

Nationella riktlinjer för utredning och behandling av Waldenströms makroglobulinemi

2013-12-01 - 2015-06-01

Innehållsförteckning

Inledning	2
Arbetsgrupp	2
Definition och epidemiologi	3
Riskfaktorer för insjuknande	4
Diagnostik	4
Symtom och kliniska fynd	5
Prognos	6
Uppföljning av patienter med IgM monoklonal gammopati av oklar signifikans och asymtomatisk WM	7
Behandlingsindikationer	7
Primärbehandling	8
Behandlingsalgoritm för patienter med nydiagnosticerad WM	10
Underhållsbehandling	11
Behandling vid otillräckligt svar/återfall	11
Bedömning av behandlingssvar	12
Speciella problem vid WM	
Hyperviskositet	12
Hypogammaglobulinemi	13
”Rituximab flare”	13
Neuropati	14
Infektionsprofylax	14
Referenser	16
Bilaga 1 - Kriterier för behandlingssvar	20
Bilaga 2 - Cytostatikascheman	21

Inledning

Syftet med detta dokument är att försöka definiera standardomhändertagandet av patienter med Waldenströms makroglobulinemi (WM). Dokumentet är tänkt att fungera som ett praktiskt verktyg för nationell samordning av den kliniska handläggningen av dessa patienter. Epidemiologiska data, översikt av symtom samt rekommendationer om diagnostik/utredning och terapi, samt vissa råd om infektionsprofylax, har inkluderats, men för detaljer kring cytostatikaregimer, uppföljning och infektionsprofylax hänvisas till regionala vårdprogram.

Evidensgradering av olika behandlingsval grundas på ett fåtal randomiserade studier och flera små fas-II studier. Behandlingsvalen är ofta svåra, då vissa läkemedel med hög evidens i randomiserade studier ändå ej är lämpliga då nya mer effektiva och atoxiska regimer finns tillgängliga.

Riktlinjerna har utarbetats av en arbetsgrupp inom Svenska Lymfomgruppen

Arbetsgrupp

Representanter från alla svenska regioner

Lena Brandefors, Norra

Magnus Svensson, Uppsala-Örebro

Monica Sender, Västra

Elena Holm, Södra

Kourosh Lotfi, Sydöstra

Skrivkommitté

Elín Anna Helgadóttir, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Magnus Björkholm, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Eva Kimby, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Sigurdur Yngvi Kristinsson, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Gruppens arbete med riktlinjerna har bedrivits helt utan stöd från läkemedelsindustrin eller andra externa bidragsgivare.

Kourosh Lotfi, Monica Sender, Sigurdur Kristinsson, Magnus Svensson, Elena Holm & Elin Helgadóttir: Inga ”disclosures”.

Magnus Björkholm: Research support: Novartis, Shire, Merck, Amgen.

Advisory boards: BMS, Amgen, Celgene, Akinion, Nordic Nanovector, Merck.

Support for Hematology Seminars: Roche.

Eva Kimby: Research support: Pfizer, Roche. Advisory boards: Celgene, Jansen, Pharmacyclics, Nordic Nanovector, Takeda, Pharmacyclics. Föreläsararvode: Mundipharma, Roche.

Definition och epidemiologi

Waldenströms makroglobulinemi (WM) är en kronisk lymfoproliferativ sjukdom med oklar etiologi och med en incidens på 3-4 fall per miljon invånare och år. Sjukdomen utgör ca 1% av alla hematologiska maligniteter. Medelålder vid diagnos är ca 70 år och sjukdomen är vanligare hos män. De flesta fall är sporadiska men familjär WM förekommer (Kristinsson, et al 2008, 2012).

Diagnos enligt WHO-kriterier innefattar engagemang av ett lymfoplasmocytiskt lymfom (LPL) i benmärg och ibland i lymfvävnad såsom lymfknutor och mjälte, samt förekomst av monoklonalt immunoglobulin (M-komponent) av IgM-typ i serum, oberoende av nivå (Swerdlow, et al 2008). Denna definition används också av ”international workshop on WM” (iwWM) (Owen, et al 2003). Mayoklinikens kriterier för WM kräver en M-komponent $>30\text{g/L}$ och/eller infiltration av LPL i benmärgen $\geq 10\%$ (Ansell, et al 2010).

Asymtomatisk WM uppfyller kriterier för WM, men patienten saknar sjukdomssymptom.

Vid IgM monoklonal gammopati av oklar signifikans (MGUS) finns definitionsmässigt en låg M-komponent av typ IgM och avsaknad av sjukdomstecken. Mayoklinikens kriterier för IgM-MGUS kräver att M-komponenten är $< 30\text{g/L}$ och att infiltrationen av LPL i benmärgen är $< 10\%$ samt avsaknad av lymfomassocierade symptom eller amyloidos (tabell 1).

Ungefär 1-1,5% av patienter med IgM MGUS progredierar årligen till WM, kronisk lymfatisk leukemi (KLL), andra lymfom eller utvecklar amyloidos (Kyle et al, 2012). Andelen som uppfyller kriterier för en WM-diagnos är beroende av hur ofta serumelfores och benmärgsprov kontrolleras. Patienter med låg, men ökande M-komponent, kan uppfylla kriterier för WM även vid M-komponent $< 30\text{g/L}$, vilket då kräver ökat antal LPL-celler i benmärgen. Distinktionen mellan MGUS och WM är inte biologiskt tydlig utan oftast finns ett kontinuum.

Tabell 1. Diagnoskriterier för IgM monoklonal gammopati av oklar signifikans (MGUS), asymtomatisk Waldenströms makroglobulinemi (WM) och symtomatisk WM, enligt Mayokliniken

IgM MGUS	Asymtomatisk WM	Symtomatisk WM
M-komponent av typ IgM $< 30\text{g/L}$	M-komponent av typ IgM $\geq 30\text{g/L}$, och/eller	M-komponent av typ IgM $\geq 30\text{g/L}$, och/eller
LPL i benmärg $< 10\%$	LPL i benmärg $\geq 10\%$	LPL i benmärg $\geq 10\%$
Inga WM relaterade symtom	Inga WM relaterade symtom	WM relaterade symtom eller tecken till ”end-organ failure”*

LPL = lymfoplasmocytiskt lymfom, *”end-organ failure” = t ex anemi, hyperviskositet, lymfkörtelförstoring eller hepatosplenomegali (tabell 3)

Riskfaktorer för insjuknande

WM är vanligare hos män och i den vita befolkningen och incidensen ökar med åldern. Riskfaktorer som har beskrivits är hepatit C- och HIV-infektion samt autoimmuna sjukdomar. Risken för WM ökar om en förstegradssläkting har WM (Kristinsson, et al 2008) och det är därför troligt att vissa konstitutionella genetiska förändringar kan bidra till en ökad risk för utveckling av WM.

