



POEMS syndrom

(Polyneuropati, organomegali, endokrinopati, M-protein og "skin changes")

Version 1.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

20. december 2018 (DMCG)

Administrativ godkendelse

27. marts 2019 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 31. december 2021

INDEKSERING:

M-komponent, polyneuropati, POEMS

Indholdsfortegnelse

Om denne kliniske retningslinje.....	2
1. Anbefalinger (Quick guide).....	3
Screening	3
Behandling og responseevaluering	3
Rehabilitering.....	4
2. Introduktion	5
3. Grundlag	6
Screening	6
Behandling og responseevaluering	10
Rehabilitering.....	14
4. Referencer.....	16
5. Metode	18
6. Monitoreringsplan.....	19
7. Bilag	20

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, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, anbefalinger mærket D er svagest. 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: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer--skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf

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

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/da/sygdom-og-behandling/kræft/pakkeforloeb/beskrivelser>

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

1. Anbefalinger (Quick guide)

Screening

1. Der bør udredes for POEMS ved polyneuropati og mindst en af følgende: M-komponent (især lambda-letkæde), thrombocytose, ødem eller papilødem (D)
2. Der bør udredes for POEMS ved CIDP (kronisk, inflammatorisk, demyeliniserende polyneuropati) der ikke responderer på standard behandling (D)
3. Der bør udredes for POEMS ved refraktær ascites, gynækomasti eller organomegali af uafklaret årsag (D)
4. Atypiske præsentationer af POEMS kan forekomme (uden mandatoriske kriterier opfyldt). Som hovedregel anbefales tæt observation frem til de diagnostiske kriterier er opfyldte. Ved svært invaliderende symptomer (fx refraktær ascites) og atypisk præsentation, kan behandling i hht nedenstående anbefalinger overvejes (D)

Behandling og responsevaluering

5. Ved lokaliseret sygdom gives strålebehandling 40-50 Gy, kurativt intenderet (C)
6. Ved dissemineret sygdom gives systemisk cytoreduktiv behandling, herunder højdosis behandling med ASCT hos yngre, egnede patienter (C), samt til patienter med tegn på progression 3-6 mdr efter afsluttet strålebehandling (D)
7. Der tilrådes forsigtighed med regimer, som kan medføre neurotoxicitet, f.eks. bortezomib- og thalidomid-holdige regimer, men behandling hermed kan ikke opfattes som kontraindiceret (D)
8. Der anbefales månedlig måling under behandling af hæmatologiske responskriterier, fuld respons evaluering efter 3-6 mdr. Der bør ses respons indenfor 6 mdr (D)
9. Måling af plasma-VEGF bør foretages i hht international guidelines ca. hver 3-6. md (D)
10. Evaluering bør foretages hver 3-12. md (klinisk skøn) af primært involverede organer mhp sammeligning ved baseline (D)
11. PET-evaluering bør udføres, hvis udført initialt (D)

Rehabilitering

12. Overvej at tilbyde supplerende behandling af neuropatiske gener med fysio- eller ergoterapi, gangredskaber eller kørestol, samt neuropatisk smertebehandling i hht vanlige standarder (D). Ved dominans af neuropati gener anbefales konference med neurologer mhp evt neurorehabilitering (D)
13. Ved endokrinologiske problemer kan gives supplerende behandling i hht. de vanlige standarder. Obs på debut under/efter behandling (C)
14. Behandling af ødemer/ ekstravaskulære symptomer med diuretika og evt UL-vejledt centese kan ske i hht vanlig standard (D)

2. Introduktion

POEMS syndrom (**P**olyneuropati, **O**rganomegali, **E**ndokrinopati, **M**onoklonal protein, **S**kin (= hud) forandringer) er en monoklonal plasmacelle sygdom.

POEMS syndrom er en sjælden, men formentlig også overset plasmacelle dyskrasi. Idet overlevelsen generelt er god og sygdommen kan forventes effektivt behandlet med strålebehandling eller moderne myelomatose-lignende behandling er det vigtigt at være opmærksom på diagnosen og sikre tidlig behandling for at undgå svære neurologiske skader.

Incidensen i Danmark er mindre end 1/100.000.

Debuterer oftest i 50-70 års alderen. Medianoverlevelsen ligger i kohortestudier mellem 33 måneder ved monoterapi med steroid (1) og 13,8 år ved moderne behandling (2). 10 års overlevelse på 63%, med forbedring i fht historiske data (3).

Formål

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

Det konkrete formål er at understøtte relevant udredning og behandling af patienter med POEMS syndrom.

Patientgruppe

Patienter mistænkt for og diagnosticeret med POEMS syndrom, mhp at sikre relevant diagnostik og behandling.

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.

3. Grundlag

Screening

1. Der bør udredes for POEMS ved polyneuropati og mindst en af følgende: M-komponent (især lambda-letkæde), thrombocytose, ødem eller papilødem (D)
2. Der bør udredes for POEMS ved CIDP (kronisk, inflammatorisk, demyeliniserende polyneuropati) der ikke responderer på standard behandling (D)
3. Der bør udredes for POEMS ved refraktær ascites, gynækomasti eller organomegali af uafklaret årsag (D)
4. Atypiske præsentationer af POEMS kan forekomme (uden mandatoriske kriterier opfyldt). Som hovedregel anbefales tæt observation frem til de diagnostiske kriterier er opfyldte. Ved svært invaliderende symptomer (fx refraktær ascites) og atypisk præsentation, kan behandling i hht nedenstående anbefalinger overvejes (D)

Litteratur

Der foreligger en relevant retningslinje for diagnostik og behandling af POEMs syndrom fra DMSG fra 2013.

Der foreligger en opdateret vejledning på UpToDate fra maj 2018 (4)[5].

Der foreligger ingen systematisk litteratur omkring systematisk screening for POEMS. Der foreligger et enkelt mindre case-serie studie (5)[4] vedrørende screening af polyneuropati-patienter med S-VEGF for POEMS.

Anbefalinger stammer fra ekspertudsagn, ud fra en mindre case serie (6)[4].

Evidensgennemgang

Diagnostik af POEMS baseres på IMWG kriterier (7)[5] baseret på Mayo-kriterierne (2)[5].

