgt i fase-1/2 studier til RRWM:

- Acalabrutinib (79) (multicenter, single-arm, fase-2, N=106, heraf 92 patienter med RR WM, MRR 80%)
- Pirtobrutinib (81) (multicenter, single-arm, fase-1/2 studie med inklusion af multiple B-celle lymfomer, heraf 26 ptt. med RR WM, ORR 68%)
- Tirabrutinib (82) (multicenter, single-arm, fase II forsøg med 27 ptt. heraf 9 RR, MRR 93%)
- Orelabrutinib (80) (multicenter, single-arm, fase II forsøg med 47 ptt. med RR sygdom, MRR 81%)

Udover bortezomib (63, 87, 94) er flere andre proteasom-inhibitorere undersøgt i WM, det gælder carfilzomib samt ixazomib. Carfilzomib i kombination med rituximab og dexamethason (CaRD) har vist MRR på 68% i et mindre fase-2 studie (95, 96), og kombinationen ixazomib, rituximab og dexamethason (IRD) har i et fase 1-2-studie til RRWM-patienter vist ORR på 71% (97). Foreløbige data tyder på at ovennævnte proteasom-inhibitorere har mindre neurotxicitet end bortezomib, men på nuværende tidspunkt er ingen af disse godkendt til behandling af WM I DK.

PI3K-inhibitorere: Idealisib i kombination med obinutuzumab har i et fase-2-forsøg vist ORR på 71%, men ikke uden betydelig toxicitet (98).

BCL2-inhibitorere: Venetoclax er undersøgt i et fase-2 studie (99) i RRWM, N=32 (50% tidligere fået BTK-inhibitor). Efter median FU på 33 mdr. så man ORR=84% med MRR=81%. Venetoclax er desuden undersøgt som kombinationsbehandling med ibrutinib (til behandlings-naive-patienter), og her observerede man en høj MRR på 93%, men en uventet høj forekomst af ventrikulære arytmier (hos 9%), hvorfor forsøget blev stoppet (85).

Imider (Lenalidomid og Thalidomid) er stoffer som bruges meget indenfor myelomatose, men som også er forsøgt ved LPL/WM. Stofferne har dog vist sig betydeligt bivirkningstunge (thalidomid – neuropati og trombosetendens; lenalidomid-behandling har tendens til at give grav anæmi) (100, 101).

Data vedrørende behandling med bispecifikke antistoffer eller CAR-T til WM er meget sparsomme, men kasuistiske data med begge modaliteter har vist lovende resultater (102, 103).

Evaluering og opfølgning af patienter med WM

45. **Patienter diagnosticeret med WM eller IgM-relateret sygdom bør gennemgå individualiseret og behovsorienteret opfølgning. Kan være i form af biokemi med virtuel kontakt eller fremmøde afhængig af behov (D)**

46. **Patienter, som har gennemgået et behandlingsforløb, bør som minimum evalueres med klinisk vurdering, blodprøver og CT HTA (ved behandlingskrævende lymfomsygdom). Knoglemarvsundersøgelse kan gøres på individuel basis (tvivl om respons, mistanke om toksicitet eller evt. MDS) (D)**

47. **Patienter med WM eller IgM-relateret sygdom følges som hovedregel livslangt (D)**

48. **Enkelte asymptomatiske patienter, fulgt over en årrække uden behandlingskrævende sygdom kan i nogle tilfælde overvejes afsluttet til egen læge, hvis der ikke findes tegn på progression eller mistanke om IgM relateret sygdom (D)**

49. **Billeddiagnostik foretages ved behov, ikke rutinemæssigt i opfølgningsperioden. Knoglemarvsundersøgelser efter behov ved symptomer tydende på progression eller ved afklaring (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Her findes meget lidt evidens for en struktureret opfølgningsstrategi, men her bør i høj grad en individualiseret tilgang følges. Vi læner os op ad tilgængelige internationale rekommandationer såsom ESMO og IWWM.

Patientværdier og – præferencer

Individualiseret.

Rationale

Opfølgning af WM-patienter bør ske på individuel basis. Patienter i stabil fase før eller efter afsluttet behandling bør kontrolleres med blodprøver hver 3.-12. måned. Herudover bør kliniske kontroller indskydes, som kan ligge med samme intervaller (9, 18, 19, 84). Skanning bør ikke gøres rutinemæssigt, men havde patienten lymfomer som behandlingsindikation bør skanning gøres ved slutevaluering og på løs indikation ved tegn på recidiv. Patienter bør oplyses om kritiske symptomer, som kan være signal om sygdomsprogression. Patienter i et opfølgningsforløb uden tidligere behandling (W&W) med stabil M-komponent uden tegn til klinisk eller laboratoriemæssig progression over en længere årrække, kan overvejes afsluttet til egen læge, hvis anden komorbiditet gør et hæmatologisk opfølgningsforløb mere til gene end gavn for patienten (32).

Bemærkninger og overvejelser

Patienter med LPL/WM vil for flertallets vedkommende have et roligt opfølgningsforløb, hvor der i lange perioder ikke er grund til behandlingsmæssig intervention.
En signifikant gruppe af patienterne har dog gener på grund af M-komponenten (IgM relateret sygdom), som bl.a. via en antistofmedieret (kuldeagglutinin, anti-MAG, mv.) eller en aflejringsbetinget (amyloidose, kryoglobulinmedieret vaskulitis, mv.) patofysiologisk mekanisme, kan resultere i en undertiden livstruende tilstand, hvor behandling ikke bør udsættes unødigt. Patienter med monoklonale gammopatier med klinisk signifikans bør naturligvis aldrig afsluttes fra hæmatologisk opfølgning. Et svensk studie viste, at der ikke er relation mellem M-komponentens størrelse og risiko for udvikling af behandlingskrævende sygdom (30).

