Paraprotein associeret polyneuropati

Version 1.1

GODKENDT
Faglig godkendelse
15. december 2023 (DMSG)
Administrativ godkendelse
3. januar 2024 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 31. december 2026

INDEKSERING
M-komponent, polyneuropati, lette kæder

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 1.0

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Anbefalinger	Anbefaling af specifikt præparat (Ibrutinib) er ændret til lægemiddelgruppe BTK inhibitor, pba af flere godkendte lægemidler i lægemiddelgruppen.

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog) 1
1. Anbefalinger (Quick guide) 2
    Screening og diagnostik 2
    Behandling 2
    Evaluering og Rehabilitering 3
2. Introduktion 4
3. Grundlag 5
    Screening og diagnostik 5
    Behandling og monitorering 8
    Evaluering og rehabilitering 11
4. Referencer 13
5. Metode 16
6. Monitorering 18
7. Bilag 19
8. Om denne kliniske retningslinje 22

1. Anbefalinger (Quick guide)

Screening og diagnostik

1. **Patienter med symptomer på betydende paraprotein associeret polyneuropati (PNP) og IgM MGUS/ Mb Waldenstrøm bør henvises til neurologisk vurdering inkl nerveledningsundersøgelse (B)**

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

3. **Ved IgA eller IgG MGUS og demyeliniserende PNP bør anden genese / CIDP/POEMS overvejes (D)**

4. **Ved uafklaret eller ikke-demyeliniserende (axonal) PNP uden oplagt forklaring bør supplerende udredning med S-cryoglobulin for kryoglobulinæmi, og og udredning for amyloidose overvejes (se disse vejledninger, myeloma.dk) (C)**

5. **Er der klinisk tegn på PNP og normal elektroneurografi (ENG) må man mistænke småfiber PNP, herunder som fx kan ses ved amyloidose, og udrede for det (hudbiopsi, svedtest, QST (quantitative sensory testing), se neurologisk national behandlingsvejledning på https://neuro.dk/wordpress/nnbv/) . Ved uafklarede neurologisk symptomer overvejes CNS udredning med MR-C og lumbalpunktur, obs Bing-Neel syndrom (D)**

6. **Nerve biopsi (man skal bioptere afficeret nerve, men typisk nervus suralis) er ikke indiceret ved udredning for PNP med mindre, der er begrundet mistanke om en anden alvorlig neuropati fx vaskulitis neuropati. Indikation afgøres af neurolog (D)**

Behandling

7. **Beslutning om behandling træffes gerne i samråd med neurolog (D)**

8. **Ved få eller ikke progredierende symptomer kan tilstanden observeres uden behandling eller med symptomatisk smertebehandling i hht fx https://neuro.dk/wordpress/nnbv/behandling-af-neuropatiske-smerter/ (D)**

9. **Betydende PNP betinget af IgM M-komponent er en behandlingsindikation ved Mb Waldenstrøm (D)**

10. **Ved målbar, progressiv PNP bør behandling initieres snarligt (C)**

11. **Ved demyeliniserende PNP der ikke oplagt er IgM M-komponent associeret kan behandles som CIDP med IVIG/Plasmaferese/binyrebarkhormon (C)**

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

13. **Ved meget høj IgM (>40g/L) (Waldenstrøm) bør der opstartes cytoreduktiv kombinationsbehandling med rituximab fremfor mono-terapi rituximab, for at undgå IgM "flare". Rituximab kan tillægges fx 2. cyklus (D)**

14. **IgA og IgG associeret PNP der klinisk og elektrofysiologisk ligner CIDP skal behandles svarende til CIDP i neurologisk regi, såfremt amyloidose og/eller POEMS ikke er mistænkt (D)**

15. **Effekt af behandling (fx gangtest og kraftmåling) bør bedømmes efter fx 6 og 12 måneder i samarbejde med neurolog. Ved god klinisk effekt vurderes her evt behov for genbehandling med rituximab (D)**

Evaluering og Rehabilitering

16. **Evaluering af behandlingseffekt foretages i både hæmatologisk og neurologisk regi (D)**

17. **Ved betydende funktionstab tilbydes supplerende behandling af neuropatiske gener med fysio- eller ergoterapi, gangredskaber eller kørestol, samt neuropatisk smertebehandling i hht vanlige standarder (D)**

2. Introduktion

Paraprotein associeret PNP udgør en heterogen gruppe af tilstande, der karakteriseres ved neuropati og forekomst af serum M-komponent. Paraprotein associeret PNP kan optræde ved en række benigne og maligne hæmatologiske sygdomme, men ses hyppigst i forbindelse med IgM MGUS. I nogle tilfælde vil der være tale om tilfældigt sammenfald af PNP og påvist serum M-komponent, mens det i andre tilfælde er sandsynligt, at der er en kausal sammenhæng. De to vigtigste kliniske opgaver i forbindelse med udredning af patienterne er en vurdering af eventuel kausal sammenhæng mellem neuropati og paraprotein, og en vurdering af hvilken hæmatologisk tilstand, der er årsag til paraproteinet. Der er meget sparsom evidens for behandling af paraprotein associeret neuropati, og prognosen er generelt uforudsigelig mhp funktionstab. Det er derfor vigtigt at overveje potentielle bivirkninger før beslutning om behandling. Udredning og behandling bør foregå i et samarbejde mellem hæmatologer og neurologer.

Vejledningen omhandler primært neuropati påvist i forbindelse med IgA, IgG eller IgM MGUS. Andre tilstande med paraprotein og neuropati er kort beskrevet af hensyn til udredning og differentialdiagnose.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Patientgruppe

Denne retningslinje beskriver udredning, behandling og opfølgning af patienter med IgA, IgG eller IgM MGUS eller Mb Waldenstrøm associeret PNP.

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. Retningslinjen er især tiltænkt hæmatologer og neurologer.