Diagnostiske kriterier

De diagnostiske kriterier er sammensatte og inkluderer to mandatoriske kriterier, tre major- og seks minor-kriterier:

Mandatoriske major kriterier (begge kræves):

1. Polyneuropati (starter oftest symmetrisk, sensorisk og perifer; progredierer proximalt og udvikles ofte til primær motorisk demyeliniserende polyneuropati)
2. Monoklonal plasmacelle sygdom (næsten altid lambda). S- eller urin-M-komponent (ofte i lav koncentration) eller monoklonal plasmacelleinfiltration i knoglemarven (ofte <10%).

Major kriterier (plus mindst én af følgende kræves):

1. Osteosklerotiske knogleforandringer (oftest forandringer i pelvis, columna, costa eller proximalt i ekstremiteterne).
2. Castleman's sygdom (karakteristisk morfologisk fund i forstørret lymfeknude)
3. Forhøjet Vascular Endothelial Growth Factor (plasma VEGF > 1000 ng/L (se nedenfor), dog ofte en faktor 3-4 gange forhøjet).

Minor kriterier (plus mindst én af følgende kræves):

1. Organomegali (milt, lever, lymfeknuder)
2. Ødemer, pleuraeffusion eller ascites
3. Endokrinologiske abnormiteter: binyrebarken, thyroidea, gynækologisk, parathyroidea, pancreas, hypofysen (diabetes og hypothyroidose er ikke tilstrækkelig som eneste manifestation)
4. Hudforandringer (fx hyperpigmentering, hypertrichosis, acrocyanosis, plethora, hæmangiomer, teleangiektasier, clubbing af fingre, sclerodermi)
5. Papilødem
6. Trombocytose/polycytæmi

Herudover ses ofte følgende symptomer:

1. Øget proteinindhold i cerebrospinalvæsken
2. Vægttab
3. Træthed
4. Nyreinsufficiens
5. Pulmonal hypertension
6. Arterielle/venøse tromber (oftest cerebral infarkt, myokardie infarkt eller Budd-Chiari syndrom).

Udredning

Ved mistanke om POEMS bør patienten udredes med:

Anamnestisk: Fokus på B-symptomer og evt endokrine forstyrrelser herunder menstruationsforstyrrelser og sexuel dysfunktion.

Objektivt: Lymfadenopati, gynækomasti, pleuraeksudat, organomegali, neurologisk undersøgelse inkl arefleksi, gangforstyrrelser (herunder positiv Romberg), hudforandringer

Basale parakliniske undersøgelser, herunder blod- og urinundersøgelser:

M-komponent i serum og urin, serum frie lette kappa/lambda kæder (FLC). International standard er døgnopsamling til analyse for M-komponent i urin; alternativt anbefales undersøgelse af morgen spoturin. **Der er ofte tale om M-komponent i lav koncentration, hvorfor det er afgørende at der gennemføres immunfiksation.**

Hæmoglobin, ery-MCV, reticulocytal, leukocytal, leukocyttype, thrombocytal, calcium ion, urat, carbamid, kreatinin, natrium, kalium, IgA, IgG, IgM, U-protein. Der anbefales udregnet estimeret kreatinin clearance (eGFR) og døgnurin creatinin clearance bestemmelse eller crom-EDTA-clearance bestemmelse anbefales ved forhøjet serum kreatinin.

Albumin, beta-2-mikroglobulin, LDH.

ALAT, basisk phosphatase, bilirubin, faktor II VII X, APTT, CRP, ferritin, cobalamin, folat, haptoglobin, DAT test.

Endokrinologisk screening (ved diagnose, samt nyopståede symptomer):

Thyroidea: TSH

Parathyroidea: PTH og vitamin D

Kønshormoner: LH, FSH og østradiol/androgenstatus

Pancreas: HbA1C

Binyre: (dU-Kortisol.), s-cortisol, ACTH og synacten-test

Hypofyse: Prolaktin og evt IGF-1

Bestemmelse af Vascular Endothelial Growth factor (VEGF) kan være afgørende for at stille diagnosen, idet det er et major kriterium:

Human-VEGF analyse i plasma ved POEMS syndrom

Måling af VEGF udføres i Danmark ved Medicinsk Forskningslaboratorium, Diabetes og Hormon sygdomme, Aarhus Universitetshospital.

Kontakt

Bioanalytiker Eva Schriver, E-mail: evaschri@rm.dk tlf. 40 49 70 08

Lektor Nils E. Magnusson, E-mail: nm@clin.au.dk tlf. 26 80 30 22

Materiale

Prøven tages i et 3 mL EDTA-glas. Prøven kølecentrifugeres (1400 x g) i 10 min ved, 4 °C.

Mindst 1 mL plasma afpipetteres og fryses v. -20 til -80 °C.

Prøveglasset påføres: Patient-navn, cpr, dato og prøvenummer

Forsendelse

Prøven sendes på tøris til:

**Medicinsk Forsknings Laboratorium, Aarhus Universitetshospital, Palle Juul-Jensens Boulevard 165.
Indgang J 101, 8200 Aarhus N, Danmark.**

Følgebrev

I følgebrevet bedes oplyst prøvenummer, prøvedato samt rekvirent som afdeling / navn og afdelings adresse.

Patient oplysninger med navn og personnummer, samt betalingsoplysninger anføres.

Inden for Region Midt oplyses afdelingsnummer eller kontonummer hvor udgiften skal dækkes fra. Uden for Region Midt oplyses EAN og CVR nummer.

Forventet svartid indenfor 2 uger

Pris: 1000 DKK / dobbelt bestemmelse.

Analyse svar

VEGF plasma værdier angives som middel +/- 2SD.

Værdier > 1000 ng/L betragtes som forhøjede.

Forventet normal niveau: 500 +/- 250 ng/L.

Supplerende us:

EKG og Ekkokardiografi (mhp højresidig funktion og pulmonal hypertension)

Evt LFU ved dyspnø

Øjenlægeundersøgelse mhp papilødem (minor kriterie)

Perifer nerveledningshastigheds undersøgelse (ENG)

Evt Dermatologisk vurdering

Evt Lumbalpunktur med flowcytometri for differentialdiagnostik

Billeddiagnostik:

CT af hals, thorax, abdomen og bækken med kontrast (mhp organomegali, lymfadenopati, effusioner), samt knoglevindue fra kranie til knæ mhp knogleforandringer.

(Konventionel skelet rtg har en falsk negativ rate på 36% i et retrospektivt studie (8))

Den diagnostiske mistanke om POEMS bør specifikt fremhæves overfor radiologen, idet osteosclerotiske forandringer ellers kan overses.