Diagnostik

Vid låg IgM M-komponent och avsaknad av symptom (tabell 3) behöver inte diagnostiken drivas vidare och diagnosen IgM MGUS kan ställas.

För diagnosen WM krävs utredning med serumelektrofores med immunfixation samt benmärgsbiopsi och aspiration med immunfärgningar. Flödescytometri kan vara av nytta.

Infiltration ses i benmärgen av små B-lymfocyter, plasmacytiska och plasmacytoida lymfocyter och plasmaceller (tabell 2), oftast intratrabekulärt belägna, men även en diffus, interstitiell eller nodulär infiltration kan förekomma. Tumörcellerna är positiva för IgM på cellytan (sIgM), med monoklonalitet för kappa/lambda, och uttryck av CD19, CD20, CD79a och PAX5, men oftast negativa för CD5, CD10, CD23, CD103, CD138 och FMC7. Positivitet för CD5 förekommer i ca 5-20% av fallen. Hos några patienter är en del av de klonala tumörcellerna CD138 positiva plasmaceller, negativa för CD20, men ibland positiva för CD19. Andelen sådana celler kan variera från patient till patient (Konoplev, et al 2005, Morice, et al 2009).

Datortomografi thorax och buk rekommenderas vid primärutredning för att kartlägga eventuella lymfadenopatier och/eller organomegali. Vid låg M-komponent och asymptomatisk patient kan man avvakta med sådan undersökning.

Traditionell cytogenetik är oftast normal, men med FISH kan deletion på kromosom 6 (del6q) påvisas hos upp till hälften av alla WM patienter. Andra kända kromosomförändringar är del13q, del20q, t(11;18), trisomi 4, trisomi 5 och monosomi 8. Med helgenomsekvensering har en mutation i MYD88 genen nyligen beskrivits hos majoriteten av WM-patienter (Treon, et al 2012). Ännu finns ingen evidens för att ovanstående aberrationer har betydelse för det kliniska handläggandet och cytogenetisk undersökning rekommenderas därför inte vid rutinutredning.

Differential diagnos: Andra hematologiska sjukdomar kan likna WM både kliniskt, laboriemässigt, morfologiskt och/eller immunpatologiskt; t ex LPL med M-komponent av IgG- eller IgA-typ, MGUS, myelom, kronisk lymfatisk leukemi (KLL), mantelcell lymfom, marginalzons lymfom, spleniskt lymfom och amyloidosis.

Tabell 2. Utredning vid misstänkt Waldenströms makroglobulinemi

Blodprov

- Blodstatus
- Elektrolytstatus (albumin, kalcium, kreatinin, natrium, kalium)
- Urat
- Leverstatus (ALAT, ASAT, LD, GT, ALP, bilirubin)
- Beta-2-mikroglobulin
- Serum protein elektrofores med immunfixation, (prov i termos om kryoglobuliner eller köldagglutiner)!!
- Hepatit C- och HIV-serologi, Hepatit B-serologi före terapi

Urinprov

- Dygnssamling av urin för protein elektrofores

Bildundersökning

- Datortomografi hals, thorax och buk
- Lungröntgen, vid övre luftvägssymtom eller aktuell eller tidigare infektion.

Histologisk undersökning

- Benmärgsbiopsi och aspiration (morfologi, immunhistokemi, flödescytometri)

Annat

- S/P-fria lätta kedjor
- Direkt antiglobulin test vid misstänkt autoimmun hemolys, prov i termos om misstanke på köldagglutiner
- Serum viskositet kan övervägas (vid hyperviskositetssymtom eller M-komponent > 40g/L)
- Kryoglobuliner vid misstanke om kryoglobulinemi, prov i termos Apt-tid, INR, om blödningstendens (Faktor VIII inhibitor, om förlängd Apt-tid)
- Lymfkörtelbiopsi på klinisk indikation vid lymfadenopati

Symtom och kliniska fynd (tabell 3).

Många WM patienter är asymtomatiska vid diagnos.

Symtom kan vara orsakade av benmärgsinfiltration, lymfkörtel- och/eller organinfiltration eller hög M-komponent eller dennas antikroppsaktivitet.

Allmänsymtom som trötthet och viktnedgång förekommer, liksom sänkt hemoglobinvärde sekundärt till benmärgsinfiltration, ökad plasmavolym pga hög M komponent (falsk anemi) eller hemolys pga autoantikroppar. Trombocytopeni kan förklaras av benmärgsinfiltration och/eller splenomegali. Lymfadenopati ses hos c:a 20-30% av nydiagnosticerade patienter.

Perifer neuropati, oftast sensorisk och symmetrisk, kan vara ett tidigt sjukdomssymtom och orsakas av M-komponent med antikroppsaktivitet exempelvis mot myelin-associerat glykoprotein (anti-MAG) (för detaljer om neuropati se sidan 14).

WM patienter kan debutera med hyperviskositetssymptom orsakade av en hög M-komponent (för detaljer se sida 12). Andra M-komponent relaterade tillstånd/symtom är kryoglobulinemi, urtikaria och andra autoimmuna fenomen (tabell 3).

Tabell 3. Symtom och statusfynd vid Waldenströms makroglobulinemi

Symtom orsakade av benmärgsinfiltration

- Trötthet, yrsel mm pga anemi
- Näsblod, hudblödningar mm pga trombocytopeni
- Ökad infektionskänslighet pga leukopeni

Symtom orsakade av IgM M-komponenten

- Huvudvärk, synrubbningar, blödningar, dyspné mm pga hyperviskositet
- Njursvikt, Raynauds fenomen, hudutslag, vaskulit, led- och muskelsmärta
- Perifer neuropati pga autoantikroppar mot t ex MAG eller GM1
- Hemolytisk anemi, livedo reticularis pga autoantikroppar, köld-agglutininerna riktade mot antigener på röda blodkroppar
- Immunmedierad trombocytopeni pga autoantikroppar mot trombocyter