3. Grundlag

Screening og diagnostik

1. **Patienter med symptomer på betydende paraprotein associeret polyneuropati (PNP) og IgM MGUS/ Mb Waldenstrøm bør henvises til neurologisk vurdering inkl nerveledningsundersøgelse (B)**

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

3. **Ved IgA eller IgG MGUS og demyeliniserende PNP bør anden genese / CIDP/POEMS overvejes**

4. **Ved uafklaret eller ikke-demyeliniserende (axonal) PNP uden oplagt forklaring bør supplerende udredning med S-cryoglobulin for kryoglobulinæmi, og og udredning for amyloidose overvejes (se disse vejledninger, myeloma.dk) (C)**

5. **Er der klinisk tegn på PNP og normal elektroneurografi (ENG) må man mistænke småfiber PNP, herunder som fx kan ses ved amyloidose, og udrede for det (hudbiopsi, svedtest, QST (quantitative sensory testing), se neurologisk national behandlingsvejledning på https://neuro.dk/wordpress/nnbv/). Ved uafklarede neurologisk symptomer overvejes CNS udredning med MR-C og lumbalpunktur, obs Bing-Neel syndrom (D)**

6. **Nerve biopsi (man skal bioptere afficeret nerve, men typisk nervus suralis) er ikke indiceret ved udredning for PNP med mindre, der er begrundet mistanke om en anden alvorlig neuropati fx vaskulitis neuropati. Indikation afgøres af neurolog (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Mindre kohortestudier opgørelser (<200 patienter) dokumenterer en øget frekvens af polyneuropati (PNP) hos IgM MGUS og mb Waldenstrøm patienter (1, 2, 3, 4). Sammenhængen mellem MAG-antistoffer og PNP er dokumenteret i mindre kohorter (<200 patienter) (1, 5, 6). Ved IgA eller IgG MGUS er der ikke påvist klar sammenhæng mellem M-komponent og klinisk forløb. Værdien af supplerende antistof undersøgelser og begrundelse af nervus suralis biopsi er baseret på konsensus ekspertudtalelse (7).

Patientværdier og – præferencer

Udfra klinisk erfaring vil de fleste patienter med kliniske tegn på paraprotein associeret PNP gerne udredes nærmere.

Rationale

Paraprotein associeret polyneuropati (PNP) er et område som almindeligvis kræver tværfagligt samarbejde og en kombination af hæmatologisk og neurologisk ekspertise. Bestemmelse af M-komponent er en del af standardudredningen af patienter med PNP uden anden oplagt årsag som fx diabetes. I epidemiologiske studier af PNP fra hhv. USA (8) og Norge (9) er der vist en association med paraprotein på omkring 4%. På den anden side er prævalensen af både PNP og paraprotein i den ældre befolkningsgruppe forholdsvis høj og der vil være mange patienter som har begge dele uden at der nødvendigvis er en årsagssammenhæng. Derfor er det vigtigt at have kendskab til patogenesen bag og den typiske kliniske og neurofysiologiske præsentation af PNP.

I populationen af patienter med et kendt paraprotein er neurologiske symptomer hyppige. For eksempel forekommer der PNP hos 20-45 % af patienter med Mb. Waldenstrøm (1, 2, 4) og omkring 31 % hos patienter med IgM MGUS. Til gengæld er er PNP ved MGUS af IgG type (6 %) eller af IgA type (14%) (3) ikke væsentligt højere end i baggrundsbefolkningen hvor den er rapporteret til lidt over 5 % hos personer over 50 år (10). Der er således god statistisk evidens for en kausal sammenhæng mellem PNP og IgM M-komponenter, men samtidig betyder den høje prævalens af PNP i baggrundsbefolkningen, at symptomer på PNP hos en given patient kan være et tilfældigt sammentræf.

Aspekter ifm. vurderingen af om paraprotein og PNP har en årsagssammenhæng inkluderer 1) paraprotein type (IgM) 2) hastigheden hvormed symptomerne udvikler sig 3) om der er tale om sensorisk, motorisk eller sensomotorisk affektion 4) fordelingen af symptomer distal/proximal, symmetrisk/asymmetrisk 5) elektrofysiologisk klassificering i axonal eller demyeliniserende 6) nervespecifikke antistoffer (IgM-MAG-antistof).

Den typiske patient med PNP har et mildt forløb med langsomt progredierende først sensoriske, herefter sensomotoriske symptomer der fordeler sig symmetrisk og længdeafhængig, dvs. debuterer i tæer og fødder bredende sig proximalt. De har hyppigt en anden årsag til PNP, fx diabetes. Ved den elektrofysiologiske undersøgelse ses en axonal sensomotorisk PNP.

Ved påvist M-komponent, bør denne være kvantificeret og typebestemt, samt suppleret med måling af hæmatologiske parametre, væsketal inkl kalk, og suppleret med S-frie lette kæder hvis myelomatose eller amyloidose mistænkes. Henvisning til hæmatologisk afdeling bør indeholde oplysning om B-symptomer (feber, vægttab, nattesved), knoglesmerter/osteolyser/frakturer, og oplysning om objektiv undersøgelse inkl lymfadenopati og hepato/splenomegali, der henvises til opdateret vejledning på myeloma.dk mhp MGUS udredning og M-komponent analyse. Klassisk vil en IgM M-komponent rejse mistanke om Mb Waldenstrøm, mens IgG, IgA og let kæde forhøjelse med symptomer/organpåvirkning giver mistanke om myelomatose, evt amyloidose.