4. Referencer

1. Group DL. LYFO Annually Report 2022 2022
2. Castillo JJ, Olszewski AJ, Kanan S, Meid K, Hunter ZR, Treon SP. Overall survival and competing risks of death in patients with Waldenström macroglobulinaemia: an analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. Br J Haematol. 2015;169(1):81-9.
3. Castillo JJ, Olszewski AJ, Kanan S, Meid K, Hunter ZR, Treon SP. Survival outcomes of secondary cancers in patients with Waldenström macroglobulinemia: An analysis of the SEER database. Am J Hematol. 2015;90(8):696-701.
4. Babwah A, Gustine J, Meid K, Dubeau T, Xu L, Yang G, et al. Long survival in patients with Waldenström macroglobulinaemia diagnosed at a young age. Br J Haematol. 2019;185(4):799-802.
5. Kastritis E, Kyrtsonis MC, Morel P, Gavriatopoulou M, Hatjiharissi E, Symeonidis AS, et al. Competing risk survival analysis in patients with symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the impact of disease unrelated mortality and of rituximab-based primary therapy. Haematologica. 2015;100(11):e446-9.
6. Pophali PA, Bartley A, Kapoor P, Gonsalves WI, Ashrani AA, Marshall AL, et al. Prevalence and survival of smouldering Waldenström macroglobulinaemia in the United States. Br J Haematol. 2019;184(6):1014-7.
7. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022;36(7):1720-48.
8. Cao XX, Meng Q, Mao YY, Su W, Zhen JF, Shen KN, et al. The clinical spectrum of IgM monoclonal gammopathy: A single center retrospective study of 377 patients. Leuk Res. 2016;46:85-8.
9. Treon SP, Tedeschi A, San-Miguel J, Garcia-Sanz R, Anderson KC, Kimby E, et al. Report of consensus Panel 4 from the 11th International Workshop on Waldenstrom's macroglobulinemia on diagnostic and response criteria. Semin Hematol. 2023;60(2):97-106.
10. WHO. Haematolymphoid Tumours [5th:[Available from: https://tumourclassification.iarc.who.int/welcome/#.
11. Varettoni M, Arcaini L, Zibellini S, Boveri E, Rattotti S, Riboni R, et al. Prevalence and clinical significance of the MYD88 (L265P) somatic mutation in Waldenstrom's macroglobulinemia and related lymphoid neoplasms. Blood. 2013;121(13):2522-8.
12. Treon SP, Xu L, Yang G, Zhou Y, Liu X, Cao Y, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. N Engl J Med. 2012;367(9):826-33.
13. Alcoceba M, García-Álvarez M, Medina A, Maldonado R, González-Calle V, Chillón MC, et al. MYD88 Mutations: Transforming the Landscape of IgM Monoclonal Gammopathies. Int J Mol Sci. 2022;23(10).
14. Xu L, Hunter ZR, Yang G, Zhou Y, Cao Y, Liu X, et al. MYD88 L265P in Waldenström macroglobulinemia, immunoglobulin M monoclonal gammopathy, and other B-cell lymphoproliferative disorders using conventional and quantitative allele-specific polymerase chain reaction. Blood. 2013;121(11):2051-8.

15. Sklavenitis-Pistofidis R, Capelletti M, Liu CJ, Reidy M, Zavidij O, Huynh D, et al. Bortezomib overcomes the negative impact of CXCR4 mutations on survival of Waldenstrom macroglobulinemia patients. Blood. 2018;132(24):2608-12.
16. Buske C, Tedeschi A, Trotman J, García-Sanz R, MacDonald D, Leblond V, et al. Ibrutinib Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab for Waldenström's Macroglobulinemia: Final Analysis From the Randomized Phase III iNNOVATE Study. J Clin Oncol. 2022;40(1):52-62.
17. Tam CS, Opat S, D'Sa S, Jurczak W, Lee HP, Cull G, et al. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. Blood. 2020;136(18):2038-50.
18. Kapoor P, Ansell SM, Fonseca R, Chanan-Khan A, Kyle RA, Kumar SK, et al. Diagnosis and Management of Waldenström Macroglobulinemia: Mayo Stratification of Macroglobulinemia and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Guidelines 2016. JAMA Oncol. 2017;3(9):1257-65.
19. Buske C, Leblond V, Dimopoulos M, Kimby E, Jäger U, Dreyling M. Waldenstrom's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013;24 Suppl 6:vi155-9.
20. Lim ST, Fei G, Quek R, Lim LC, Lee LH, Yap SP, et al. The relationship of hepatitis B virus infection and non-Hodgkin's lymphoma and its impact on clinical characteristics and prognosis. Eur J Haematol. 2007;79(2):132-7.
21. Khwaja J, D'Sa S, Minnema MC, Kersten MJ, Wechalekar A, Vos JM. IgM monoclonal gammopathies of clinical significance: diagnosis and management. Haematologica. 2022;107(9):2037-50.
22. Gustine JN, Meid K, Dubeau T, Hunter ZR, Xu L, Yang G, et al. Serum IgM level as predictor of symptomatic hyperviscosity in patients with Waldenström macroglobulinaemia. Br J Haematol. 2017;177(5):717-25.
23. Abeykoon JP, Zanwar S, Ansell SM, Winters J, Gertz MA, King RL, et al. Predictors of symptomatic hyperviscosity in Waldenström macroglobulinemia. Am J Hematol. 2018;93(11):1384-93.
24. Menke MN, Feke GT, McMeel JW, Treon SP. Ophthalmologic techniques to assess the severity of hyperviscosity syndrome and the effect of plasmapheresis in patients with Waldenström's macroglobulinemia. Clin Lymphoma Myeloma. 2009;9(1):100-3.
25. Berentsen S. How I treat cold agglutinin disease. Blood. 2021;137(10):1295-303.
26. Berentsen S. Sutimlimab for the Treatment of Cold Agglutinin Disease. Hemasphere. 2023;7(5):e879.
27. Minnema MC, Kimby E, D'Sa S, Fornecker LM, Poulain S, Snijders TJ, et al. Guideline for the diagnosis, treatment and response criteria for Bing-Neel syndrome. Haematologica. 2017;102(1):43-51.
28. Castillo JJ, Treon SP. How we manage Bing-Neel syndrome. Br J Haematol. 2019;187(3):277-85.
29. Tedeschi A, Conticello C, Rizzi R, Benevolo G, Laurenti L, Petrucci MT, et al. Diagnostic framing of IgM monoclonal gammopathy: Focus on Waldenström macroglobulinemia. Hematol Oncol. 2019;37(2):117-28.
30. Brandefors L, Melin B, Lindh J, Lundqvist K, Kimby E. Prognostic factors and primary treatment for Waldenström macroglobulinemia - a Swedish Lymphoma Registry study. Br J Haematol. 2018;183(4):564-77.
31. Kastritis E, Leblond V, Dimopoulos MA, Kimby E, Staber P, Kersten MJ, et al. Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018;29(Suppl 4):iv41-iv50.