Andra symtom/fynd

- Lymfkörtelförstoring
- Hepatosplenomegali
- Hud utslag (bullae, papler), vaskulit pga kryoglobuliner, Schnitzlers syndrom
- Magtarmkanal (diarré, malabsorption)
- Njurpåverkan (proteinuri, njursvikt)
- CNS påverkan (Bing-Neels syndrom)
- Trötthet, viktnedgång, makroglossi och organdysfunktion pga av amyloidos

CNS = centrala nervsystemet, MAG = myelin-associerat glykoprotein, GM1 = gangliosid M1

Prognos

WM är en kronisk sjukdom och idag finns ingen kurativ behandling. Nyligen publicerades the International Prognostic Scoring System för WM (IPSSWM), vilket baseras på fem prognostiska faktorer utvärderade inför primärterapi, före rituximab-eran (tabell 4) (Morel, et al 2009). Detta ”scoring system” skall endast användas hos patienter med symtomatisk WM inför terapi, fr.a. för att kunna jämföra behandlingsresultat i olika studier. Ingen konsensus finns kring andra prognostiska faktorer, men lågt albumin och högt LDH är faktorer som kan vara kopplade till ökad progressionsrisk. En studie från Sverige på 1555 patienter med WM visade att överlevnaden har ökat signifikant i alla åldersgrupper (Kristinsson, et al 2012). För patienter med IgM MGUS och asymtomatisk WM finns inget etablerat risksystem för progress, men mycket talar för att en hög M-komponent och hög LPL infiltration i benmärgen ökar risken.

Tabell 4. International Prognostic Scoring System for WM (IPSSWM)

Faktorer predikterande sämre prognos

Ålder >65 år

Hb <115g/L

TPK <100x10⁹/L)

Beta-2-mikroglobulin >3mg/L

M-komponent >70g/L

5 års överlevnad (från start av primärterapi)

Låg risk: ≤ 1 riskfaktor och ≤65 år (27% av alla)	87%
Intermediär risk: 2 riskfaktorer och/eller >65 år (38% av alla)	68%
Hög risk: >2 riskfaktorer (35% av alla)	36%

Uppföljning av patienter med IgM MGUS och asymtomatisk WM

IgM MGUS patienter: Serum elektrofores var 3:e till 6:e månad första året beroende på M-komponentens storlek och därefter en gång om året om sjukdomen är stabil. Vid stigande M-komponent kan benmärgsprovtagning övervägas. Om patienten saknar symtom får inte en WM-diagnos någon praktisk betydelse, men uppföljningen kan dock behöva intensifieras.

Asymtomatiska WM patienter bör kontrolleras regelbundet. Risken att utveckla symtomatisk WM är enligt data från Mayokliniken 6% det första året efter diagnos, 39% efter 3 år och 59% efter 5 år (Kyle et al 2012). Det finns inga studier som visar att behandling av asymtomatiska patienter förbättrar prognosen.

Hos asymtomatiska WM patienter rekommenderas hematologiska prover och serumelektrofores var 3:e månad första året och därefter var 6:e månad om sjukdomen är stabil. Vid nyttillkomna symtom, sjunkande hemoglobin eller trombocytvärden bör förnyad utredning göras för bedömning av indikation för behandling.

Behandlingsindikationer

Indikation för behandling föreligger när patienten utvecklar symtom av sin sjukdom (tabell 3). Vid Hb <100g/L och/eller TPK <100x10⁹/L pga benmärgssvikt eller stor plasmavolym pga hög M-komponent är patienten oftast behandlingskrävande. Snabbt sjunkande Hb värden kan också leda till symtom trots Hb >100 g/L.

Primärbehandling

Figur 1 sammanfattar behandlingsrekommendationer hos tidigare obehandlade WM patienter. Val av terapi styrs av olika faktorer t ex ålder, komorbiditet, typ av symtom, tecken till hyperviskositet och om patienten är kandidat för senare stamcellstransplantation.

Plasmaferes

För patienter med hyperviskositetssymtom ska alltid behandling inledas med plasmaferes. Plasmaferes minskar även risken för ”flare” som i vissa fall uppstår vid behandling med rituximab. För patienter med hyperviskositet som huvudsymtom och som bedöms inte tolerera någon annan behandling kan plasmaferes användas som enda behandling. Detta kan vara symtomlindrande och minska organskada orsakad av M-komponenten. Plasmaferes sänker M-komponenten snabbt och förbättrar på det sättet symtom, men har kort duration och ingen effekt på själva sjukdomen.

Rituximab monoterapi (Evidensgrad B)

Rituximab är i dag inkluderad i nästan alla behandlingsregimer för WM på grund av god behandlingseffekt utan allvarliga biverkningar. Rituximab monoterapi kan vara ett behandlingsalternativ vid cytopeni som enda behandlingsindikation. Om tumorsvar efter fyra veckovisa infusioner, kan ytterligare fyra veckovisa infusioner ge bättre svar (Treon et al 2005). Patienter med endast hemolytisk anemi som inte svarar på behandling med steroider kan behandlas med rituximab som monoterapi. Vid köldhemolys med köldagglutiner och vid neuropati med MAG-antikroppar kan rituximab monoterapi vara effektiv (Berentsen, et al 2012, Dalakas, et al 2009).

Rituximab kombinationsterapi (Evidensgrad B)

Rituximab i kombination med cyklofosamid och steroider, fr.a. dexametason (**DRC**), är en atoxisk regim, som givit goda remissionssiffror (Dimopoulos, et al 2007) och lång progressionsfri överlevnad med en median överlevnad på 95 månader efter en lång uppföljningstid (minimum >6 år) (Dimopoulos, et al uppdatering ASH 2012). DRC rekommenderas nu därför som primärbehandling till de flesta patienter förutom de med uttalad komorbiditet.

Rituximab kan även ges i kombination med purinanaloger som fludarabin, ofta i kombination med cyklofosamid (FCR) och som tillägg till behandling med bendamustin (se nedan).

I en liten randomiserad studie gav R-CHOP högre andel tumorsvar och längre tid till återfall än CHOP enbart (Buske tal, 2008).

Klorambucil (Evidensgrad B)

Klorambucil kan vara bra behandlingsalternativ hos vissa äldre patienter eller patienter med komorbiditet. En stor randomiserad studie med klorambucil versus fludarabin monoterapi visade dock en bättre behandlings effekt av fludarabin (Leblond, et al, et al 2013, se nedan).