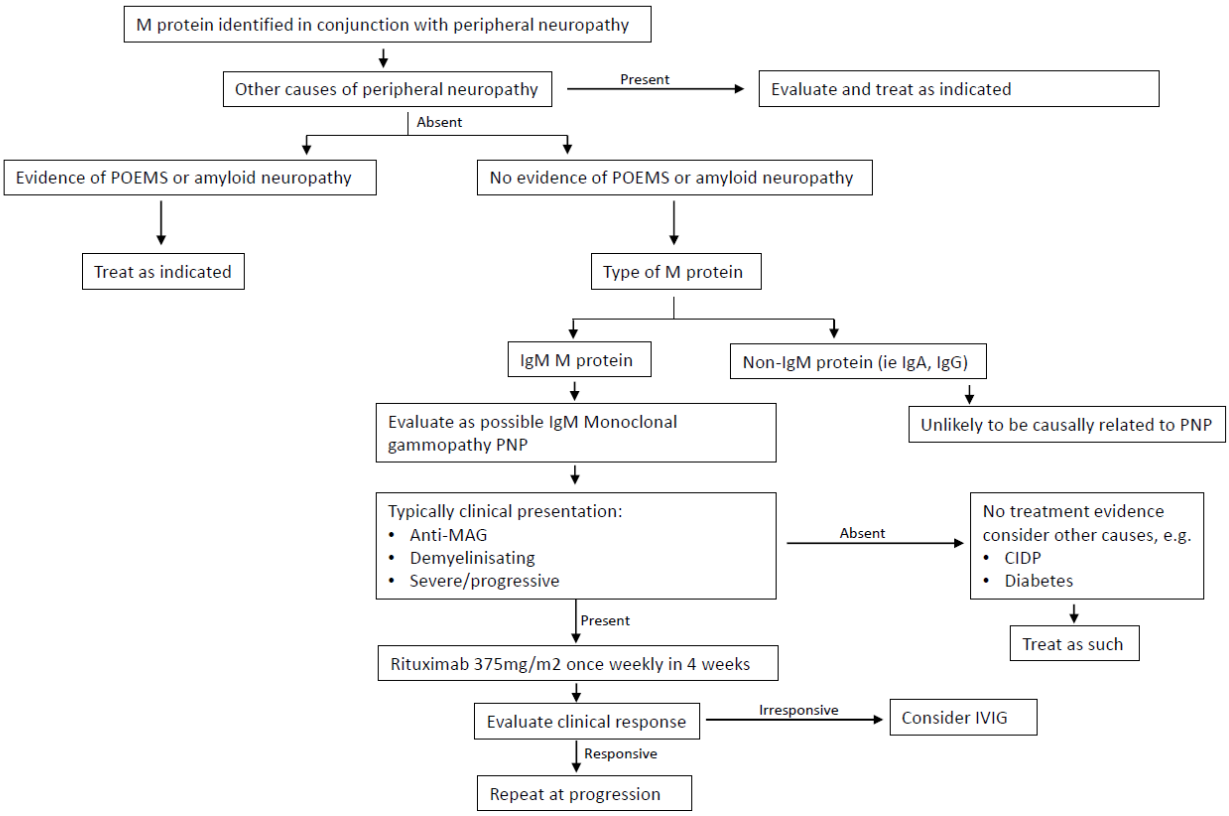
En af de hyppigste og bedst beskrevne paraprotein associerede PNP'er er anti-MAG neuropati, hvor man kan påvise en høj titer af IgM antistof mod myelin associeret glycoprotein (anti-MAG-Ab). Det ses både hos patienter med IgM MGUS og Mb Waldenstrøm. Den typiske patient har relativt langsomt progredierende symptomer der dog udvikler sig hurtigere og mere alvorligt end ved en simpel PNP. De udvikler en sensomotorisk PNP, der giver udtalt gang ataxi med risiko for fald, parese distalt først over tæer og ankler, men evt også inkluderende hænder og fingre, tidligt og hyppigt ses tremor. Elektrofysiologisk er der demyeliniserende forandringer i et typisk distalt mønster (11). Man kan godt have MAG antistoffer uden den typiske fænotype og her er årsagssammenhængen mindre åbenlys.

Sværhedsgraden af PNP er generelt ikke set knyttet til koncentrationen af M-komponenten, men snarere forklaret ved særlige egenskaber af M-komponenten hos den enkelte patient (1). I overensstemmelse hermed, ses M-komponent associeret PNP nærmest lige så hyppigt ved IgM-MGUS som ved Mb Waldenstrøm Den patofysiologiske mekanisme synes knyttet til autoantistof lignende egenskab af M-komponenten, specielt med aktivitet rettet mod MAG. Påviselige IgM anti-MAG titre findes hos 25-50 % af Mb Waldenstrøm patienter med PNP, men kan også påvises hos Mb. Waldenstrøm patienter uden PNP (1, 5). PNP ses dog hyppigere hos patienter med påviselig anti-MAG og høje titre er signifikant associeret med højere forekomst af PNP, primært af demyeliniserende type (1, 7). Grænsen for detektion af anti-MAG er 1000 BTU, men de er sjældent relevant hvis de er under 10.000 (12). Man kan også bestemme andre perifer nerve specifikke antistoffer rettet mod gangliosid og sulfatid, men betydningen heraf er usikker. Herunder udredning for det sjældne CANOMAD syndrom (chronic ataxic neuroapthy, opthalmoplegia, IgM paraprotein, cold agglutinin, disialosyl antibodies). Fravær af påviselige autoantistoffer udelukker ikke M-komponent associeret PNP. Dels kan der være andre myelin-associerede antigener, som ikke er identificerede og ikke tillader testning, dels kan der være andre mekanismer end antistof-betingede.

Finder man demyeliniserende forandringer ved den neurofysiologiske undersøgelse hos en patient med IgA eller IgG M-komponent, har det sandsynligvis ingen årsagssammenhæng og patienten skal behandles som kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (CIDP), dvs. med immunglobulin, plasmaferese eller binyrebarkhormon i neurologisk regi. Det er dog vigtigt at overveje POEMS syndrom, specielt ved manglende respons på behandlingen og ledsagende fund som fx papilødem, trombocytose, ødemtendens eller hudforandringer(se POEMS retningslinje, myeloma.dk).