32. Go RS, Rajkumar SV. How I manage monoclonal gammopathy of undetermined significance. Blood. 2018;131(2):163-73.
33. DMSG. MGUS retningslinje for diagnostik og opfølgning. 2018.
34. Mangiacavalli S, Cocito F, Pochintesta L, Pascutto C, Ferretti V, Varettoni M, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: a new proposal of workup. Eur J Haematol. 2013;91(4):356-60.
35. van de Donk NW, Palumbo A, Johnsen HE, Engelhardt M, Gay F, Gregersen H, et al. The clinical relevance and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and related disorders: recommendations from the European Myeloma Network. Haematologica. 2014;99(6):984-96.
36. Banwait R, Campigotto F, Weller E, Harris B, Yarar D, Roccaro AM, et al. The Role of PET Scan Imaging In Waldenstrom Macroglobulinemia. Blood. 2010;116(21):4153-.
37. Stone MJ, Bogen SA. Evidence-based focused review of management of hyperviscosity syndrome. Blood. 2012;119(10):2205-8.
38. Gertz MA. Acute hyperviscosity: syndromes and management. Blood. 2018;132(13):1379-85.
39. Morel P, Duhamel A, Gobbi P, Dimopoulos MA, Dhodapkar MV, McCoy J, et al. International prognostic scoring system for Waldenstrom macroglobulinemia. Blood. 2009;113(18):4163-70.
40. Dimopoulos MA, Kastritis E, Delimpassi S, Zomas A, Kyrtsonis MC, Zervas K. The International Prognostic Scoring System for Waldenstrom's macroglobulinemia is applicable in patients treated with rituximab-based regimens. Haematologica. 2008;93(9):1420-2.
41. Kastritis E, Morel P, Duhamel A, Gavriatopoulou M, Kyrtsonis MC, Durot E, et al. A revised international prognostic score system for Waldenström's macroglobulinemia. Leukemia. 2019;33(11):2654-61.
42. Kyle RA, Rajkumar SV, Therneau TM, Larson DR, Plevak MF, Melton LJ, 3rd. Prognostic factors and predictors of outcome of immunoglobulin M monoclonal gammopathy of undetermined significance. Clin Lymphoma. 2005;5(4):257-60.
43. Kyle RA, Treon SP, Alexanian R, Barlogie B, Björkholm M, Dhodapkar M, et al. Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. Semin Oncol. 2003;30(2):116-20.
44. Uljon SN, Treon SP, Tripsas CK, Lindeman NI. Challenges with serum protein electrophoresis in assessing progression and clinical response in patients with Waldenström macroglobulinemia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2013;13(2):247-9.
45. Kastritis E, Leblond V, Dimopoulos MA, Kimby E, Staber P, Kersten MJ, et al. Correction to: “Waldenström’s macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up&#x201d. Annals of Oncology. 2019;30(5):860-2.
46. Castillo JJ, Advani RH, Branagan AR, Buske C, Dimopoulos MA, D'Sa S, et al. Consensus treatment recommendations from the tenth International Workshop for Waldenström Macroglobulinaemia. Lancet Haematol. 2020;7(11):e827-e37.
47. Dimopoulos MA, Kastritis E. How I treat Waldenström macroglobulinemia. Blood. 2019;134(23):2022-35.
48. Palladini G, G. M. Diagnostic challenges of amyloidosis in waldenström macroglobulinemia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2013;13(2):244-6.