Purinanaloger (Evidensgrad A)

Purinanaloger, fludarabin och kladribin, är effektiva vid både primär- och recidivbehandling och ger hög svarsfrekvens (Le Blond, et al 2001, Weber, et al 2003, Lazlo, et al 2011). De är dock benmärgstoxiska och kan ge långvariga cytopenier med sekundära infektionskomplikationer (Tedeschi, et al 2012). Ökad risk för myelodysplasi, akut myeloisk leukemi (AML) och transformation till ett aggressivt lymfom (Richter liknande syndrom) är beskrivna (Leleu et al, 2009).

Fludarabin monoterapi visade bättre behandlingseffekt (både andel remissioner, progressionsfri överlevnad (PFS) och överlevnad) än klorambucil i en stor randomiserad behandlingsstudie (Leblond, et al 2013). Trots denna studie anses inte purinanaloger vara första handsbehandling hos äldre patienter och inte heller hos de flesta yngre.

Kombinationsbehandlingar är mer använda, i Europa oftast med cyklofosfamid (FC), med bra kliniskt svar och långa remissioner. Vanligen väljer man att lägga till också rituximab (FCR). Dosreducering av cytostatika krävs ofta hos WM patienter, tex ”FC lite”.

Purinanaloger användes allt mindre pga av stamcellstoxicitet och rekommenderas inte till patienter som senare skulle kunna bli kandidater för autolog stamcellstransplantation (ASCT).

Bendamustin (Evidensgrad B)

Bendamustin är ett lovande preparat, men än så länge finns få studier rapporterade vid WM. I en studie där patienter med indolenta lymfom randomiserades till rituximab-CHOP eller rituximab-bendamustin (Rummel, et al 2013) visades högre remissionssiffror och längre PFS i bendamustin armen också i en subgruppsanalys med WM patienter. Bendamustin i kombination med rituximab kan därför vara ett alternativ vid primärterapi speciellt vid stor tumörbörda.

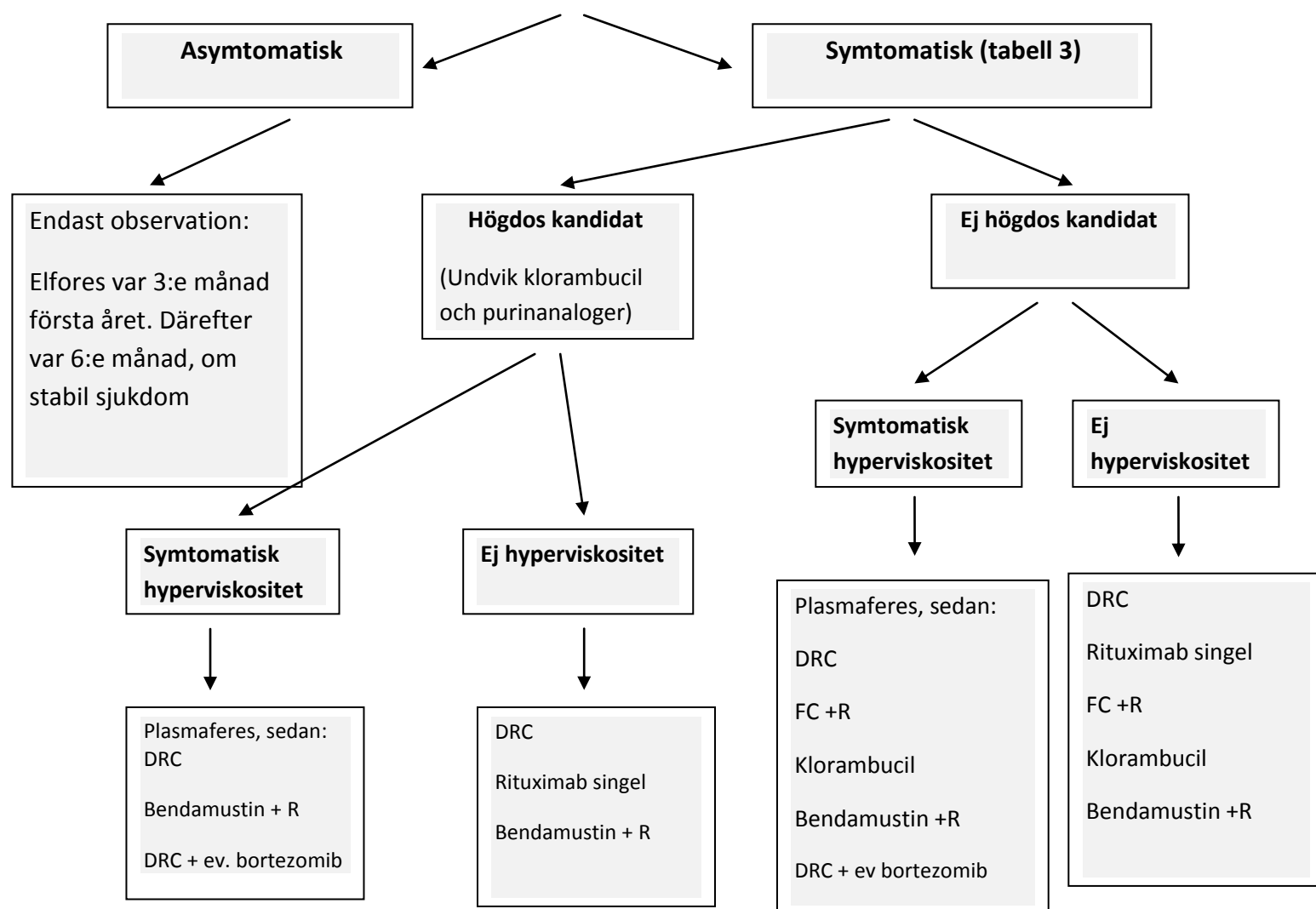
Bortezomib (Evidensgrad B)

Bortezomib kan ge snabb effekt på M-komponenten och har använts både som monoterapi och i kombination med steroider och/eller rituximab. Höga svarssiffror har setts hos patienter med single bortezomib eller i kombination med lågdos dexametason och rituximab (BDR) både i primär- och recidivbehandling (Treon, et al 2009, Dimopoulos, et al 2013). Dexametason + rituximab + cyklofosfamid (DRC) i kombination med bortezomib, har också visat goda behandlingsresultat.

Pga av den neurotoxiska effekten är bortezomib inte en lämplig behandling för patienter med neuropati. Risken att utveckla neurotoxicitet är mindre då bortezomib ges en gång, i stället för två gånger i veckan, och vid subkutan administration (Ghobrial, et al 2010, Moreau, et al 2011).