Amyloidose giver typisk axonal skade og fx karpaltunnelsyndrom, se amyloidose retningslinje på myeloma.dk (for IgG, IgA og let kæde) og Mb Waldenstrøm retningslinje på lymphoma.dk (for IgM) for diagnostik.

Kryoglobulin og tidligere kemoterapi kan forårsage en toxisk PNP. De forskellige mekanismer kan medføre behov for stillingtagen til, om der skal gennemføres nervebiopsi, enten i form af random hudbiopsi (small-fiber neuropathy) eller suralisbiopsi (sensorisk neuropati). Histologisk er anti-MAG associeret PNP beskrevet associeret til øget afstand mellem myelin lameller ("lamellar widening") (13, 14). Ved immunfluorescens kan evt. påvises tegn på binding af IgM til nervestrukturer, men der er usikkerhed omkring specificiteten af dette fund. Hos nogle patienter synes dette fund nærmere knyttet til koncentrationen af M-komponenten end associeret med tilstedeværelsen af PNP (15). Nervebiopsi kan medføre føleforstyrrelser hos 18% og smerter hos 10% (16).



Figur 1. Flowchart modificeret fra modificeret fra (17), Mayo Clinic

Bemærkninger og overvejelser

Der er i DK forskellig tradition for, om neuropatien udredes og behandles hos neurologer eller hæmatologer. Dette afsnit om PNP er derfor relativt omfattende. Der henvises også til neurologisk NBV.

Behandling og monitorering

Det er vigtigt at patienter med komplicerende PNP monitoreres med neurologisk undersøgelse hver 6-12 måned, da progredierende neurologiske symptomer kan være indikation for opstart eller intensivering af behandling for MGUS eller b. Waldenstrøm som ellers i sig selv ikke altid er behandlingskrævende. Mb Waldenstrøm følges primært på hæmatologisk afdeling, mens pt'er med dominererede PNP og IgA/G/M MGUS primært følges på neurologisk afdeling.

7. **Beslutning om behandling træffes gerne i samråd med neurolog (D) .**

8. **Ved få eller ikke progredierende symptomer kan tilstanden observeres uden behandling eller med symptomatisk smertebehandling i hht fx https://neuro.dk/wordpress/nnbv/behandling-af-neuropatiske-smerter/**

9. **Betydende PNP betinget af IgM M-komponent er en behandlingsindikation ved Mb Waldenstrøm (D).**

10. **Ved målbar, progressiv PNP bør behandling initieres snarligt (C).**

11. **Ved demyeliniserende PNP der ikke oplagt er IgM M-komponent associeret kan behandles som CIDP med IVIG/Plasmaferese/binyrebarkhormon (C).**

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

13. **Ved meget høj IgM (>40g/L) (Waldenstrøm) bør der opstartes cytoreduktiv kombinationsbehandling med rituximab fremfor mono-terapi rituximab, for at undgå IgM "flare". Rituximab kan tillægges fx 2. cyklus (D).**

14. **IgA og IgG associeret PNP der klinisk og elektrofysiologisk ligner CIDP skal behandles svarende til CIDP i neurologisk regi, såfremt amyloidose og/eller POEMS ikke er mistænkt.**

15. **Effekt af behandling (fx gangtest og kraftmåling) bør bedømmes efter fx 6 og 12 måneder i samarbejde med neurolog. Ved god klinisk effekt vurderes her evt behov for genbehandling med rituximab (D).**

Litteratur og evidensgennemgang

Evidensen for intravenøs immunoglobulin behandling baserer sig på to placebo-kontrollerede randomiserede studie med 22 patienter (18) og 11 patienter (19), som viser statistisk set signifikant effekt efter 4 uger. Hvorvidt denne effekt er klinisk relevant og langvarig er ikke vist (20).

Evidensen for Rituximab behandling baserer sig på 2 randomiserede studier (21, 22) med hhv 26 og 54 patienter randomiseret til placebo eller Rituximab (375mg/m2 i 4 doser fordelt på 4 uger), hvor der ved et systematisk Cochrane gennemgang fra 2016 (20) konkluderes at der samlet set er lav-kvalitets evidens for at rituximab stabiliserer eller forbedrer anti-MAG neuropati. Til baggrund for behandling ligger desuden konsensus guidelines (7, 23).

Evidens for tidlig initiering af behandling baserer sig på opgørelse af 199 patienter (6).

Risiko for IgM flare er rapporteret i mindre kohorter (11 patienter) (24) og er på kasuistisk basis rapporteret at forværre PNP (25).

Patientværdier og – præferencer

På baggrund af den sparsomme evidens er det vigtigt at patienter informeres grundigt om fordele og ulemper forud for igangsætning af behandling.

Rationale

Polyneuropatien (PNP'en) ved Mb. Waldenstrøm og IgM MGUS er ikke altid reversibel. Behandlingen af PNP ved Mb. Waldenstrøm kan opdeles i 1) symptomlindrende behandling, genoptræning, rehabilitering mv., 2) immunmodulerende behandling specifikt rettet mod PNPen og 3) behandling rettet mod Mb. Waldenstrøm. Hos en del patienter vil beskeden sensorisk PNP være patientens eneste kliniske manifestation, og patienten kan rent klinisk ikke adskilles fra patienten med IgM-MGUS og PNP.

Hvis PNP symptomerne er stationære eller langsomt fremadskridende og ikke påvirker ikke patientens daglige aktiviteter eller erhvervsevne er der ikke evidens for immunmodulerende behandling.

Symptomdæmpende behandling vil indebære behandlingsforsøg med medikamenter, som kan reducere neuropatiske smerter, dysæstesier og neuropatisk ubehag, dvs. tricykliske antidepressiva, gabapentin, og/eller pregabalin efter vanlige retningslinjer.