FDG PET/CT kan overvejes, men osteosclerotiske knogleforandring er ofte 18F-FDG-PET-negative (9, 10).

18F-NaF-PET/CT er kasuistisk rapporteret mere sensitivt for osteosclerotiske læsioner (11).

Knoglemarvsundersøgelse, og evt. andre histologiske undersøgelser:

Udstrygninger af marv og perifert blod, marvaspirat, knoglemarvsbiopsi, og evt. imprints af biopsi forsendes til morfologisk undersøgelse, herunder immunhistokemi for klonalitet (intra-cytoplasmatisk let-kæde restriktion). Flowcytometrisk undersøgelse af knoglemarv er ikke obligat for at stille diagnosen, men tillader mere specifik karakteristisk af den maligne celled immunfænotype.

Evt. UL/CT-vejledt biopsi fra knogleforandring kun ved tvivl om anden årsag til osteosklerosen?

Patientværdier og –præferencer

Der foreligger ingen evidens på området. Da ubehandlet POEMS potentielt er dødeligt eller invaliderende pga polyneuropati med gode behandlingsmuligheder, er den klinisk erfaring at relevant diagnostik og deraf i værksætning af relevant behandling foretrækkes af patienterne.

Rationale

POEMS syndrom er en sjælden, men formentlig også overset plasmacelle dyskrasi. Idet overlevelsen generelt er god og sygdommen kan forventes effektivt behandlet med strålebehandling eller moderne "myelomatoosebehandling" er det vigtig at være opmærksom på diagnosen og sikre tidlig behandling for at undgå svære, irreversible neurologiske skader.

Bemærkninger og overvejelser

Ingen særlige bemærkninger eller overvejelser

Behandling og responsevaluering

5. Ved lokaliseret sygdom gives strålebehandling 40-50 Gy, kurativt intenderet (C)
6. Ved dissemineret sygdom gives systemisk cytoreduktiv behandling, herunder højdosis behandling med ASCT hos yngre, egnede patienter (C), samt til patienter med tegn på progression 3-6 mdr efter afsluttet strålebehandling (D)
7. Der tilrådes forsigtighed med regimer, som kan medføre neurotoxicitet, f.eks. bortezomib- og thalidomid-holdige regimer, men behandling hermed kan ikke opfattes som kontraindiceret (D)
8. Der anbefales månedlig måling under behandling af hæmatologiske responskriterier, fuld respons evaluering efter 3-6 mdr. Der bør ses respons indenfor 6 mdr (D)
9. Måling af plasma-VEGF bør foretages i hht international guidelines ca. hver 3-6. md (D)
10. Evaluering bør foretages hver 3-12. md (klinisk skøn) af primært involverede organer mhp sammeligning ved baseline (D)
11. PET-evaluering bør udføres, hvis udført initialt (D)

Litteratur

Der er ingen international, evidensbaseret standard for behandling. Der foreligger ingen randomiserede studier.

Der foreligger en relevant retningslinje for diagnostik og behandling af POEMS syndrom fra DMSG fra 2013. Der foreligger en opdateret vejledning på UpToDate (4)[5]. Der er et systematisk Cochrane review fra 2012 (12)[3a]. Der er et systematisk review angående Lenalidomid behandling og POEMS syndrom fra 2014 (13)[3a].

I opdateret primærsøgning der dækker 2012 – nu er der fundet 2 relevante kliniske prospektive forsøg (14, 15) [2b,4] fra PubMed-Medline.

Supplerende primærsøgning på specifikke behandlingsmodaliteter og gennemgang af referencelister har bidraget med yderligere referencer i form af mindre kohortestudier og case-serier, både prospektive og retrospektive.

Evidensgennemgang

Strålebehandling

Strålebehandling af lokaliseret sygdom baseres på et retrospektivt studie med 99 patienter, hvoraf 64 patienter med solitært plasmacytom modtog strålebehandling, versus patienter med dissemineret sygdom der modtog systemisk behandling. 2års OS var 90% i strålebehandlingsgruppen vs 78% hos den systemisk behandlede gruppe (2)[4].

Strålebehandling (35-54 Gy) som initial, kurativt intenderet behandling anbefales ved 2 (-3) lokaliserede knoglefoci ud fra CT og uden systemisk involvering bedømt ved knoglemarvsbiopsi (16)[4], baseret på en retrospektiv kohorte af 38 patienter (sv. til 26% af POEMS patienterne i kohorten) som beskrevet i (17)[4]. Overvej PET-CT før beslutning om lokal strålebehandling mhp respons (se responseevaluering).

Der kan ses bedring af systemiske symptomer inkl neuropati indenfor 6mndr til 3 år efter lokaliseret strålebehandling. 4 års PFS er 52%, med 4 års OS på 97%. Systemisk salvage terapi kan initieres efter failure af strålebehandling (17)[4].

En mindre retrospektiv kohorte på 6 patienter med mere avanceret stadie/ mere comorbiditet rapporterer om lignende responsrater, men lavere OS og PFS (18)[4].

Systemisk behandling

Lenalidomid

Poolet analyse af 11 rapporterede kohorter, samt 4 af forfatterens egne patienter, i alt 51 patienter behandlet med lenalidomid (både førstelinje og relaps) indtil progression eller intolerable bivirkninger viser hæmatologisk reponsrate på 95% og neurologisk reponsrate på 92%, med 2yPFS på 42%, 2y OS på 100% (13)[4].

R/R POEMS behandlet med lavdosis lenalidomid hos 12 patienter har vist neurologisk repons hos 67% og hæmatologisk respons hos 77% i kontinuert behandling, med estimeret 2y OS og PFS på 92% (19)[4].

Lenalidomid behandling) indtil progression eller intolerable bivirkninger er beskrevet i et 18 patienter prospektivt open-label studie (13 relaps, 5 nydiagnosticerede), med en ORR på 72%, heraf 56% med neurologisk repons. Efter 3y-OS 100% og 3y-PFS på 59% (15)[4].

Sammenlignelige resultater findes i et fase 2 studie ved førstelinje behandling af både 41 yngre og ældre patienter med POEMS med 12 måneders lavdosis lenalidomid-dexamethason med neurologisk respons rate på 95% og hæmatologisk responsrate på 46%, 3y OS på 90% og PFS på 75% (Li AJH, 2018). Lignende resultater ses i mindre kohorte på 8 første linje behandlede patienter (20)[4]. Generelt rapporteres lenalidomid veltolereret uden neuropati forværring (13)[4].