En stor randomiserad europeisk fas III studie planeras där man kommer att jämföra DRC med subkutan administrerat rituximab med eller utan tillägg av subkutan bortezomib.

Figur 1. Behandlingsalgoritm för patienter med nydiagnosticerad WM



OBS: Rekommendationerna är inte i prioritetsordning. Vid val av behandling till en enskild patient bör alla dessa behandlingsalternativ övervägas.

DRC rekommenderas som primärbehandling hos de flesta patienter.

Underhållsbehandling

Underhållsbehandling med rituximab eller andra läkemedel rekommenderas inte i nuläget eftersom randomiserade studiedata saknas (Treon, et al 2011). I en pågående tysk studie med induktionsbehandling rituximab+bendamustin, randomiseras svarande patienter till underhåll med rituximab eller exspektans.

Behandling vid otillräckligt behandlingssvar/återfall

Om återfall >2 år efter avslutad behandling, rekommenderas att tidigare behandling upprepas. Om patienten inte svarar på given behandling eller får tidigt återfall, bör ny typ av behandling erbjudas. Valet styrs även här av ålder, komorbiditet och dominerande symptom samt typ av tidigare terapi.

De preparat och kombinationer som rekommenderas till tidigare obehandlade patienter (figur 1) kan användas även vid recidiv.

Bortezomib ensamt eller i kombination med steroider och rituximab (BDR) är ett alternativ.

Bortezomib i kombination med steroider och cyklofosfamid (bortezomib istället för vinkristin i en ”COP-liknande” kur) är också en effektiv regim vid återfall

Övriga behandlingar som kan övervägas vid progress/återfall är monoterapi med kladribin och bendamustin eller i kombination med rituximab, om ej rituximab refraktär sjukdom, talidomid+ rituximab samt CHOP + rituximab (Lazlo, et al 2010, Treon, et al 2011, Ioakimidis, et al 2009).

Vid cytostika refraktär sjukdom kan behandling med alemtuzumab (anti-CD52 antikropp) vara effektivt, då tumör celler och mast celler vid WM oftast uttrycker CD52 (Treon, et al 2011).

Autolog stamcellstransplantation

ASCT rekommenderas som alternativ för yngre patienter som inte svarar på första linjens behandling eller får återfall inom 2 år. Det finns inga strikta riktlinjer, men grundregeln är att ASCT är ett behandlingsalternativ för patienter yngre än 65 år utan större komorbiditet efter att ha uppnått en god remission på given svikt behandling (Kyriakou, et al 2010, Gertz, et al 2012). Högdosbehandling med BEAM är den regim som är mest använd, men högdos-melfalan med cyklofosfamid är ett annat alternativ.

Allogen stamcellstransplantation

Allogen stamcellstransplantation kan övervägas som alternativ för yngre patienter som får tidigt recidiv efter ASCT eller då ASCT inte är ett alternativ pga t ex stamcellsskada. Värdet av allogen stamcellstransplantation är dock inte säkert definierat vid WM (Kyriakou, et al 2010, Gertz, et al 2012).

Nya läkemedel

En ökad förståelse för patogenesen vid WM har lett till studier av medel som påverkar tumörcellerna via specifika verkningsmekanismer. Bland dessa medel har perifosin, enzastaurin, everolimus och Bruton tyrosin kinas (BTK)- och PIK3delta-inibitorer alla visat lovande preliminära resultat (Kastritis et al 2011). En ny proteosomhämmare, carfilzomib, har också använts vid WM. Dessa preparat är dock i dag inte tillgängliga utanför kliniska studier.

Bedömning av behandlingssvar

Målet med behandlingen beror bland annat på patientens ålder och komorbiditet. Hos yngre patienter är målet att uppnå ett maximalt kliniskt svar. Detta kan definieras som komplett eller partiellt (bilaga 1). Hos äldre patienter kan målsättningen vara mer inriktad på att lindra symtom och minska risken för organskada.

Det kan dröja lång tid (6-12 månader) innan patienten svarar på given behandling, varför tidpunkten för remissionsbedömning är viktig. Vid en ”flare” reaktion kan M-komponenten kvarstå länge och ibland måste då tumörsvaret värderas genom benmärgsprov. Efter rituximab innehållande behandling kan M-komponenten ibland fortsätta att sjunka flera år efter avslutad behandling.

Speciella problem vid WM

Hyperviskositet

IgM är ett stort protein, en pentamer med en molekylvikt på drygt 900kDa och 80% av proteinet förekommer intravaskulärt. Vid hög IgM M komponent blir blodet mer trögflytande, men symtomatisk hyperviskositet är ovanlig vid M-komponenter <40g/L. Vid högre värden än 30g/L ökar serumviskositeten exponentiellt. Vid misstänkt symtomatisk hyperviskositet kan serumviskositeten analyseras (metoden finns uppsatt på ett fåtal laboratorier, t ex i Uppsala). Blodviskositeten jämförs med vattenviskositet, vilken normalt ligger mellan 1,4 cp och 1,8 cp. Symtomatisk hyperviskositet är ovanlig vid serumviskositet <4 cp. En annan metod för att bedöma om hyperviskositet föreligger är ögonbottenundersökning, som kan visa dilatation av centralvenen, korsningsfenomen, retinala blödningar och ödem i makula. Med ögonbottenundersökning kan man alltså se tecken till hyperviskositet innan den blir symtomatisk.

Det är viktigt att komma ihåg att plasmavolymen ökar vid stigande M-komponent. Detta innebär att patienter med hög M-komponent och lågt hemoglobinvärde kan ha normal totalmängd hemoglobin och blodtransfusion är då relativt kontraindicerad pga ökad risk för hyperviskositet.

Symptom såsom huvudvärk, synrubbning eller dyspné kan vara direkt relaterad till försämrat blodflöde på grund av hyperviskositet. Hyperviskositeten påverkar även små vener vilket kan orsaka slemhinneblödningar t ex näsblödning. Allvarligare blödningar kan förekomma t ex i ögonbotten och även hjärnblödning. Kärlpåverkan kan initiera en koagulationskaskad ledande till trombosbildning.

Symptomatisk hyperviskositet är således mycket viktig att behandla. Plasmaferes rekommenderas i första hand för att sänka M-komponenten snabbt. Plasmabyte om 3-4 L sänker M-komponenten med 60-75%, men utan annan terapi ökar denna igen, oftast inom några dagar/veckor. Övriga behandlingar som rekommenderas vid hyperviskositet se fig 1.