Ved demyelinisering af nerverne og et CIDP lignende billede med væsentlige parese vil immunmodulerende behandling med intravenøs eller subcutan immunglobulin være indiceret. Ved demyelinisering og en typisk paraprotein associeret PNP præsentation (distal demyelinisering, ataxi og tremor) kan immunglobulin også afprøves og der er også et mindre studie (18) som har vist kortvarig effekt. Plasmaferese og binyrebarkhormon er også effektivt ved CIDP, mens der mangler evidens ved paraprotein associeret PNP.

Ved oplagt IgM M-komponent associeret klinisk signifikant eller progredierende PNP (distal, demyeliniserende, erhvervet PNP, ofte med høj MAG-Ab titer,(evt >5-70.000BTU) bør målrettet behandling initieres tidligt da det har større effekt, end ved sen behandling. (6, 7), enten i form af rituximab monoterapi eller rituximab kombination. Ved klinisk aggressiv progredierende PNP af axonal type, kan gøres et behandlingsforsøg med rituximab. Der foreligger ikke evidens for sidstnævnte.

Monoterapi med rituximab givet som 375mg/m2 i 4 uger i træk har vist effekt i mindre serier og kasuistiske rapporter (26, 27, 28), og en Cochrane gennemgang af de randomiserede kontrollerede studier af Rituximab effekt (21, 22) viser bedring i neurologisk score (INCAT), og klinisk forbedring i samme retning og styrke, om end det ikke er statistisk signifikant, hvilket taler for en positiv effekt af rituximab (20). Klinisk erfaring tyder dog på at 2 doser rituximab fixed dose 1000mg med 2 ugers mellemrum, længere opfølgning og gentagen behandling med rituximab fx efter 6-12 måneder) (personal communication, Thomas Harbo) giver en bedre klinisk effekt. Ved IgM M-komponent er det velkendt at rituximab kan give forbigående "flare" af M-komponent, hos 30-70% af patienter, hvilket også kan ses stigning af anti-MAG titer med forværring af PNP (25, 29).

Da der er holdepunkt for effekt af rituximab monoterapi hos ca. 30 % af Mb. Waldenstrøm patienter, kan der formentlig godt forventes effekt af rituximab monoterapi hos nogle Mb. Waldenstrøm patienter med PNP. Monoterapi med rituximab kan forsøges hos patienter, som ikke ønsker behandling med kemoterapi. I en retrospektiv opgørelse af 151 rituximab±kemo/kemo-mono behandlede PNP patienter, responderede 47%,

heraf 5,3% med komplet remission af PNP (6). Bedst respons sås ved non-amyloid associeret PNP, tidlig behandling (i studiet defineret som <24måneder), ≥PR hæmatologisk bedømt på fald i IgM (≥50%), samt kombinationsbehandling med rituximab (6).

Hos patienter med andre Mb. Waldenstrøm manifestationer, som medfører behov for iværksættelse af cytoreduktiv behandling, bør denne gennemføres som beskrevet i Mb Waldenstrøm retningslinje om behandling, fx rituximab-bendamustin, rituximab-cyclofosfamid-dexamethason eller rituximab-monoterapi (30). Dog vil tilstedeværende PNP nødvendiggøre overvejelser omkring den potentielle risiko ved behandling med medikamenter, som kan virke neurotoksisk, f.eks. bortezomib. Bortezomib er effektiv ved Mb. Waldenstrøm og kan bevirke hurtig og profund reduktion i M-komponenten, hvilket kan være et rationelt mål ved holdepunkt for antistof-medieret PNP. Såfremt bortezomib gives subkutant og i ugentlig dosering vil risikoen for bortezomib induceret neurotoksicitet være beskeden (31). På kasuistisk basis er der rapporteret effekt af tirabrutinib på MAG-associeret neuropati (32).

Ved IgA/IgG paraprotein associeret PNP ses enten demyeliniserende neuropati eller axonal/blandet PNP (33). Der er ingen klar korrelation mellem niveauet af paraprotein og det kliniske forløb (34). Patogenesen er ukendt og i et studie var det ikke muligt at påvise forskelle ved n.suralis biopsi mellem patienter med IgA/IgG paraprotein associeret PNP og patienter med idiopatisk CIDP (35).

PNP associeret med IgA/IgG paraprotein har i mange tilfælde ligheder med CIDP. Det er uafklaret om der blot er tale om en undergruppe af CIDP eller blot et tilfældigt sammenfald af påvist M-komponent og CIDP. Tilstanden præges af både sensoriske og motoriske symptomer med symmetrisk både distal og proximal kraftnedsættelse af både arme og ben, sensorisk påvirkning og arefleksi. Forløbet kan enten være progressivt eller præget af tilbagefald. Elektrofysiologisk ses demyelinisering af de motoriske nerver, der i modsætning til anti-MAG neuropati rammer intermediate segmenter, og der observeres hyppigt nerveledningsblok (33).

Der er kun sparsom evidens for specifik behandling af IgA/IgG paraprotein associeret PNP og den optimale behandling er ikke fastlagt. To observationelle studier tydede på, at patienter med IgA/IgG paraprotein associeret PNP responderede dårligere på immunterapi end patienter med idiopatisk CIDP (36, 37). På den anden side har andre studier vist ens respons i de to grupper (38, 39).

Evaluering og rehabilitering

16. Evaluering af behandlingseffekt foretages i både hæmatologisk og neurologisk regi.

17. Ved betydende funktionstab tilbydes supplerende behandling af neuropatiske gener med fysio- eller ergoterapi, gangredskaber eller kørestol, samt neuropatisk smertebehandling i hht vanlige standarder (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Respons på PNP kan optræde sent og ekspertanbefaling anbefaler neurologisk evaluering af behandlingseffekt efter fx 6-12 mdr (20), hæmatologisk respons bedømmes udfra blodprøver efter ca 3

måneder efter vanlig klinisk praksis. Den mest effektive målemetode til anvendelse i klinisk forskning er uafklaret (40). Evidens for rehabiliteringseffekt foreligger ikke specifikt for paraprotein-associeret PNP, men er baseret på erfaring og evidens fra mindre studier med andre former for PNP.