49. Gertz MA, Buadi FK, Hayman SR. IgM amyloidosis: clinical features in therapeutic outcomes. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2011;11(1):146-8.
50. Zanwar S, Abeykoon JP, Ansell SM, Gertz MA, Dispenzieri A, Muchtar E, et al. Primary systemic amyloidosis in patients with Waldenström macroglobulinemia. Leukemia. 2019;33(3):790-4.
51. Uppal NN, Monga D, Vernace MA, Mehtabdin K, Shah HH, Bijol V, et al. Kidney diseases associated with Waldenström macroglobulinemia. Nephrol Dial Transplant. 2019;34(10):1644-52.
52. Lesourd A, Francois A, Etienne I, Guerrot D. Non-proteinuric renal al amyloidosis in waldenström's macroglobulinemia. Nephrology (Carlton). 2019;24(4):490-1.
53. Hansen CT, Møller HEH, Rojek AM, Marcussen N, Beck HC, Abildgaard N. Combined Subcutaneous Fat Aspirate and Skin Tru-Cut Biopsy for Amyloid Screening in Patients with Suspected Systemic Amyloidosis. Molecules. 2021;26(12).
54. Terrier B, Jaccard A, Harousseau JL, Delarue R, Tournilhac O, Hunault-Berger M, et al. The clinical spectrum of IgM-related amyloidosis: a French nationwide retrospective study of 72 patients. Medicine (Baltimore). 2008;87(2):99-109.
55. Brambilla F, Lavatelli F, Di Silvestre D, Valentini V, Rossi R, Palladini G, et al. Reliable typing of systemic amyloidoses through proteomic analysis of subcutaneous adipose tissue. Blood. 2012;119(8):1844-7.
56. Abildgaard N, Rojek AM, Møller HE, Palstrøm NB, Nyvold CG, Rasmussen LM, et al. Immunoelectron microscopy and mass spectrometry for classification of amyloid deposits. Amyloid. 2020;27(1):59-66.
57. Palladini G, Russo P, Bosoni T, Sarais G, Lavatelli F, Foli A, et al. AL amyloidosis associated with IgM monoclonal protein: a distinct clinical entity. Clin Lymphoma Myeloma. 2009;9(1):80-3.
58. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar S, Wechalekar A, Hawkins PN, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. J Clin Oncol. 2012;30(36):4541-9.
59. Pika T, Hegenbart U, Flodrova P, Maier B, Kimmich C, Schönland SO. First report of ibrutinib in IgM-related amyloidosis: few responses, poor tolerability, and short survival. Blood. 2018;131(3):368-71.
60. Merlini G, Sarosiek S, Benevolo G, Cao X, Dimopoulos M, Garcia-Sanz R, et al. Report of Consensus Panel 6 from the 11 th International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia on Management of Waldenström's Macroglobulinemia Related Amyloidosis. Semin Hematol. 2023;60(2):113-7.
61. Buske C, Castillo JJ, Abeykoon JP, Advani R, Arulogun SO, Branagan AR, et al. Report of consensus panel 1 from the 11(th) International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia on management of symptomatic, treatment-naïve patients. Semin Hematol. 2023;60(2):73-9.
62. Ghobrial IM, Fonseca R, Greipp PR, Blood E, Rue M, Vesole DH, et al. Initial immunoglobulin M 'flare' after rituximab therapy in patients diagnosed with Waldenstrom macroglobulinemia: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. Cancer. 2004;101(11):2593-8.
63. Treon SP, Hunter ZR, Matous J, Joyce RM, Mannion B, Advani R, et al. Multicenter clinical trial of bortezomib in relapsed/refractory Waldenstrom's macroglobulinemia: results of WMCTG Trial 03-248. Clin Cancer Res. 2007;13(11):3320-5.
64. Kastritis E, Gavriatopoulou M, Kyrtsonis MC, Roussou M, Hadjiharissi E, Symeonidis A, et al. Dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide as primary treatment of Waldenström macroglobulinemia: final analysis of a phase 2 study. Blood. 2015;126(11):1392-4.

65. Buske C, Dimopoulos MA, Grunenberg A, Kastritis E, Tomowiak C, Mahé B, et al. Bortezomib-Dexamethasone, Rituximab, and Cyclophosphamide as First-Line Treatment for Waldenström's Macroglobulinemia: A Prospectively Randomized Trial of the European Consortium for Waldenström's Macroglobulinemia. J Clin Oncol. 2023;41(14):2607-16.
66. Paludo J, Abeykoon JP, Shreders A, Ansell SM, Kumar S, Ailawadhi S, et al. Bendamustine and rituximab (BR) versus dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide (DRC) in patients with Waldenström macroglobulinemia. Ann Hematol. 2018;97(8):1417-25.
67. Laribi K, Poulain S, Willems L, Merabet F, Le Calloch R, Eveillard JR, et al. Bendamustine plus rituximab in newly-diagnosed Waldenström macroglobulinaemia patients. A study on behalf of the French Innovative Leukaemia Organization (FILO). Br J Haematol. 2019;186(1):146-9.
68. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grünhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. Lancet. 2013;381(9873):1203-10.
69. Abeykoon JP, Kumar S, Castillo JJ, D'Sa S, Kastritis E, Durot E, et al. Bendamustine rituximab (BR) versus ibrutinib (Ibr) as primary therapy for Waldenström macroglobulinemia (WM): An international collaborative study. Journal of Clinical Oncology. 2022;40(16_suppl):7566-.
70. Treon SP, Ioakimidis L, Soumerai JD, Patterson CJ, Sheehy P, Nelson M, et al. Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. J Clin Oncol. 2009;27(23):3830-5.
71. Dimopoulos MA, García-Sanz R, Gavriatopoulou M, Morel P, Kyrtsonis MC, Michalis E, et al. Primary therapy of Waldenstrom macroglobulinemia (WM) with weekly bortezomib, low-dose dexamethasone, and rituximab (BDR): long-term results of a phase 2 study of the European Myeloma Network (EMN). Blood. 2013;122(19):3276-82.
72. Ioakimidis L, Patterson CJ, Hunter ZR, Soumerai JD, Manning RJ, Turnbull B, et al. Comparative outcomes following CP-R, CVP-R, and CHOP-R in Waldenström's macroglobulinemia. Clin Lymphoma Myeloma. 2009;9(1):62-6.
73. Kyriakou C. High-Dose Therapy and Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Waldenström Macroglobulinemia. Hematol Oncol Clin North Am. 2018;32(5):865-74.
74. Leblond. 2001.
75. Buske C, Hoster E, Dreyling M, Eimermacher H, Wandt H, Metzner B, et al. The addition of rituximab to front-line therapy with CHOP (R-CHOP) results in a higher response rate and longer time to treatment failure in patients with lymphoplasmacytic lymphoma: results of a randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG). Leukemia. 2009;23(1):153-61.
76. Leblond V, Johnson S, Chevret S, Copplestone A, Rule S, Tournilhac O, et al. Results of a randomized trial of chlorambucil versus fludarabine for patients with untreated Waldenström macroglobulinemia, marginal zone lymphoma, or lymphoplasmacytic lymphoma. J Clin Oncol. 2013;31(3):301-7.
77. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, Warren D, Varma G, Green R, et al. Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. N Engl J Med. 2015;372(15):1430-40.
78. Ghobrial IM, Hong F, Padmanabhan S, Badros A, Rourke M, Leduc R, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in relapsed or relapsed and refractory Waldenstrom macroglobulinemia. J Clin Oncol. 2010;28(8):1422-8.