Kryoglobulinemi

Hos ca 10% av WM patienter precipiterar IgM då temperaturen går under 37 °C (kryoglobulinemi), vilket kan ge Raynauds fenomen och också systemisk vaskulit med purpura och kutana sår och ibland glomerulonefrit. För att undvika underdiagnostik och för adekvat bedömning av M-komponentens storlek bör prov för proteinanalys (elfores) alltid tas i värme och transporteras varmt (termos).

Köld hemolys (CAD eller "Chronic cold agglutinin disease)

Köld hemagglutininemi kan vara en primär eller idiopatisk sjukdom, men förekommer hos ca 5% av WM patienter. Köld-agglutinet utgörs av monoklonalt IgM, som binder till röda blodkroppar (ofta till I-antigenet) i kyla, vilket leder till hemagglutination med försämrad mikrocirkulation. Antigen-antkropps komplex leder till komplementaktivering och extravaskulär hemolys. För att påvisa köld-agglutiner (DAT positivitet för anti-C3d) krävs att blodprov tas och transporteras i värme (termos).

"Rituximab flare"

Nästan hälften av patienter som får rituximab som monoterapi får "rituximab flare", dvs en paradoxal mätbar ökning av IgM, som dock inte alltid är symptomgivande (Ghobrial, et al 2004). Reaktionen kan kvarstå upp till 4 månader efter avslutad rituximab behandling, men behöver inte tyda på dålig behandlingseffekt på sikt. På grund av risken för "flare" rekommenderas inte rituximab monoterapi till patienter med symptomatisk hyperviskositet, då symtomen kan förvärras kraftigt på grund av flare. Plasmaferes kan vara ett alternativ för att få ned M-komponenten före rituximabterapi. Om rituximab ges som kombinationsterapi minskar risken för flare och behandlingseffekten blir i regel snabbare.

Hypogammaglobulinemi

Patienter med hypogammaglobulinemi fr a av IgG typ och med infektionsproblematik bör ges möjlighet till gammaglobulinsubstitution (subkutan administration).

Neuropati

Neuropati vid WM kan manifestera sig på olika sätt, men perifer sensorisk polyneuropati är vanligast. Andra typer av neuropati är påverkan på kranialnerver, mononeuritis multiplex och neuropati sekundärt till kryoglobulininducerad vaskulit. Ibland kan neuropati vara första symtomet på WM.

Perifer neuropati orsakas av en M-komponent som reagerar mot olika myelinantigen på perifera nerver. Det leder till aktivering av komplement och påföljande nervskada. Vanligaste antigenet som IgM reagerar mot är myelinassocierat glykoprotein (MAG), men andra är bl a kondroitin sulfat C, sulfatid och gangliosider. M-komponenter av typ IgM verkar ha större tendens att reagera mot myelinantigener än M komponenter av typ IgG eller IgA. Detta medför att neuropati är mycket vanligare vid IgM MGUS och WM än vid övriga MGUS och multipelt myelom.

IgM orsakad perifer polyneuropati är oftast distal, symmetrisk och sensorisk och debuten är smygande. Distal svaghet och balansproblematik kan förekomma. Symptomen är oftast milda, men kan i vissa fall progrediera snabbt.

Demyelinisering av perifera nerver kan påvisas vid elektrofysiologisk undersökning. Monoterapi med rituximab rekommenderas till patienter med milda neuropatibesvär och avsaknad av annan behandlingsindikation (Dalakas, et al 2009). I andra fall rekommenderas kombinationsbehandling, till exempel DRC (Hospital, et al 2013). Övriga alternativ finns sammanfattade i figur 1.

Infektionsprofylax

Förslaget grundar sig på infektionskapitlet från Nationella KLL-riktlinjer, men med smärre modifikationer.

Patienter med positiv serologi för hepatit B och/eller C bör bli föremål för konsultation hos infektionsspecialist innan behandling av WM påbörjas. Kroniska HBV-bärare med HbsAg-positivitet ska vid cytostatikabehandling i kombination med rituximab ges profylaktisk behandling med nukleosidanalogue t.ex lamivudin. Inför ställningstagande bör också Hbc kontrolleras. Vid aktiv hepatit bör infektionsläkare tillfrågas.

Som regel krävs ingen infektionsprofylax i samband med behandling med klorambucil eller cyklofosamid.

Vid kombination med rituximab bör en individuell riskbedömning göras inför ev profylax mot pneumocystis jirovecii och herpes simplex/zoster.

Vid behandling med purinanaloger och bendamustin i kombination med rituximab är profylax motiverad både mot pneumocystis jirovecii och herpes simplex/zoster, speciellt vid återfall/sviktsituation.

Bortezomib, speciellt i kombination med steroider, motiverar profylax mot herpes simplex/zoster reaktivering.

Vid behandling med höga doser steroider ska profylax ges mot pneumocystis jirovecii.

Som profylax mot pneumocystis jirovecii rekommenderas trimetoprim-sulfametoxazol, dosering enligt lokal terapitradition och med hänsyn till njurfunktion. Vid sulfaöverkänslighet är pentamidin-inhalation ett alternativ.

Mot reaktivering av herpes simplex/zoster ges acyklovir eller valacyclovir.

Profylaxen bör fortgå minst 3 månader efter avslutad cytostatika-/rituximab-behandling.

För utvalda patienter kan även tillägg av profylax mot svampinfektion (ex flukonazol) övervägas.

Referenser

Ansell SM, Kyle RA, Reeder CB, et al. Diagnosis and management of Waldenstrom macroglobulinemia: Mayo stratification of macroglobulinemia and risk-adapted therapy (mSMART) guidelines. *Mayo Clin Proc.* 2010;85: 824-33.

Barakat FH, Medeiros LJ, Wei EX, Konoplev S, Lin P, Jorgensen JL. Residual monotypic plasma cells in patients with Waldenstrom macroglobulinemia after therapy. *Am J Clin Pathol.* 2011;135: 365-73.

Berentsen S, Tjønnfjord GE. Diagnosis and treatment of cold agglutinin mediated autoimmune hemolytic anemia. *Blood Rev.* 2012; 26: 107-15.

Buske C, Hoster E, Dreyling M, 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;23:153-61.

Dalakas MC, Rakocevic G, Salajegheh M, et al. Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein antibody demyelinating neuropathy. *Ann Neurol.* 2009; 65:286-93.

Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtsolis MC, et al. Primary treatment of Waldenstrom macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. *J Clin Oncol.* 2007;25: 3344.