Patientværdier og – præferencer

Neuropati rehabilitering tilpasses som vanligt den enkelte patients behov, ressourcer og præferencer. Der foreligger ikke evidens på området omkring paraprotein associeret PNP.

Rationale

Udviklingen af IgM paraproteinæmi associeret PNP er kronisk og langsomt progredierende, hvorfor tidlig evaluering ikke nødvendigvis måler behandlingseffekten. Måling af behandlingseffekt skal tage udgangspunkt i de neurologiske symptomer og fund. Et af de mest invaliderende symptomer er nedsat balance og gangusikkerhed og en gangtest fx 6 minutter, eller 10 min gang test kan være et godt effektmål. Andre metoder der kan bruges er fx Neuropathy Impairment Scale som er en summeret score af den neurologiske undersøgelse inklusiv muskelstyrke, reflekser og sensibilitet og modificeret Rankin scale (20) og livskvalitet i fht IN-QoL og EQ-VAS (41).

4. Referencer

1. Baldini L, Nobile-Orazio E, Guffanti A, Barbieri S, Carpo M, Cro L, et al. Peripheral neuropathy in IgM monoclonal gammopathy and Waldenstrom's macroglobulinemia: a frequent complication in elderly males with low MAG-reactive serum monoclonal component. Am J Hematol. 1994;45(1):25-31.
2. Levine T, Pestronk A, Florence J, Al-Lozi MT, Lopate G, Miller T, et al. Peripheral neuropathies in Waldenstrom's macroglobulinaemia. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006;77(2):224-8.
3. Nobile-Orazio E, Barbieri S, Baldini L, Marmiroli P, Carpo M, Premoselli S, et al. Peripheral neuropathy in monoclonal gammopathy of undetermined significance: prevalence and immunopathogenetic studies. Acta Neurol Scand. 1992;85(6):383-90.
4. Nobile-Orazio E, Marmiroli P, Baldini L, Spagnol G, Barbieri S, Moggio M, et al. Peripheral neuropathy in macroglobulinemia: incidence and antigen-specificity of M proteins. Neurology. 1987;37(9):1506-14.
5. El-Difrawy MM, Zaki NE, Marouf HM, Ayad MW, Farag AM. Clinical, electrophysiological and immunological study of peripheral nerves in Egyptian patients with monoclonal gammopathies. Int J Hematol. 2012;95(1):71-6.
6. Treon SP, Hanzis CA, Ioakimidis LI, Patterson CJ, Hunter ZR, Brodsky PS, et al. Clinical characteristics and treatment outcome of disease-related peripheral neuropathy in Waldenstom's macroglobulinemia (WM). Journal of Clinical Oncology. 2010;28(15).
7. D'Sa S, Kersten MJ, Castillo JJ, Dimopoulos M, Kastritis E, Laane E, et al. Investigation and management of IgM and Waldenstrom-associated peripheral neuropathies: recommendations from the IWWM-8 consensus panel. Br J Haematol. 2017;176(5):728-42.
8. Kelly JJ, Jr., Kyle RA, O'Brien PC, Dyck PJ. Prevalence of monoclonal protein in peripheral neuropathy. Neurology. 1981;31(11):1480-3.
9. Mygland A, Monstad P. Chronic polyneuropathies in Vest-Agder, Norway. Eur J Neurol. 2001;8(2):157-65.
10. Baldereschi M, Inzitari M, Di Carlo A, Farchi G, Scafato E, Inzitari D, et al. Epidemiology of distal symmetrical neuropathies in the Italian elderly. Neurology. 2007;68(18):1460-7.
11. Joint Task Force of the E, the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society--first revision. J Peripher Nerv Syst. 2010;15(3):185-95.
12. Nobile-Orazio E, Bianco M, Nozza A. Advances in the Treatment of Paraproteinemic Neuropathy. Curr Treat Options Neurol. 2017;19(12):43.
13. Vital C, Vital A, Deminiere C, Julien J, Lagueny A, Steck AJ. Myelin modifications in 8 cases of peripheral neuropathy with Waldenstrom's macroglobulinemia and anti-MAG activity. Ultrastruct Pathol. 1997;21(6):509-16.
14. Yeung KB, Thomas PK, King RH, Waddy H, Will RG, Hughes RA, et al. The clinical spectrum of peripheral neuropathies associated with benign monoclonal IgM, IgG and IgA paraproteinaemia. Comparative clinical, immunological and nerve biopsy findings. J Neurol. 1991;238(7):383-91.
15. Al-Zuhairy A, Schroder HD, Plesner T, Abildgaard N, Sindrup SH. Immunostaining of skin biopsy adds no diagnostic value in MGUS-associated peripheral neuropathy. Journal of the neurological sciences. 2015;349(1-2):60-4.
16. Luigetti M, Di Paolantonio A, Bisogni G, Romano A, Conte A, Barbato F, et al. Sural nerve biopsy in peripheral neuropathies: 30-year experience from a single center. Neurol Sci. 2020;41(2):341-6.
17. Chaudhry HM, Mauermann ML, Rajkumar SV. Monoclonal Gammopathy-Associated Peripheral Neuropathy: Diagnosis and Management. Mayo Clin Proc. 2017;92(5):838-50.