79. Owen RG, McCarthy H, Rule S, D'Sa S, Thomas SK, Tournilhac O, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with Waldenström macroglobulinemia: a single-arm, multicentre, phase 2 study. Lancet Haematol. 2020;7(2):e112-e21.
80. Cao XX, Jin J, Fu CC, Yi SH, Zhao WL, Sun ZM, et al. Evaluation of orelabrutinib monotherapy in patients with relapsed or refractory Waldenström's macroglobulinemia in a single-arm, multicenter, open-label, phase 2 study. EClinicalMedicine. 2022;52:101682.
81. Mato AR, Shah NN, Jurczak W, Cheah CY, Pagel JM, Woyach JA, et al. Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. Lancet. 2021;397(10277):892-901.
82. Sekiguchi N, Rai S, Munakata W, Suzuki K, Handa H, Shibayama H, et al. Two-year outcomes of tirabrutinib monotherapy in Waldenström's macroglobulinemia. Cancer Sci. 2022;113(6):2085-96.
83. Tedeschi A, Picardi P, Ferrero S, Benevolo G, Margiotta Casaluci G, Varettoni M, et al. Bendamustine and rituximab combination is safe and effective as salvage regimen in Waldenström macroglobulinemia. Leuk Lymphoma. 2015;56(9):2637-42.
84. Owen RG, Kyle RA, Stone MJ, Rawstron AC, Leblond V, Merlini G, et al. Response assessment in Waldenström macroglobulinaemia: update from the VIth International Workshop. Br J Haematol. 2013;160(2):171-6.
85. D'Sa S, Matous JV, Advani R, Buske C, Castillo JJ, Gatt M, et al. Report of consensus panel 2 from the 11th international workshop on Waldenström's macroglobulinemia on the management of relapsed or refractory WM patients. Semin Hematol. 2023;60(2):80-9.
86. Gac AC, Azar N, Daguindau E, Cartron G, Fornecker LM, Gyan E, et al. Does bendamustine impact the mobilization of peripheral blood stem cells? A multicenter retrospective study of 23 cases. Leuk Lymphoma. 2016;57(5):1149-53.
87. Khwaja J, Uppal E, Baker R, Trivedi K, Rismani A, Gupta R, et al. Bortezomib-based therapy is effective and well tolerated in frontline and multiply pre-treated Waldenström macroglobulinaemia including BTKi failures: A real-world analysis. EJHaem. 2022;3(4):1330-4.
88. van de Loosdrecht AA, Mandac Smoljanović I. EHA Endorsement of ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Follow-up for Myelodysplastic Syndromes. Hemasphere. 2022;6(3):e695.
89. Marzolini MA, Thomson KJ, Dorman J, D'Sa S. BEAM-conditioned autologous SCT improves the quality of response in Waldenström's macroglobulinaemia and lymphoplasmacytic lymphoma: a single centre's 10-year experience. Bone Marrow Transplant. 2014;49(9):1231-2.
90. Kyriakou C, Canals C, Sibon D, Cahn JY, Kazmi M, Arcese W, et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in Waldenstrom macroglobulinemia: the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. J Clin Oncol. 2010;28(13):2227-32.
91. Sakurai M, Mori T, Uchiyama H, Ago H, Iwato K, Eto T, et al. Outcome of stem cell transplantation for Waldenström's macroglobulinemia: analysis of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT) Lymphoma Working Group. Ann Hematol. 2020;99(7):1635-42.
92. Kyriakou C, Canals C, Cornelissen JJ, Socié G, Willemze R, Ifrah N, et al. Allogeneic stem-cell transplantation in patients with Waldenström macroglobulinemia: report from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. J Clin Oncol. 2010;28(33):4926-34.
93. Simon L, Lemal R, Fornecker LM, Tournilhac O, Leblond V. High-dose therapy with autologous stem cells transplantation in Bing-Neel syndrome: A retrospective analysis of 14 cases. Am J Hematol. 2019;94(9):E227-e9.