Dimopoulos MA, García-Sanz R, Gavriatopoulou M, 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;122:3276-82.

Ghobrial IM, Fonseca R, Greipp PR, et al. Initial immunoglobulin M 'flare' after rituximab therapy in patients diagnosed with Waldenstrom macroglobulinemia: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Cancer* 2004; 101: 2593-2598.

Ghobrial IM, Xie W, Padmanabhan S, et al Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in untreated patients with Waldenström Macroglobulinemia. *Am J Hematol.* 2010; 85:670-4.

Hospital MA, Viala K, Dragomir S, et al. Immunotherapy-based regimen in anti-MAG neuropathy: results in 45 patients. *Haematologica.* 2013;98 :155-7

Ioakimidis L, Patterson CJ, Hunter ZR, et al. Comparative outcomes following CP-R, CVP-R, and CHOP-R in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2009;9:62-66.

Kimby E, Treon SP, Anagnostopoulos A, et al. Update on recommendations for assessing response from the Third International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2006; 6:380-3.

Konoplev S, Medeiros LJ, Bueso-Ramos CE, Jorgensen JL, Lin P. Immunophenotypic profile of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenstrom macroglobulinemia. *Am J Clin Pathol*. 2005;124:414-20.

Kristinsson SY, Björkholm M, Goldin LR, McMaster ML, Turesson I, Landgren O Risk of lymphoproliferative disorders among first-degree relatives of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenstrom macroglobulinemia patients: a population-based study in Sweden. *Blood*. 2008;112 :3052-6.

Kristinsson SY, Eloranta S, Dickman PW, et al. Patterns of survival in lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinemia: a population-based study of 1,555 patients diagnosed in Sweden from 1980 to 2005. *Am J Hematol* 2013;88: 60-5.

Kristinsson SY, Goldin LR, Turesson I, Bjorkholm M, Landgren O. Familial Aggregation of Lymphoplasmacytic Lymphoma/Waldenstrom Macroglobulinemia with Solid Tumors and Myeloid Malignancies. *Acta Haematol*. 2012;127:173-7.

Kyle RA, Benson JT, Larson DR, Therneau TM, Dispenzieri A, Kumar S, Melton LJ , Rajkumar SV. Progression in smoldering Waldenstrom macroglobulinemia: long-term results. *Blood*. 2012; 119: 4462-66.

Kyle RA, Dispenzieri A, Kumar S, Larson D, Therneau T, Rajkumar SV. IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering Waldenstrom's macroglobulinemia (SWM). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2011;11:74-76.

Kyriakou C, Canals C, Cornelissen JJ, et al. Allogeneic stem-cell transplantation in patients with Waldenstrom macroglobulinemia: report from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*. 2010; 28:4926-34.

Kyriakou C, Canals C, Sibon D, 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; 28:2227-32.

Laszlo D, Andreola G, Rigacci L, et al. Rituximab and subcutaneous 2-chloro-2'-deoxyadenosine combination treatment for patients with Waldenstrom macroglobulinemia: clinical and biologic results of a phase II multicenter study. *J Clin Oncol*. 2010;28:2233-2238.

Leblond V, Levy V, Maloisel F, et al. Multicenter, randomized comparative trial of fludarabine and the combination of cyclophosphamide-doxorubicin-prednisone in 92 patients with Waldenstrom macroglobulinemia in first relapse or with primary refractory disease. *Blood*. 2001;98:2640-44.

Leblond V, Johnson S, Chevret S, 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: 301-307.

Leleu X, Soumerai J, Roccaro A, et al. Increased incidence of transformation and myelodysplasia/acute leukemia in patients with Waldenstrom macroglobulinemia treated with nucleoside analogs. *J Clin Oncol*. 2009;27:250-255.

Morice WG, Chen D , Kurtin PJ , Hanson CA , McPhail ED . Novel immunophenotypic features of marrow lymphoplasmacytic lymphoma and correlation with Waldenström's macroglobulinemia . *Mod Pathol* .2009; 22:807–816.

Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol*. 2011;12 :431-440.

Morel P, Duhamel A, Gobbi P, et al. International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia. *Blood*. 2009;113:4163-70.

Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, et al. Clinicopathological definition of Waldenström's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Semin Oncol*. 2003; 30: 110-115.

Owen RG, Kyle RA, Stone MJ, et al. Response assessment in Waldenström macroglobulinaemia: update from the VIth International Workshop. *Br J Haematol*. 2013;160:171-6.

Rummel MJ, von Gruenhagen U, Norbert Niederle N, et al. Bendamustine Plus Rituximab Versus CHOP Plus Rituximab in the First-Line-Treatment of Patients with Follicular, Indolent and Mantle Cell Lymphomas: Results of a Randomized Phase III Study of the Study Group Indolent Lymphomas (StiL). *Lancet Oncology* 2013; 381:1203-10.

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues: Lymphoplasmacytic lymphoma. IARC, Lyon; 2008.

Tedeschi A, Benevolo G, Varettoni M, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide and rituximab in Waldenström macroglobulinemia: an effective but myelosuppressive regimen to be offered to patients with advanced disease. *Cancer*. 2012;118 :434-443.

Treon SP, Emmanouilides C, Kimby E, et al .Waldenström's Macroglobulinemia Clinical Trials Group. Extended rituximab therapy in Waldenström's macroglobulinemia. *Ann Oncol*. 2005; 16:132-8

Treon SP, Ioakimidis L, Soumerai JD, et al. Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. *J Clin Oncol*. 2009;27: 3830-5.

Treon SP, Hanzis C, Tripsas C, et al. Bendamustine therapy in patients with relapsed or refractory Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2011;11:133-5

Treon SP, Soumerai JD, Hunter ZR, et al. Long-term follow-up of symptomatic patients with lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinemia treated with the anti-CD52 monoclonal antibody alemtuzumab. *Blood* 2011;118:276-81.

Treon SP, Hanzis C, Manning RJ, et al. Maintenance Rituximab is associated with improved clinical outcome in rituximab naive patients with Waldenström Macroglobulinaemia who respond to a rituximab-containing regimen. *Br J Haematol*. 2011;154:357-62.

Treon SP, Xu L, Yan G, et al. MYD88 L265P Somatic Mutation in Waldenstrom's Macroglobulinemia. *NEJM*. 2012; 36: 7826-33.

Översiktsartiklar

C. Buske, V. Leblond, M. Dimopoulos, E. Kimby, U. Jäger, M. Dreyling Waldenstrom's Macroglobulinemia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl 6): vi155-vi159.