18. Comi G, Roveri L, Swan A, Willison H, Bojar M, Illa I, et al. A randomised controlled trial of intravenous immunoglobulin in IgM paraprotein associated demyelinating neuropathy. J Neurol. 2002;249(10):1370-7.
19. Dalakas MC, Quarles RH, Farrer RG, Dambrosia J, Soueidan S, Stein DP, et al. A controlled study of intravenous immunoglobulin in demyelinating neuropathy with IgM gammopathy. Ann Neurol. 1996;40(5):792-5.
20. Lunn MP, Nobile-Orazio E. Immunotherapy for IgM anti-myelin-associated glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies. Cochrane Database Syst Rev. 2016;10:CD002827.
21. Dalakas MC, Rakocevic G, Salajegheh M, Dambrosia JM, Hahn AF, Raju R, et al. Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein antibody demyelinating neuropathy. Ann Neurol. 2009;65(3):286-93.
22. Leger JM, Viala K, Nicolas G, Creange A, Vallat JM, Pouget J, et al. Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. Neurology. 2013;80(24):2217-25.
23. Kastritis E, Leblond V, Dimopoulos MA, Kimby E, Staber P, Kersten MJ, et al. Waldenstrom's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018;29(Suppl 4):iv270.
24. Treon SP, Branagan AR, Hunter Z, Santos D, Tournhilac O, Anderson KC. Paradoxical increases in serum IgM and viscosity levels following rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia. Ann Oncol. 2004;15(10):1481-3.
25. Noronha V, Fynan TM, Duffy T. Flare in neuropathy following rituximab therapy for Waldenstrom's macroglobulinemia. J Clin Oncol. 2006;24(1):e3.
26. Goldfarb AR, Weimer LH, Brannagan TH, 3rd. Rituximab treatment of an IgM monoclonal autonomic and sensory neuropathy. Muscle Nerve. 2005;31(4):510-5.
27. Kilidireas C, Anagnostopoulos A, Karandreas N, Mouselimi L, Dimopoulos MA. Rituximab therapy in monoclonal IgM-related neuropathies. Leuk Lymphoma. 2006;47(5):859-64.
28. Weide R, Heymanns J, Koppler H. The polyneuropathy associated with Waldenstrom's macroglobulinaemia can be treated effectively with chemotherapy and the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab. Br J Haematol. 2000;109(4):838-41.
29. Gironi M, Saresella M, Ceresa L, Calvo M, Ferrante P, Merli F, et al. Clinical and immunological worsening in a patient affected with Waldenstrom macroglobulinemia and anti-mag neuropathy after treatment with rituximab. Haematologica. 2006;91(6 Suppl):ECR17.
30. Kastritis E, Leblond V, Dimopoulos MA, Kimby E, Staber P, Kersten MJ, et al. Waldenstrom's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018;29(Suppl 4):iv41-iv50.
31. Sidana S, Narkhede M, Elson P, Hastings D, Faiman B, Valent J, et al. Neuropathy and efficacy of once weekly subcutaneous bortezomib in multiple myeloma and light chain (AL) amyloidosis. PLoS One. 2017;12(3):e0172996.
32. Yasuda H, Tomizawa Y, Harada S, Sasaki M, Komatsu N, Ando J, et al. Anti-myelin-associated-glycoprotein neuropathy successfully treated with tirabrutinib. Heliyon. 2022;8(10).
33. Magy L, Chassande B, Maisonobe T, Bouche P, Vallat JM, Leger JM. Polyneuropathy associated with IgG/IgA monoclonal gammopathy: a clinical and electrophysiological study of 15 cases. Eur J Neurol. 2003;10(6):677-85.
34. Bleasel AF, Hawke SH, Pollard JD, McLeod JG. IgG monoclonal paraproteinaemia and peripheral neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1993;56(1):52-7.
35. Vital A, Lagueny A, Julien J, Ferrer X, Barat M, Hermosilla E, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with dysglobulinemia: a peripheral nerve biopsy study in 18 cases. Acta Neuropathol. 2000;100(1):63-8.

36. Simmons Z, Albers JW, Bromberg MB, Feldman EL. Presentation and initial clinical course in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: comparison of patients without and with monoclonal gammopathy. Neurology. 1993;43(11):2202-9.
37. Simmons Z, Albers JW, Bromberg MB, Feldman EL. Long-term follow-up of patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, without and with monoclonal gammopathy. Brain. 1995;118 (Pt 2):359-68.
38. Dyck PJ, Low PA, Windebank AJ, Jaradeh SS, Gosselin S, Bourque P, et al. Plasma exchange in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med. 1991;325(21):1482-6.
39. Gorson KC, Allam G, Ropper AH. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clinical features and response to treatment in 67 consecutive patients with and without a monoclonal gammopathy. Neurology. 1997;48(2):321-8.
40. Pruppers MHJ, Merkies ISJ, Lunn MPT, Notermans NC, Group IMS. 230th ENMC International Workshop:: Improving future assessment and research in IgM anti-MAG peripheral neuropathy: A consensus collaborative effort, Naarden, The Netherlands, 24-26 February 2017. Neuromuscul Disord. 2017;27(11):1065-72.
41. Draak THP, Faber CG, Merkies ISJ, PeriNom SsG. Quality of life in inflammatory neuropathies: the IN-QoL. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018;89(3):256-62.

5. Metode

Retningslinjen er udført med udgangspunkt i den eksisterende retningslinje på myeloma.dk fra 2020. Der er foretaget supplerende litteratursøgninger på PubMed, UpToDate og gennemgang af tilgængelige opdaterede neurologiske National Behandlings Vejledning tilgængelig på https://neuro.dk/wordpress/nnbv/# . Der er suppleret med referencer fremkommet ved gennemgang af referencelister.

Litteratursøgning

Se nedenfor.