94. Leblebjian H, Noonan K, Paba-Prada C, Treon SP, Castillo JJ, Ghobrial IM. Cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone combination in waldenstrom macroglobulinemia. Am J Hematol. 2015;90(6):E122-3.
95. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, Kanan S, Sheehy P, Chuma S, et al. Carfilzomib, rituximab, and dexamethasone (CaRD) treatment offers a neuropathy-sparing approach for treating Waldenström's macroglobulinemia. Blood. 2014;124(4):503-10.
96. Vesole DH, Richter J, Biran N, McBride L, Anand P, Huang M, et al. Carfilzomib as salvage therapy in Waldenstrom macroglobulinemia: a case series. Leuk Lymphoma. 2018;59(1):259-61.
97. Kersten MJ, Amaador K, Minnema MC, Vos JMI, Nasserinejad K, Kap M, et al. Combining Ixazomib With Subcutaneous Rituximab and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Waldenström's Macroglobulinemia: Final Analysis of the Phase I/II HOVON124/ECWM-R2 Study. J Clin Oncol. 2022;40(1):40-51.
98. Tomowiak C, Poulain S, Herbaux C, Perrot A, Mahé B, Morel P, et al. Obinutuzumab and idelalisib in symptomatic patients with relapsed/refractory Waldenström macroglobulinemia. Blood Adv. 2021;5(9):2438-46.
99. Castillo JJ, Allan JN, Siddiqi T, Advani RH, Meid K, Leventoff C, et al. Venetoclax in Previously Treated Waldenström Macroglobulinemia. J Clin Oncol. 2022;40(1):63-71.
100. Treon SP, Soumerai JD, Branagan AR, Hunter ZR, Patterson CJ, Ioakimidis L, et al. Lenalidomide and rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia. Clin Cancer Res. 2009;15(1):355-60.
101. Fouquet G, Guidez S, Petillon MO, Louni C, Ohyba B, Dib M, et al. Lenalidomide is safe and active in Waldenström macroglobulinemia. Am J Hematol. 2015;90(11):1055-9.
102. Amhaz G, Bazarbachi A, El-Cheikh J. Immunotherapy in indolent Non-Hodgkin's Lymphoma. Leuk Res Rep. 2022;17:100325.
103. Palomba ML, Qualls D, Monette S, Sethi S, Dogan A, Roshal M, et al. CD19-directed chimeric antigen receptor T cell therapy in Waldenström macroglobulinemia: a preclinical model and initial clinical experience. J Immunother Cancer. 2022;10(2).

5. Metode

Retningslinjen er udarbejdet gennem et konstruktivt samarbejde mellem hæmatologer på tværs af landet inkluderende hæmato-patolog og neuropatiinteresseret neurolog. En separat retningslinje påtænkes omfattende IgM-induceret polyneuropati med forventning om offentliggørelse i starten af 2024. Retningslinjen er opbygget ift. nyt format iht. DMCG og er version 1.0.

Litteratursøgning

Litteraturen er fundet via flere kanaler men først og fremmest gennem en systematisk litteratursøgning, hvilket fremgår af nedenstående. Supplerende er overført litteratur fra den forrige retningslinje og relevante review-artikler er gennemgået for litteratur ikke-tilgængelig i medline/PubMed (abstracts, mv.).

Afsnitssøgning:
Diagnostik: WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues har været omdrejningspunktet for søgning af sekundær litteratur.

Udredningsstrategi: (("Waldenstrom Macroglobulinemia/diagnosis"[Mesh] OR "Waldenstrom Macroglobulinemia/diagnostic imaging"[Mesh])) AND ("Waldenstrom Macroglobulinemia/analysis"[Mesh] OR "Waldenstrom Macroglobulinemia/classification"[Mesh].

Behandlingsplan / primær – og relapsbehandling: ”Waldenströms macroglobulinemia” AND ”treatment”
Amyloidose: Der er taget udgangspunkt i litteratur fra DLG/DMSG retningslinjen for WM fra 2016 og søgt nyere litteratur via PubMed med søgeordene ”Waldenströms macroglobulinemia” AND ”amyloidosis”.

Opfølgning: Inspiration er hentet fra den forrige retningslinje og ellers søgt via PubMed ”waldenströms macroglobulinemia” AND ”follow up”.

Litteraturgennemgang

Litteratur er fremsøgt af de enkelte medlemmer af gruppen. Evidensen er vurderet ud fra Dykewics og delvist efter Oxford.

Formulering af anbefalinger

Der er i formulering af anbefalingerne lagt vægt på et aktivt sprog, herunder brugen af *kan, bør* og *skal.* Gruppen har i fællesskab formuleret anbefalingerne og godkendt disse.

Interessentinvolvering

Repræsentanter fra afdelinger involveret i behandling af lymfom eller myelomatose er tilstede i gruppen. Herudover er der repræsentanter fra patologi og neurologi.

Høring

Retningslinjen er sendt i høring i Dansk Lymfom Gruppe (DLG) og Dansk Myelomatose Studie Gruppe (DMSG) og accepteret via repræsentanterne i retningslinjegruppen.

Godkendelse

Faglig godkendelse:
Retningslinjen er fagligt godkendt af DLG og DMSG 14. februar 2024.

Administrativ godkendelse:
Retningslinjen er administrativt godkendt af Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet den 14. februar 2024.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Ingen af retningslinjens anbefalinger vurderes at udløse betydelig merudgift. Molekylærbiologiske undersøgelser implementeres ved behov. MYD88-analysen anbefales mhp. at højne den diagnostiske sikkerhed.

Behov for yderligere forskning

Der er en betydelig mangel på forskningsaktivitet i en Dansk kontekst, men der arbejdes på at få rettet op på dette. Siden sidste retningslinje-opdatering er stiftet en ny Nordisk Waldenstrøm gruppe (NWWG), som er accepteret som en selvstændig gruppe under den Nordiske Lymfom-Gruppe (NLG). Desuden arbejdes der på at få flere tilgængelige protokoller til gavn for danske patienter.

Forfattere og habilitet

- Troels Hammer, hæmatologi, Overlæge, Ph.d., RH, hæmatologisk afdeling
  Ingen interessekonflikter ift. anbefalingerne i denne retningslinje
- Lars Munksgaard, hæmatologi, overlæge HD(O), SUH, hæmatologisk afdeling
  Ingen interessekonflikter ift anbefalingerne i denne retningslinje
- Ida B. Kristensen, hæmatologi, afdelingslæge, Ph.d., OUH, hæmatologisk afdeling
  Ingen interessekonflikter ift. anbefalingerne i denne retningslinje
- Laura Mors Haunstrup, hæmatologi, overlæge, AaH, hæmatologisk afdeling
  Ingen interessekonflikter ift. anbefalingerne i denne retningslinje
- Trine L. Plesner, patologi, overlæge, Ph.d. Rigshospitalet, patologisk afdeling
  Ingen interessekonflikter ift. anbefalingerne i denne retningslinje
- Michael Buch Tøstesen, hæmatologi, afdelingslæge, ÅUH, hæmatologisk afdeling
  Ingen interessekonflikter ift. anbefalingerne i denne retningslinje
- Niels Abildgaard, hæmatologi, overlæge, prof., dr.med., OUH, hæmatologisk afdeling
  Ingen interessekonflikter ift. anbefalingerne i denne retningslinje

Jf. Habilitetspolitikken henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger

Plan for opdatering

Opdateres igen i regi af DLG eftergældende retningslinjer januar 2026.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.3 af skabelonen.