Lenalidomid anbefales således både som 1. linje hos ældre/unfite patienter, som induktion til ASCT (husk høst) hos yngre, og muligt som vedligeholdelse behandling efter ASCT (21) [4]. Der foreligger flest studier med behandling) indtil progression eller intolerable bivirkninger, men der er også set effekt ved 12 måneders behandling.

Ved alle IMiDs gives tromboseprofylakse iht gældende retningslinjer ved myelomatose (bilag 2) og de er omfattet af et risikominimeringsprogram mhp at forebygge teratogenicitet.

HDT og ASCT

Højosis behandling og ASCT anbefales af yngre, egnede patienter pba af case-serier (16, 21) [4]. Den kan gennemføres HDT i form af Mel140-200 i hht gængse retningslinjer for myelomatose.

Stamcellemobilisering med G-CSF monoterapi vs cyklofosamid og G-CSF (og tillæg af plerixafor i hht gængse retningslinjer) er omdiskuteret (21)[4]. Induktionsbehandling kan formentlig undlades, men kan bruges som symptomkontrollerende behandling frem til transplantation.

Ved gennemgang af 7 kohorter (21)[4] inkluderende 5-127 patienter, induktionsbehandlet med HD Melfalan, maximal alder 69 år, rapporteres i den største kohorte om TRM på 3% (22)[4]. Engraftment syndrom (feber, udslæt, lungeinfiltrater, diarre) ses hos 22-37% (21), kan behandles med steroid 1-2mg/kg (optil 500mg) udtrappes over 10 dage (23)[5]. Klinisk respons efter autolog transplantation ses hos 69-100% af patienterne, neurologisk respons hos alle.

I de tre kohorter på >20 patienter: 23 patienter (24), 59 patienter (25) og 127 patienter (22) ses 3 og 5y OS på hhv 94-96% og 65-94%. 5 års PFS på 60-74% (alle[4])

Supplerende data fra Mayo kohorten med 83 transplanterede patienter rapporteres om 10y OS på 90%, og bedre OS ved ASCT end strålebehandling (3) [4].

Andre behandlinger

Steroid og melfalan-prednisolon

En historisk kohorte overvejende behandlet med corticosteroid monoterapi havde en lav mean OS på 33md [4]. Dette genfindes i et retrospektivt studie hvor corticosteroid monoterapi sammenlignes med melfalan-prednisolon (2y OS 33% vs 100%) (26)[4].

Melfalan dexamethason er undersøgt i et prospektivt, ikke randomiseret studie på 31 patienter, der ikke var kandidater til ASCT (inkl af finansielle årsager). Der var 100% neurologisk respons og 100% OS ved en median FU på 21 mdr. (27)[4]. Behandlingen er stamcelletoxiske og skal ikke initieres hvis der planlægges HDT med ASCT [5].

Thalidomid

En kohorte med 9 patienter behandlet med thalidomid og dexamethason gav klinisk bedring eller symptom stabilisering hos alle 9. 2 års OS på 100% og 1 års remission på 56%. Der blev ikke rapporteret om thalidomid induceret neuropati (28)[4].

Et fase 2/3 randomiseret, dobbelt blindet, multicenter studie inkluderende 25 patienter sammenlignede Dexamethason-monoterapi vs ThalidomidDex, efterfulgt af Thalidomid behandling til alle. ThalidomidDex gav bedret QoL, motorisk funktion og S-VEGF niveauer vs Dexa monoterapi, men med bivirkninger i form af sinusbradykardi, og forværring i sensorisk polyneuropati hos 23% efter længere tids behandling (14) [4](styrke C). Ved alle IMiDs gives tromboseprofylakse iht gældende retningslinjer ved myelomatose (bilag 2) og de er omfattet af et risikominimeringsprogram mhp at forebygge teratogenicitet.

Bortezomib

Rapporteret effekt på overvejende kasuistisk basis. En enkelt case serie med 20 patienter, behandlet med bortezomib (1mg/m² x2/uge iv) i kombination med cyklofosamid, rapporterer 76% hæmatologisk ORR, 95% neurologisk ORR uden neurologisk forværring hos nogle patienter (29)[4]. Pga bivirkningsprofil med neuropati, bør brugen vurderes individuelt (23)[4]. Bortezomib bør bruges s.c. og x1/uge for at reducere neuropati risikoen (4)[5].

Carfilzomib, Daratumumab, Pomalidomide, og anden nyere behandling

Der er rapporteret kasuistisk effekt i R/R POEMS syndrom hos 1 pt med hhv Daratumumab (30)[4] og Carfilzomib (31)[4]. Pomalidomide er ikke beskrevet.

Anti-VEGF

Anbefales ikke uden for kliniske studier. Mindre studier, med blandet outcome, herunder terapirelateret død (23) [4].

Responseevaluering

Responseevaluering er multifacetteret og monitoreres ved både blodprøver og evaluering af involverede organ(er). Der foreligger ikke nogen fastlagt retningslinje, men generelt anbefales både hæmatologisk respons, VEGF respons, evt PET-respons (hvis gjort baseline) og organ respons evalueret (4, 23)[5]:

Hæmatologisk respons ud fra modificerede myelomatose kriterier (obs lav M-komponent):

- Complete response (CR_H) – Negativ knoglemarv og negativ immunofixation af serum og serum og urin. Hvis baseline KM var negativ er der ikke behov for ny KM.
- Very good partial response (VGPR_H) – 90 procent reduktion i M-protein eller immunofixation positiv, kun evaluerbar hvis M-protein var mindst 5 g/L ved baseline.
- Partial response (PR_H) – 50 procent reduktion i M-protein eller immunofixation positiv hvis baseline M-protein var mindst 10 g/L.
- No response – opfylder ikke kriterier for PR_H.

Der anbefales månedlig måling under behandling, fuld respons evaluering efter 3-6 mdr. Der bør ses respons indenfor 6 mdr.

VEGF respons

Måling af plasma-VEGF anbefales i hht international guidelines ca hver 3-6. md. Der kan være diskrepans mellem klinisk respons og VEGF målinger og respons kan ikke udelukkende evalueres på plasma-VEGF (Dispenzieri 2017)[5]. OBS samme målemetode (plasma/ serum for evaluering).