Litteraturgennemgang

På http://www.lymphoma.dk/wp-content/uploads/2018/01/WM_Rekom_revision_2017.pdf, findes den aktuelle retningslinje som ligger til grund for anbefalingen.
Supplerende er der af IBK lavet litteratur søgning på Waldenstrom macroglobulinemia AND polyneuropathy på PubMed (søgedato 03082023), filtreret på de seneste opdateret fra sidste søgning 01092020 og engelsk sprog med 11 hits. Heraf er der ingen systematiske review,et enkelt RCT (der ikke omhandler WM associeret PNP, men WM behandling, Kersten MJ, JCO 2022), og case reports og reviews., . Således er retningslinjen baseret på evidens level D ekspertkonsensus og evidens niveau C. Der er desuden søgt på UpToDate på polyneuropathy AND IgM.
Derudover er der af IBK lavet litteratur søgning på IgM MGUS AND polyneuropathy på PubMed (søgedato 03082023), filtreret på opdatering fra sidste søgning 03092020 og engelsk sprog med 5 hits, heraf 1 caserapport omkring BTKi behnadling af MAG-associeret PNP (Yasuda et al, Heliyon, 2022), 1 kohorte us over association ml CIDp og andre sygdomme (Doneddu et al J Neurol Neurosurg Psychiatry 2020) og en us af qoL hos MGUS PNP (Opalic et al, Acta Neurologica Belgica 2020). Desuden er der anvendt konsensus guidelines fra IWWM-8 angående IgM og WM associeret PNP (7) og ESMO og IWWM-11 guidelines angående Mb Waldenstrøm (30) og (C. Buske et al Seminars in Hematology, 2023), samt referencer fremkommet ved gennemgang af ovenstående litteratur.

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er formuleret i uformel konsensus blandt kliniske, hæmatologiske eksperter i retningslinjegruppen i samarbejde med neurolog Thomas Harbo og herefter været til godkendelse i Dansk Myelomatose Studie Gruppe og Dansk Neurologisk selskab.

Interessentinvolvering

Der har ikke været patientinddragelse i retningslinjegruppen.

Høring

Retningslinjen er kommenteret og reviewet af DMSGs bestyrelse og forfattergruppen og har været rundsendt til orientering i Dansk Neurologisk Selskab.

Godkendelse

Faglig godkendelse:
Retningslinjen er godkendt af DMSGs bestyrelse gruppe og forfatterne den 15. december 2023.

Administrativ godkendelse:
Retningslinjen er administrativt godkendt af Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet den 3. januar 2024.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Ikke relevant.

Forfattere og habilitet

- Ida Bruun Kristensen, Hæmatologi, afdelingslæge, Hæmatologisk afd X, OUH, ingen interessekonflikter
- Thomas Harbo, Neurologi, Overlæge, Neurologisk afdeling, AUH, ingen interessekonflikter
- Henrik Gregersen, Hæmatologi, Overlæge, Hæmatologisk afdeling, Aalborg UH, ingen interessekonflikter
- Lars Munksgaard, Hæmatologi, Overlæge, , ingen interessekonflikter
- Mette Kathrine Nygaard, hæmatologi, Afdelingslæge, AUH, ingen interessekonflikter
  Dennis Lund Hansen, hæmatologi, Afdelingslæge, Hæmatologisk afdeling X, OUH, ingen interessekonflikter

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

Retningslinjen opdateres i regi af DMSG hver 3. år.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.3 af skabelonen.

6. Monitorering

PNP er en vanskelig klinisk tilstand, da den præges af varierende symptomer i forskellige sværhedsgrad, og det er ofte vanskeligt at fastslå en kausal sammenhæng med den hæmatologiske sygdom. Derfor skønnes det på nuværende tidspunkt ikke muligt at monitorere området.

7. Bilag

Bilag 1 – Søgestrategi

Titel (på retningslinje)	*Paraprotein associeret polyneuropati*
DMCG	*DMSG*
Kontakt med metodespecialist	*Nej*
Senest udfyldt	*04-DEC-2023*

Afgrænsning af emne	
Baggrund	*Paraprotein associeret polyneuropati – diagnostik, behandling, evaluering og rehabilitering*
Inklusions- og eksklusionskriterier	Publikationsdato (periode): fra år – til år 01-JAN -1990 til 15-OCT-2021 *Sprog: English*

Emneord	Populationen	Intervention	Sammenlignings intervention	Outcomes
Dansk	*Paraprotein associeret polyneuropati* *M-komponent associeret polyneuropati*	*Indsæt søgeord*	*Indsæt søgeord*	*Indsæt søgeord*
Engelsk	*Paraprotein associated polyneuropathy* *M-component associated polyneuropathy* *M-protein associated polyneuropathy*	*Indsæt søgeord*	*Indsæt søgeord*	*Indsæt søgeord*

Databaser (Guidelines)	Dato for søgning	Ansvarlig for søgningen	Hits
G-I-N International http://www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library	**04-DEC-2023**	IBK	0
NICE (UK) https://www.nice.org.uk/guidance/published?type=apg,csg,cg,mpg,ph,sg,sc	**=4-DEC-2023**	IBK	0

Søgning efter guidelines

Søgning efter systematiske reviews

Databaser (systematiske reviews)	*Dato for søgning*	*Ansvarlig for søgningen*
Medline	**16-OCT-2021**	IBK
EMBASE	**16-OCT-2021**	IBK
CINAHL	**16-OCT-2021**	IBK
Cochrane	**16-OCT-2021**	IBK

Søgning efter primærlitteratur (fx randomiserede kontrollerede forsøg)

Databaser (primær litteratur)	Dato for søgning (dd/mm/åååå)	Ansvarlig for søgningen (navn(e))
Medline	**16-OCT-2021**	IBK

Søgestrategier

Cochrane Reviews

Search	Add to builder	Query	Items found
#1	Add	neuropathy	95

Ved titel gennemgang fandtes 3 relevante Cochrane reviews. Det ene (Giometto et al, 2012) konkluderede at der ikke var relevant evidens til at foretage et review. Et andet (CJ Stork et al, 2015) fandt kun en relevant primær reference, som er anvendt. Det sidste systematic review (Lunn et al, 2016) er anvendt.

Medline PubMed

Titler gennemgået, ikke relevante

CINAHL via EBSCO (english language, human)

Titler gennemgået

EmBase via OVID (english lanugage, human)
Titler gennemgået

Primær søgning opdatering fra sidste
PubMed

Search	Add to builder	Query	Items found
#2	Clinical trial OR randomized clnical trial		5
#1		neuropathy AND (M-protein OR M-component OR paraprotein) NOT POEMS NOT myeloma	UNK

Titler gennemgået

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.