6. Monitorering

Aktuelt ingen forslag til monitorering.

7. Bilag

Bilag 1 – Revideret prognostisk indeks - rIPSSWM

Prognosticering af WM (revised IPSSWM)

Risikofaktorer[a]	0	1	2	3	4-5
10-års OS (%)	84	59	37	19	9
3-års risiko for WM-related død (%)	0	10	14	38	48

[a] Risikofaktorer for rIPSSWM: Alder<66=0 points, alder 66-75 = 1 point, alder >75 år =2 points. Forhøjet LDH = 1 point, B2M≥4 mg/L=1 point, s-albumin<35 g/L = 1 point.

Efter "A revised international prognostic score system for Waldenström´s macroglobuliemia", Leukemia (2019) (41)

Bilag 2 – Fedtaspiration til amyloid diagnostik og blanket til rekvirering

Subcutan fedtaspiration er en enkel, minimal invasiv metode til screening og diagnostik af systemisk amyloidose. Ved AL/AHL amyloidose er sensitiviteten op mod 80%.

Forberedelse:
Det bør alene sikres, at der ikke er tombocyttal < 20 x 10^9/L (kan korrigeres ved infusion af trombocytter)

Ved antitrombotisk behandling med lav-molekylær heparin bør denne pauseres 1 døgn før aspiration. Ved behandling med marevan bør INR sikres <3.

Fremgangsmåde:
Utensilier

- 5 ml sprøjte med bedøvelse (Lidocain 2% med noradrenalin).
- Alkoholswaps/klorhexidinsprit
- Steril gaze
- Afdækning fx sterilt hulstykke
- 1 x 1 ml sprøjte
- 1 x 20 ml sprøjte
- 2 x lyserød kanyle
- 2 objektglas
- Filtrerpapir
- 1 sarstedglas
- 1 forsendelsesglas med formalin
- Bandage/plaster

Lejring

Patienten lejres i rygleje. Prøvetagningslokalisationen, som er nedre kvadrant af laterale abdomen, lokaliseres.

Desinficering

Huden over det planlagte indstikssted afvaskes med klar sprit af 2 omgange i en diameter på cirka 15 cm. Spritten skal tørre helt imellem hver afvaskning. Efterfølgende påsættes et sterilt hulstykke eller anden form for afdækning, der beskytter patientens tøj.

Procedure

- Der anlægges 2-5 ml lokalbedøvelse i en ”v-form” i det planlagte indstikssted.
- Med en lyserød kanyle påsat 20 ml sprøjte penetreres huden til sucutis i det bedøvede område. Det er vigtigt at holde nålen parallelt med huden, så man undgår at stikke igennem til peritonealhulen.
- Stemplet trækkes helt i bund for at danne vakuum.
- Oprethold vakuum og træk nålen frem og tilbage i forskellige retninger med nålen placeret i det subkutane væv.
- Fedtvævet opsamles i sprøjten. Når der er samlet nok materiale (synlige dråber af fedtvæv) slippes vakuum helt og nålen trækkes ud af huden.
- Indstiksstedet komprimeres med et stykke gaze.
- Al fedtvævet samles omhyggeligt på et objektglas. Vær opmærksom på at få alt med, også det der sidder i studsen på kanyle og anvendt nål. Til formålet er en lang kanyle velegnet.
- Fedtvævet fordeles som følger:

1. En lille ”klump” fedtvæv placeres på 2 alm udstrygningsglas. Smear foretages ved at presse 2 rene udstrygningsglas nedover, altså et glas ned over hvert glas med fedtperle. Man skal være særlig opmærksom på ikke at vride eller squeeze glassene. Der skal blot trykkes for at presse vævet ud i et tyndt lag på de 4 glas. De 4 glas forsendes lufttørret til congorød farvning på lokal patologiafdeling (screening for tilstedeværelse af amyloid).
2. En lille ”klump” fedtvæv i forsendelsesglas med formalin (til immunelektronmikroskopi hvis amyloid screening er positiv).
3. En lille ”klump” fedtvæv, som skylles x2 i glas med ca 1 ml isoton NaCl og efterfølgende aftørres med filtrerpapir og overføres til tørglas/sarsted mikrorør, som nedfryses snarest og senest samme dag ved -20 grader (til massespektrometri, hvis amyloid screening er positiv). Det er særlig vigtigt, at dette fedtvæv ikke er blodigt; derfor afskylningen. Desuden bør materialet gerne være på køl indtil nedfrysning.

Forsendelse af prøver:
Materialet forsendes efter lokal praksis, typisk samlet den lokale patologi afdeling.

Der rekvireres congo farvning af de 4 smears.

Ved positiv congo farvning forsendes congofarvede glas, fedtvæv i formalin og nedfrosset fedtvæv (på tøris) sammen med udfyldt rekvisition samlet til molekylær amyloid subtypebestemmelse til

Odense Universitetshospital, Afdeling for Klinisk Patologi, Sekretariat 1, att.: overlæge Hanne Møller, J.B. Winsløws Vej 15, 2. sal, Indgang 240, 5000 Odense C.

Rekvisitionsblanket ”Rekvirering af amyloidosediagnostik” kan downloades fra www.amyloidose.dk

Afsendelse bedes varslet telefonisk til Afdeling for Klinisk Patologi på tlf. 6541 4838. Derved kan forsendelsen opsøges ved forsinket modtagelse.