- Complete response (CR_V) – Normalisering af VEGF
- Partial response (PR_V) – Fald \geq 50 procent fra baseline, hvis initialt forhøjet
- No response (NR_V) – Ikke CR_V eller PR_V.

Organ respons

Evaluering hver 3-12. md (klinisk skøn) af primært involverede organer mhp sammeligning ved baseline, fx neuropati / EKKO/ LFU/effusion. CTCAE gradering kan evt anvendes mhp forbedring/ forværring. Ved progressionsmistanke reevaluering som ved baseline.

Mhp neuropati kan Overall Neuropathy Limitation Scale (ONLS) score anvendes. Neuropati stabiliserer sig typisk efter 3 mdr, og kan forventes at bedres efter 6 måneder, med maksimalt respons efter 2 til 3 år (32)[5].

18-FDG-PET-respons

- Complete radiologic response (CR_R) – Initialt FDG positive læsion(er) på baseline PET scan forsvundet.
- Partial radiologic response (PR_R) – Initial SUV_{max} reduceret 50 procent
- No radiologic response – Ikke CR_R or PR_R.

Patientværdier og – præferencer

Da de fleste patienter er syge ved præsentation og har symptomer (neuropati som major kriterie), med forventet respons også på neuropatien ved behandling er klinisk erfaring at de fleste foretrækker ovenstående behandling. Der foreligger ikke evidens på området.

Rationale

Der er i anbefalingerne lagt vægt på at anbefale de behandlinger der foreligger bedst evidens for, skønt styrken er lav. Samtidig er valgt behandlinger der er velkendte for hæmatologiske læger i hele landet som led i myelomatosebehandlingen, hvorfor håndtering af behandling og bivirkninger er velkendte for klinikerne.

Bemærkninger og overvejelser

De samme regimer, som er effektive ved myelomatose, forventes også at være effektive ved POEMS, grundet fælles ætiologi i malign plasmacelle sygdom. Der tilrådes forsigtighed med regimer, som kan medføre neurotoxicitet, f.eks. bortezomib- og thalidomid-holdige regimer, men behandling hermed kan ikke opfattes som kontraindiceret. Der er rapporteret om neuropatiforværring ved langtidsbrug af thalidomid ved POEMS (14), men ikke ved bortezomib.

Rehabilitering

- 12. Overvej at tilbyde supplerende behandling af neuropatiske gener med fysio- eller ergoterapi, gangredskaber eller kørestol, samt neuropatisk smertebehandling i hht vanlige standarder (D). Ved dominans af neuropati gener anbefales konference med neurologer mhp evt neurorehabilitering (D)**
- 13. Ved endokrinologiske problemer kan gives supplerende behandling i hht. de vanlige standarder. Obs på debut under/efter behandling (C)**
- 14. Behandling af ødemer/ ekstravaskulære symptomer med diuretika og evt UL-vejledt centese kan ske i hht vanlig standard (D)**

Litteratur

Der foreligger sparsom evidens på området. Anbefalinger stammer fra ekspertanbefaling (4, 23) [5], samt enkelte case-serier (33, 34)[4,4]

Evidensgennemgang

Anbefaling 12, 13, 14 er baseret på ekspertanbefaling (4, 23) [5] der beskriver håndtering af komplicerende symptomer til POEMS. Desuden enkelt caseserier om specifikke aspekter: Efter succesfuld ASCT ses bedring i neurologiske symptomer hos alle (100%), baseret på en case-serie på 60 patienter. Heraf 45% med behov for kørestol før ASCT, og ingen med behov efter ASCT (34)[4]. Der findes et enkelt review angående prævalens af smertefuld neuropati hos POEMS patienter (optil 76%), men ingen data på behandling af denne gruppe patienter specifikt (35) [4].

En case-serie på 59 patienter beskriver forløbet af endokrinopatier ved diagnose og under behandling for POEMS. Da endokrinopatier er hyppigere under follow-up 92% end ved diagnose (63%), men nogle patienter remitterer under behandling anbefales kontinuert endokrinologisk opfølgning. Risikoen for polycytæmi ved testoteronsubstitution synes øget (33) [4].

Patientværdier og – præferencer

Baseret på klinisk erfaring generne fra symptomer foretrækker de fleste patienter ovennævnte strategier for behandling af komplicerende symptomer, mhp at genvinde flest mulig funktioner.

Rationale

Der foreligger sparsom evidens for rehabilitering. Da symptombilledet strækker sig over flere specialer (herunder hæmatologi, neurologi, oftalmologi, dermatologi, endokrinologi), anbefales tæt koordinering med behandlende hæmatolog som nøgleperson, da den hæmatologiske behandling påvirker forløbet af de øvrige symptomer.

Bemærkninger og overvejelser

Da POEMS præsenterer sig med polyneuropati som major kriterie er det vigtigt med et tæt samarbejde og hurtig henvisning mellem neurologisk afdeling og hæmatologisk afdeling for at sikre relevant diagnostik og behandling, samt senere hen relevant rehabilitering ved fortsatte neurologiske symptomer. Behandling og vurdering af POEMS patienter bør ske i samarbejde med endokrinologer