Dimopoulos MA, Gertz MA, Kastritis E, Garcia-Sanz R, Kimby E, et al. Update on treatment recommendations from the Fourth International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 120-6

Gertz MA. Waldenstrom macroglobulinemia: 2011 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2011;86:411-16.

Gertz MA, Reeder CB, Kyle RA, Ansell SM. Stem cell transplant for Waldenstrom macroglobulinemia: an underutilized technique. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47:1147-53.

Issa GC, Leblebjian H, Roccaro AM, Ghobrial IM. New insights into the pathogenesis and treatment of Waldenström macroglobulinemia. *Curr Opin Hematol*, 2011; 18: 260-265.

Kastritis E, Terpos E, Dimopoulos MA. Emerging drugs for Waldenstrom's macroglobulinemia. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2011;16:45-57.

Ramchandren, SI, Lewis RA. An Update on Monoclonal Gammopathy and Neuropathy. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2012 *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2012 ;12:102-10.

Treon SP , Gertz MA , Dimopoulos M , et al. Update on treatment recommendations from the Third International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia *Blood* . 2006;107: 3442–3446.

Treon SP. How I treat Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2009;114:2375-85.

Bilaga 1

Kriterier för behandlingssvar vid Waldenströms makroglobulinemi*

Komplett svar (CR)	Ingen M-komponent vid immunfixation, normalt serum IgM Morfologiskt normal benmärg (biopsi och aspirat), regress av lymfkörtel- och organförstoringar till normalstorlek (verifierad med DT). Inga WM relaterade symtom. För att konfirmera CR måste 2 immunfixationer med 6 veckors mellanrum vara negativa för M-komponent.
”Very good” Partiellt svar (VGPR)	Som ovan, men M-komponent påvisbar, dock minskad IgM-nivån $\geq 90\%$
Partiellt svar (PR)	$\geq 50\%$ minskning av M-komponent (men $< 90\%$) och $> 50\%$ minskning av lymfkörtel- och organförstoring vid klinisk undersökning eller på DT, inga nytillkomna WM relaterade symtom.
Begränsat svar (MR)	$\geq 25\%$ men $< 50\%$ minskning av M-komponent, inga nytillkomna WM relaterade symtom.
Stabil sjukdom (SD)	$< 25\%$ minskning och $< 25\%$ ökning av M-komponent med elektrofores men utan progress av lymfkörtel- eller organförstoring, cytopenier eller WM relaterade symtom.
Progressiv sjukdom (PD)	$\geq 25\%$ ökning av M-komponent** från nadir vid 2 olika provtagningstillfällen (kräver således konfirmation) eller progress av WM relaterade symtom. **En ökning på $> 5\text{g/L}$ kräves, om inga andra tecken till progress OBS! Tänk på eventuell ”flare” efter rituximab!

LPL = lymfoplasmocytiskt lymfom, DT = datortomografi, WM = Waldenströms makroglobulinemi

* Kimby, et al 2006, Owen, et al 2013

Bilaga 2

Cytostatikascheman

DRC, kurintervall 21 dagar, 6-8 kurer

1. Dexametason 20 mg iv eller per os dag 1
 2. Rituximab 375 mg/m² iv dag 1
 3. T Cyklofosfamid 100 mg/m² x2 dag 1-5 (total dos 1,000 mg/m²)
- Hos äldre kan man börja med 3 dagar cyklofosfamid för att öka till 5 dagar, om patienten ej blir neutropen

En variant av DRC är CDR, med lägre steroid dosering och annat antal dagar för cyklofosfamid:

CDR, kurintervall 21 dagar

1. T Cyklofosfamid 100 mg/m² x 2 dag 2-6
2. T Prednison 100 mg x 1 dag 1
3. Rituximab 375 mg/m² iv dag 1

Klorambucil

Klorambucil, kurintervall 14 dagar

1. T. Klorambucil 0,4mg/kg dag 1

Klorambucil, kurintervall 28 dagar

1. T.Klorambucil 10 mg/m² dag 1-7

R-Benda, kurintervall 28 dagar

1. Rituximab 375 mg/m² iv dag 1
2. Bendamustin 90 mg/m² iv dag 1-2

Vid recidiv efter tidigare cytostatika, kan dosen bendamustin reduceras till 70 mg/m²

FCR, kurintervall 28 dagar

1. Rituximab 375 mg/m² iv dag 1
2. Fludarabin 25 mg/m² iv infusion 30 min dag 1-3, alt. 40 mg/m² po dag 1-3
3. Cyklofosfamid 250 mg/m² iv infusion 30 min dag 1-3, alt. 250 mg/m² po dag 1-3

Bortezomib

Oftast 1,6 mg/m² 1gg/v vid monoterapi. Ett alternativ är 1,3 mg/m² 1 gg/v för att minska neurotoxicitet. Subkutan administrering rekommenderas pga lägre risk för neurotoxicitet.

Om bortezomib ges i kombination med DRC ges bortezomib 1,6 mg/m² dag 1, 8 och 15 i kuren och DRC kurintervallet förlängs till 28 dagar.

Kvalitetsgradering av evidens

(efter Oxford-Centre for Evidence Based Medicine (Mars 2009)

<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>

- 1 a. Systematisk analys av randomiserade kontrollerade studier med homogenitet.
- 1 b. Minst en stor randomiserad kontrollerad studie.
- 1 c. “Allt eller intet” uppfylls, när alla patienter dog innan behandlingen blev tillgänglig, men några överlever med behandlingen, eller – några överlevde utan behandling men nu överlever alla.
- 2 a. Systematisk analys av kohortstudier med homogenitet.
- 2 b. Individuella kohortstudier inklusive randomiserade kontrollerade studier med lågt bevisvärde (låg kvalitet, vida konfidensintervall, låg inklusion av vissa subgrupper, etc.).
- 2 c. Utfallsstudier (“Outcomes research”).
- 3 a. Systematisk analys av fall-kontrollstudier med homogenitet.
- 3 b. Individuella fall-kontrollstudier.
- 4. Fallserier med fall-kontrollstudier och kohortstudier med låg kvalitet.
- 5. Expertsynpunkter utan kritiska analyser eller baserade på fysiologi etc.

Gradering av rekommendationer:

- Grad A Baseras på evidensgrad 1 a, b, och c
- Grad B Baseras på evidensgrad 2 a, b och c samt 3 a och b
- Grad C Baseras på evidensgrad 4
- Grad D Baseras på evidensgrad 5