Forventet samlet svartid 3 uger.

Efterfølgende kontrol af patienten
Patienten kan umiddelbart mobiliseres, der er ingen specielle forholdsregler efter indgrebet.

- Patienter i marevan eller clopidogrel behandling skal observeres for blødning 1 time efter undersøgelsen. Patienter i anden AK-behandling, der har pauseret efter retningslinjerne, behøver ikke observation.

Udarbejdet 19.12.2023 af:

Charlotte Toftmann Hansen, Niels Abildgaard, patolog Hanne EH Møller & leder af proteomicslaboratoriet Hans Christian Beck, Odense Amyloidose Center.

Bilag 3 – Respons på behandling

Behandlingsrespons kan detekteres over lang tid og ofte vil det først 3-6 måneder efter afsluttet behandling være muligt at foretage en fornuftig evaluering, da M-komponenten kan falde over en lang periode.

Responskriterier er opdaterede jf. IWWM Consensus Panel 4 (9)

Responskriterier

Parameter/ Response	**Monoclonal IgM (im.fix)**	**s-IgM**	**Extramedulær sygdom**	**Knoglemarv**
CR	Fravær	Normal	Ingen	Normal morfologi
VGPR	Synlig	90% reduktion fra baseline	Komplet resolution	
PR	Synlig	50-90% reduktion	Reduktion	
MR	Synlig	25-50% reduktion	Ingen nye tegn på sygdomsaktivitet	
SD	Synlig	< 25% reduktion < 25% øgning	Ingen nye tegn på sygdomsaktivitet	
PD	> 25% øgning	Progression i kliniske manifestationer af sygdom		

CR: complete resonse; VGPR: very good partiel response; PR: partiel response; MR: minor response; SD: stable disease; PD: progressive disease.

Bilag 4 – Oversigt over behandlingsregimer

Oversigt over behandlingsregimer

I det følgende beskrives de forskellige regimer med dosis, varighed, og evt. supplerende behandling.

Rituximab-Cyklofosfamid-Dexametason – R-CD

Dexamethasone 20 mg iv. dag 1
Mabthera 375 mg/m^2 iv. dag 1
Forbehandling før Rituximab
Cyklofosfamid 100 mg/m^2 x 2/dag po. dag 1-5 (max 1000 mg/m^2), evt. 1000 mg/m^2 iv. dag 1
Gentages hver 3. uge. (6 serier)

Rituximab-Cyklofosfamid-(Oncovin-Adriamycin)-Prednisolon – R-CHOP

Rituximab 375 mg/m^2 iv. dag 2
Forbehandling før Rituximab
Cyklofosfamid 750 mg/m^2 iv. dag 1
Vinkristin 1,4 mg/m^2 iv. dag 1 (bør undgås grundet neuropatigener)
Adriamycin 50 mg/m2 (anvendes ved transformation)
Prednison 100 mg, dag 1-5
Gentages hver 3. uge. (6 serier)

Rituximab-Bendamustin – R-Bendamustin

Rituximab 375 mg/m2 iv. dag 1
Forbehandling før Rituximab
Bendamustin 90 mg/m2 iv dag 1-2 (70 mg/m^2 i tilfælde af skrøbelig patient) gentaget hver 4 uge. (4-6 serier)

Bendamustin-Velcade-Dexametason – Ben-Vel-Dx

Bendamustin 70-90 mg/m2 iv dag 1 og 4
Velcade 1,3 mg/2 sc dag 1 og 4
Dexametason 20 mg dag 1 og 4

Rituximab-Bortezomib-Dexametason – R-Vel-Dx

Bortezomib 1,3 mg/m2 sc. x 2/uge (d. 1,4,8,11; 21 dags cyklus) i serie 1
Bortezomib 1,6 mg/m2 sc. X1/uge (d.1,8,15,22; 35 dags cyklus) i serie 2-5
Dexamehason 40 mg po. x 1 sammen med velcadebehandlingerne
Rituximab 375 mg/m2 iv. x 1/uge i serie 2 + 5 (i alt 8 behandlinger)

VZ-profylakse: Aciclodan 400 mg x 2/dag po. eller valcyclovir 1 g x 1/dag po.
Serie 1 over 21 dage; serie 2-5 over 35 dage til i alt 5 serier

Kontinuerlig Ibrutinib

Tabl. Ibrutinib 420 mg, 420 mg x1 dgl.

Kontinuerlig Zanubrutinib

Tabl. zanubrutinib 80 mg, 160 mg x2 dgl.

Kontinuerlig Chlorambucil

Tabl. Leukeran® 3 mg/m^2/dag, typisk 4-6 mg (evt. 8 mg) dagligt. Jævnlig kontrol af knoglemarvsfunktion
Der behandles indtil der er opnået et plateau i M-komponenten og herefter typisk i endnu 1-2 måneder. Normal behandlingsvarighed er ½-1 år.

Refrakte doser Chlorambucil

Tbl. Leukeran® 10 mg/ m^2/dag i 5 dage
Gentages hver 4. uge. (6 serier)

Rituximab (monoterapi)

Rituximab 375 mg/m2 ugentlig i 4 uger
Forbehandling

NB! Ved høj M-komponent/viskositet er der risiko for forbigående stigning i viskositet og Rituximab bør udskydes til tumorbyrden er mindsket vha. alkylerende midler

Rituximab-Cladribin

Rituximab 375 mg/m^2 iv. dag 2
Forbehandling før Rituximab
Cladribin 0,1 mg/kg sc dag 1-5

Ugentlige blodprøver, gentages hver 4. uge (4 serier)
Ingen standard infektionsprofylakse

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på: www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).
Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her:

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både AGREE II, GRADE og RIGHT.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: https://www.sst.dk/

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.