4. Referencer

1. Nakanishi T, Sobue I, Toyokura Y, Nishitani H, Kuroiwa Y, Satoyoshi E, et al. The Crow-Fukase syndrome: a study of 102 cases in Japan. *Neurology*. 1984;34(6):712-20.
2. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, Rajkumar SV, Therneau TM, Larson DR, et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood*. 2003;101(7):2496-506.
3. Kourelis TV, Buadi FK, Kumar SK, Gertz MA, Lacy MQ, Dingli D, et al. Long-term outcome of patients with POEMS syndrome: An update of the Mayo Clinic experience. *American journal of hematology*. 2016;91(6):585-9.
4. POEMS syndrome [Internet]. Wolter Kluwer. 2018 [cited 04 OCT 2018]. Available from: https://www-uptodate-com.proxy1-bib.sdu.dk/contents/poems-syndrome?search=poems&source=search_result&selectedTitle=1~22&usage_type=default&display_rank=1.
5. Pihan M, Keddie S, D'Sa S, Church AJ, Yong KL, Reilly MM, et al. Raised VEGF: High sensitivity and specificity in the diagnosis of POEMS syndrome. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*. 2018;5(5):e486.
6. Li Y, Valent J, Soltanzadeh P, Thakore N, Katirji B. Diagnostic challenges in POEMS syndrome presenting with polyneuropathy: A case series. *Journal of the neurological sciences*. 2017;378:170-4.
7. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology*. 2014;15(12):e538-48.
8. Glazebrook K, Guerra Bonilla FL, Johnson A, Leng S, Dispenzieri A. Computed tomography assessment of bone lesions in patients with POEMS syndrome. *European radiology*. 2015;25(2):497-504.
9. Pan Q, Li J, Li F, Zhou D, Zhu Z. Characterizing POEMS Syndrome with 18F-FDG PET/CT. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2015;56(9):1334-7.
10. Shi XF, Hu SD, Li JM, Luo XF, Long ZB, Zhu Y, et al. Multimodal imaging and clinical characteristics of bone lesions in POEMS syndrome. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015;8(5):7467-76.
11. Marafi FAR, Rasheed R, Usmani S, Alkandari F, Iqbal A. Significance of 18F-sodium Fluoride Positron Emission Tomography in Characterization of POEMS Osteosclerotic Lesions Better Than 18F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography. *Indian journal of nuclear medicine : IJNM : the official journal of the Society of Nuclear Medicine, India*. 2018;33(1):76-8.
12. Kuwabara S, Dispenzieri A, Arimura K, Misawa S, Nakaseko C. Treatment for POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes) syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012(6):Cd006828.
13. Zagouri F, Kastritis E, Gavriatopoulou M, Sergentanis TN, Psaltopoulou T, Terpos E, et al. Lenalidomide in patients with POEMS syndrome: a systematic review and pooled analysis. *Leukemia & lymphoma*. 2014;55(9):2018-23.
14. Misawa S, Sato Y, Katayama K, Nagashima K, Aoyagi R, Sekiguchi Y, et al. Safety and efficacy of thalidomide in patients with POEMS syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*. 2016;15(11):1129-37.
15. Nozza A, Terenghi F, Gallia F, Adami F, Briani C, Merlini G, et al. Lenalidomide and dexamethasone in patients with POEMS syndrome: results of a prospective, open-label trial. *British journal of haematology*. 2017;179(5):748-55.
16. Dispenzieri A. POEMS syndrome: update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American journal of hematology*. 2015;90(10):951-62.
17. Humeniuk MS, Gertz MA, Lacy MQ, Kyle RA, Witzig TE, Kumar SK, et al. Outcomes of patients with POEMS syndrome treated initially with radiation. *Blood*. 2013;122(1):68-73.

18. Suh YG, Kim YS, Suh CO, Kim YR, Cheong JW, Kim JS, et al. The role of radiotherapy in the management of POEMS syndrome. *Radiation oncology (London, England)*. 2014;9:265.
19. Cai QQ, Wang C, Cao XX, Cai H, Zhou DB, Li J. Efficacy and safety of low-dose lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory POEMS syndrome. *European journal of haematology*. 2015;95(4):325-30.
20. Lestang E, Caristan A, Neel A, Graveleau J, Duhamel E, Masseur A, et al. Lenalidomide as frontline therapy in polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal protein and skin changes syndrome: a retrospective case series of eight patients. *Leukemia & lymphoma*. 2015;56(6):1895-6.
21. Autore F, Innocenti I, Luigetti M, Piccirillo N, Sora F, Chiusolo P, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation and the role of lenalidomide in patients affected by poems syndrome. *Hematological oncology*. 2018;36(2):392-8.
22. Cook G, Iacobelli S, van Biezen A, Ziagkos D, LeBlond V, Abraham J, et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation in patients with POEMS syndrome: a retrospective study of the Plasma Cell Disorder sub-committee of the Chronic Malignancy Working Party of the European Society for Blood & Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2017;102(1):160-7.
23. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2017 Update on diagnosis, risk stratification, and management. *American journal of hematology*. 2017;92(8):814-29.
24. Nakaseko C. Autologous stem cell transplantation for POEMS syndrome. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2014;14(1):21-3.
25. D'Souza A, Lacy M, Gertz M, Kumar S, Buadi F, Hayman S, et al. Long-term outcomes after autologous stem cell transplantation for patients with POEMS syndrome (osteosclerotic myeloma): a single-center experience. *Blood*. 2012;120(1):56-62.
26. Kuwabara S, Hattori T, Shimoe Y, Kamitsukasa I. Long term melphalan-prednisolone chemotherapy for POEMS syndrome. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1997;63(3):385-7.
27. Li J, Zhang W, Jiao L, Duan MH, Guan HZ, Zhu WG, et al. Combination of melphalan and dexamethasone for patients with newly diagnosed POEMS syndrome. *Blood*. 2011;117(24):6445-9.
28. Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, Sawai S, Hattori T, Nishimura M, et al. Thalidomide reduces serum VEGF levels and improves peripheral neuropathy in POEMS syndrome. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2008;79(11):1255-7.
29. He H, Fu W, Du J, Jiang H, Hou J. Successful treatment of newly diagnosed POEMS syndrome with reduced-dose bortezomib based regimen. *British journal of haematology*. 2018;181(1):126-8.
30. Khan M, Stone K, van Rhee F. Daratumumab for POEMS Syndrome. *Mayo Clinic proceedings*. 2018;93(4):542-4.
31. Mitsutake A, Matsumoto H, Hatano K, Irie K, Tsukada N, Hashida H. Lenalidomide-Induced Ischemic Cerebrovascular Disease in Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal Gammopathy, and Skin Changes Syndrome. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 2018;27(6):e102-e3.
32. Dispenzieri A, Kourelis T, Buadi F. POEMS Syndrome: Diagnosis and Investigative Work-up. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2018;32(1):119-39.
33. Caimari F, Keddie S, Lunn MP, D'Sa S, Baldeweg SE. Prevalence and course of endocrinopathy in POEMS syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2018.
34. Karam C, Klein CJ, Dispenzieri A, Dyck PJ, Mandrekar J, D'Souza A, et al. Polyneuropathy improvement following autologous stem cell transplantation for POEMS syndrome. *Neurology*. 2015;84(19):1981-7.
35. Thakur S, Dworkin RH, Freeman R, Gorson KC, Herrmann DN. Pain in acquired inflammatory demyelinating polyneuropathies. *Pain*. 2016;157(9):1887-94.

5. Metode

Denne retningslinje er udarbejdet af et underudvalg fra DMSG

Litteratursøgning

Der er foretaget tre-trins-søgning med søgning efter eksisterende retningslinjer i GIN, NICE og SIGN. Ingen fundet. Der er fundet en relevant dansksproget retningslinje fra DMSG fra 2013. Der er fundet opdateret anbefalinger på UpToDate (accessed 04.10.2018)

Der er søgt efter systematiske reviews og metaanalyser via Cochrane (2 stk fra hhv 2008 og 2012), Pubmed via Medline, Embase og Cinahl.

Der er supplerende søgt efter primær litteratur via Pubmed via medline fra 2008 af kliniske studier, samt gennemgået referencelister fra primær litteratur.

Litteraturgennemgang

Litteraturen er gennemgået af første forfatteren og retningslinjen af undergruppen af DMSG. Der er vægtet systematiske reviews højt, men da populationen er lille er en stor del bygget på case-series og ekspertudsagn. Der er valgt at opsummere resultater fra større case-serier, for at klarlægge evidensen bag ekspertudsagn bedst muligt.

Formulering af anbefalinger

Anbefalinger er efter et rundsendt udkast fra førsteforfatteren vurderet i retningslinjegruppen i DMSG. Der foreligger ingen randomiserede, kontrollerede forsøg til at underbygge anbefalingerne, hvorfor anbefalingerne primært er baseret på international ekspertkonsensus afpasset nationale forhold ved drøftelse i DMSG.

Interessentinvolvering

Der har ikke været kontakt til andre DMCG'ere. Der deltager patienter i DMSGs halvårige møder hvor arbejdsgangen blev tilrettelagt.

Høring og godkendelse

Retningslinjen er kommenteret og reviewet af DMSGs retningslinjegruppe.

Retningslinjen er godkendt af DMSGs retningslinjegruppe

Behov for yderligere forskning

Som nævnt foreligger der ingen randomiserede studier, men udelukkende mindre case serier at basere anbefalinger på. Der er et vedvarende behov for rapportering fra de større kohorter for at klarlægge anbefalinger. Pga sygdommen sjældenhed kan det ikke forventes at der bliver publicerede større randomiserede studier.

Forfattere

Ida Bruun Kristensen, læge, Hæmatologisk Afdeling, Odense Universitets Hospital (første forfatter) i samarbejde med i samarbejde med DMSG retningslinjegruppe bestående af:

Henrik Gregersen, overlæge, Aalborg Universitetshospital
Robert Schou Pedersen, overlæge, Holstebro Sygehus
Anja Klostergaard, afdelingslæge, Aarhus Universitetshospital
Niels Frost Andersen, overlæge, Aarhus Universitetshospital
Trine Silkjær, afdelingslæge, Aarhus Universitetshospital
Torben Plesner, overlæge, professor, Sygehus Lillebælt, Vejle
Per Trøllund Pedersen, overlæge, Sydvestjysk Sygehus, Esbjerg
Thomas Lund, overlæge, Odense Universitetshospital
Charlotte Toftmann Hansen, afdelingslæge, Odense Universitetshospital
Lene Kongsgaard Nielsen, afdelingslæge, Odense Universitetshospital
Niels Emil Hermansen, afdelingslæge, Sjælland Universitetshospital, Roskilde
Bo Amdi, overlæge, Sjælland Universitetshospital, Roskilde
Carsten Helleberg, overlæge, Herlev Hospital
Morten Salomo, overlæge, Rigshospitalet
Annette Juul Vangsted, overlæge, Rigshospitalet
Niels Abildgaard, professor, overlæge, Hæmatologisk afdeling, Odense Universitetshospital (formand)

Interessekonflikter: Se venligst lægemiddelstyrelsen hjemmeside

6. Monitoreringsplan

Standarder og indikatorer

POEMS, herunder resultatet af de udførte diagnostiske undersøgelser, registreres som selvstændig diagnose under den nationale myelomatose kvalitetsdatabase, Da-My-Da.

Plan for audit og feedback

Antallet er diagnosticerede tilfælde rapporteres årligt som led i årsrapporterne fra DMSG. POEMS er en sjælden og ofte overset diagnose. Hvis der over tid viser sig forskel i den regionale forekomst af antallet af diagnosticerede POEMS patienter, vil det danne grundlag for nærmere undersøgelser.

7. Bilag

Bilag 1 – Søgestrategi

Søgning efter guidelines

Databaser (Guidelines)	Dato for søgning	Ansvarlig for søgningen
G-I-N International http://www.g-in.net/library/international-guidelines-library	24/09/2018	IBK (0 hits)
NICE (UK) https://www.nice.org.uk/guidance/published?type=apg,csg,cg,mpg,ph,sg,sc	24/09/2018	IBK (0 hits)
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) http://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html	24/09/2018	IBK (0 hits)

Søgning efter systematiske reviews (POEMS syndrome)

Databaser (systematiske reviews)	Dato for søgning	Ansvarlig for søgningen
Medline	24/09/2018	IBK (8 hits)
EMBASE	24/09/2018	IBK (13 hits)
CINAHL	24/09/2018	IBK (1 hit)
Cochrane	24/09/2018	IBK (1 hit)

Søgning efter primærlitteratur (fx randomiserede kontrollerede forsøg) (POEMS syndrome)

Databaser (primær litteratur)	Dato for søgning (dd/mm/åååå)	Ansvarlig for søgningen (navn(e))
Medline	(24/09/2018)	IBK

Søgestrategier (kopieret ind) 11.10.2018

Systematisk reviews:

Medline via PubMed (8 hits) 24.9.2018

Search	Add to builder	Query	Items found
#2	Add	Search (POEMS syndrome) Filters: Humans, systematic review, English, from 01/01/2005	8
#1	Add	Search (POEMS syndrome)	1146

Embase (13 hits) 24.9.2018

Search	Add to builder	Query	Items found
#2	Add	Search (POEMS syndrome) Filters: Humans, systematic review, English	13
#1	Add	Search (POEMS syndrome)	1091

Cinahl (1 hits) 24.9.2018

Search	Add to builder	Query	Items found
#2	Add	Search (POEMS syndrome) Filters: Humans, systematic review, English, from 01/01/2005	1
#1	Add	Search (POEMS syndrome)	82

Primær litteratur:

Medline via PubMed (5 hits) 24.9.2018

Search	Add to builder	Query	Items found
#2	Add	Search (POEMS syndrome) Filters: Humans, clinical trial, English, from 01/01/2018	5
#1	Add	Search (POEMS syndrome)	1146

Katayama et al, BMJ Open 2015 frasorteres da det blot er protokolbeskrivelse, Akkök CA et al, Transfusion 2009 frasorteret, dvs 3 relevante

Medline via PubMed 27.9.2018

Search	Add to builder	Query	Items found
--------	----------------	-------	-------------

#2	Add	Search (POEMS syndrome) Filters: Humans, English	33
#1	Add	Search (POEMS syndrome AND lenalidomide)	56

Abstracts og titler gennemgået for systematisk gennemgange af primære kohorter (1 stk) og supplerende kohorter (4 stk), ikke inkluderet i den systemstiske gennemgang.

Medline via PubMed 27.9.2018

Search	Add to builder	Query	Items found
#2	Add	Search (POEMS syndrome AND autologous stem cell transplant) Filters published in the last 10 years, Humans, English	49
#1	Add	Search (POEMS syndrome AND autologous stem cell transplant)	108

Abstracts og titler gennemgået for systematisk gennemgange af primære kohorter (1 stk, Autore et al) og supplerende kohorter >5 patienter (1 stk), ikke inkluderet i den systemstiske gennemgang (Kourelis et al, 2016).

Medline via PubMed 27.9.2018

Search	Add to builder	Query	Items found
#2	Add	Search (POEMS syndrome AND bortezomib) Filters published in the last 10 years, Humans, English	22
#1	Add	Search (POEMS syndrome AND bortezomib)	35

Abstracts og titler gennemgået for systematisk gennemgange af primære kohorter. Kun case reports fundet, samt en kohorte på 20 patienter (He et al 2018).

Medline via PubMed 04.10.2018

Search	Add to builder	Query	Items found
#1	Add	Search (POEMS syndrome AND carfilzomib)	1

1 case report Mitsutake et al, J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018 Jun

Medline via PubMed 04.10.2018

Search	Add to builder	Query	Items found
#1	Add	Search (POEMS syndrome AND daratumumab)	2

Khan et al, Mayo Clin Proc, 2018 Apr (Case report). Gavriatopoulou, Leukemia 2018 september, frasorteret (ikke relevant for daratumumab AND POEMS)

Medline via PubMed 04.10.2018

Search	Add to builder	Query	Items found
--------	----------------	-------	-------------

#1	Add	Search (POEMS syndrome AND pomalidomide)	0
----	-----	--	---

Medline via PubMed 04.10.2018

Search	Add to builder	Query	Items found
#1	Add	Search (POEMS syndrome AND rehabilitation)	4

1 ikke tilgængelig (case report), 2 ikke relevant (Arimura, Prost), 1 relevant Karam 2015

Medline via PubMed 09.10.2018

Search	Add to builder	Query	Items found
#2	Add	Search (POEMS syndrome AND screening) Filters published in the last 10 years, Humans, English	235
#1	Add	Search (POEMS syndrome AND screening)	639

Titler og abstracts blev screenet, flest kasuistikker, frasortet, 2 relevante artikler fundet: Li 2017 (polyneuropati) og Caimari 2018 (endokrinopati)

Medline via PubMed 11.10.2018

Search	Add to builder	Query	Items found
#2	Add	Search (POEMS syndrome AND PET-CT) Filters English	19
#1	Add	Search (POEMS syndrome AND PET-CT)	23

Titles blev abstracts blev screenet, mest kasuistikker. 4 relevante artikler med: Glazebrook 2015(24 patienter), Pan et al 2015 (91pt'er), Shi et al 2015, Marafi et al 2018 (NaF vs FDG PET kasuistik).

Bilag 2 – Tromboseprofylakse

Uddrag fra diagnostik og behandling af myelomatose, retningslinje 2017 fra Dansk Myelomatose Studie Gruppe (DMSG) (73):

American Society of Clinical Oncology (ASCO) guideline 2013 anbefaler at MM patienter behandlet med thalidomid eller lenalidomid i kombination med kemoterapi og/eller dexamethason behandles med ASA eller LMH. Lavrisiko patienter med ASA eller LMH og højrisiko patienter med LMH.

Myelomatose patienter med én eller flere af følgende faktorer har høj risiko for VTE:

- Høj dosis dexamethason (risiko for VTE øges ved kombination med thalidomid, lenalidomid og kemoterapi)
- Diabetes
- Inflammatoriske sygdomme
- Kronisk hjerte- eller respirationsinsufficiens
- Adipositas (BMI>30)
- Underekstremitetsparese eller immobilisation
- Tidligere VTE
- Kendt trombofili eller familær disposition til VTE
- Erythropoietin eller hormon behandling
- Anthracyclin behandling
- Centralt vene kateter

Tromboseprofylakse anbefales efter følgende retningslinjer:

Tromboseprofylakse til patienter med myelomatose, der behandles med thalidomid, lenalidomid eller pomalidomid i kombination med dexamethason og/eller cytostatika;

Til højrisiko patienter anbefales LMH i høj profylaksedosis (dalteparin 5.000 IE x 1 dgl, enoxaparin 40 mg x 1 dgl, tinzaparin 4.500 IE x 1 dgl) under hele behandlingsforløbet.

Til lavrisiko patienter anbefales enten ASA (75 mg x 1 dgl) eller LMH (dalteparin 5.000 IE x 1 dgl, enoxaparin 40 mg x 1 dgl, tinzaparin 4.500 IE x 1 dgl) under hele behandlingsforløbet. LMH kan dog ændres til ASA efter 4-6 måneders behandling.

Kontraindikationer mod tromboseprofylakse med LMH er: aktiv blødning eller kendt blødersygdom, trombocytopeni (<30-50 mia/l), svær hypertension (>200/120 mmHg), svær lever- eller nyresygdom, tidligere heparin-induceret trombocytopeni.

Håndtering af DVT opstået under behandling med immunmodulerende stoffer: Behandles med terapeutisk dosis af enten lavmolekylært heparin eller vitamin K-antagonister. Der er endnu ingen evidens for brug af non-vitamin K orale antikoagulantika (NOAKs) til MM patienter med trombose. Behandlingen med thalidomid, lenalidomid eller pomalidomid bør almindeligvis pauseres indtil den antitrombotiske behandling er veletableret, og de kliniske symptomerne er aftagende. Den antitrombotiske behandling bør gives under den fortsatte behandling med IMiDs eller mindst et halvt år.

Udover ovenstående anbefales at tromboseprofylakse til MM patienter, der bliver indlagt af medicinsk eller kirurgisk årsag, følger vanlige standard anbefalinger.