



MGUS – udredning og opfølgning af monoklonal gammopati med ubestemt signifikans

Version 1.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

4. april 2025 (DMSG)

Administrativ godkendelse

30. april 2025 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 1. april 2027

INDEKSERING

MGUS, IgM MGUS, non-IgM MGUS, screening, diagnostik, behandling, opfølgning, DMSG

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide).....	3
Screening	3
Diagnostik.....	3
Behandling	5
Opfølgning og information	6
2. Introduktion	8
3. Grundlag.....	11
Screening	11
Diagnostik.....	12
Behandling	25
Opfølgning og information	28
4. Referencer.....	34
5. Metode.....	41
6. Monitorering	43
7. Bilag.....	44
8. Om denne kliniske retningslinje	50

1. Anbefalinger (Quick guide)

Screening

1. Der bør ikke screenes for MGUS, medmindre det foregår i protokol (B)

Diagnostik

2. MGUS er en udelukkelsesdiagnose, som skal overvejes ved påvisning af paraprotein i plasma og/eller urin. De diagnostiske kriterier er vist i [tabel 1](#), og relevante differentialdiagnoser er vist i [tabel 2](#) (A)
 - a. Krav: Paraprotein (M-komponent og/eller abnorme frie lette kæder) i plasma og/eller urin OG udelukkelse af anden B-celle neoplasie
 - b. Inddeles i IgM- og non-IgM-type. Sidstnævnte omfatter også letkæde-MGUS
3. Der bør kun undersøges for M-komponent og abnorme frie lette kæder ved mistanke om malign blodsygdom, AL amyloidose eller relateret sygdom som beskrevet i [tabel 2](#) eller ved påvist paraprotein og uforklarede symptomer/fund som beskrevet i [tabel 3](#) (advarselstegn benævnt red flags, "røde flag") (A)
4. M-komponent og frie lette kæder bør analyseres som foreskrevet i RKKP guidelinen "M-komponent-analyser ved myelomatose" (A)
 - a. Vær opmærksom på, at der aktuelt anvendes to forskellige analysesystemer for frie lette kæder i Danmark: Freelite (Binding Site), som er mest udbredt, og N Latex (Siemens). Analysesvar fra de to systemer kan ikke sammenlignes direkte
 - b. Bemærk, at Freelites referenceintervaller påvirkes af nedsat nyrefunktion
 - c. Bemærk desuden, at Freelites referenceintervaller er under revision på baggrund af resultater fra iStopMM-studiet, se [bilag 2](#)
5. Ved påvist paraprotein bør udredningen foregå som vist i [tabel 4](#) (A)
 - a. Hvis patienten opfylder kriterier for henvisning til Sundhedsstyrelsens "Pakkeforløb for myelomatose" eller "Pakkeforløb for lymfeknudekræft og kronisk lymfatisk leukæmi", skal disse følges

- b. Asymptomatiske patienter med paraprotein i lav koncentration har formentlig MGUS ("obs. MGUS"). Videre udredning fremgår af [tabel 5](#)
 - c. Patienter, som ikke opfylder 5a) eller 5b), udredes udenfor pakkeforløb i henhold til relevante RKKP-retningslinje, fortrinsvis:
 - i. Myelomatose
 - ii. Lymfoplasmacytært lymfom/Waldenströms makroglobulinæmi (ved IgM-M-komponent og/eller lymfadenopati) eller
 - iii. AL amyloidose
6. Diagnosen MGUS bør stilles på baggrund af en klinisk vurdering sammenholdt med hensynet til et rationelt ressourceforbrug som vist i [tabel 5](#) (B)
- a. Ved svær komorbiditet og/eller forventet restlevetid < 5 år bør følgende overvejes nøje:
 - i. Hvilke mulige fordele vil patienten have af udredningen?
 - ii. Står ulemperne ved udredning mål med disse mulige fordele?
 - iii. Vil patienten kunne tåle behandling mod evt. ny diagnose?
 - b. En enkelt og ikke tidligere udført måling af M-komponent < 1 g/L uden oplagte red flags kan repræsentere forbigående M-komponent. En sådan henvisning kan derfor afvises med besked om, at evt. udredning kun bør overvejes, hvis prøven kan bekræftes 3 mdr. senere
 - c. Eventuelt forudgående udredning (inkl. udenfor hæmatologisk afdeling) bør medtages i den samlede vurdering:
 - i. Fravær af red flags kan således allerede være tilstrækkeligt sandsynliggjort indenfor de seneste 1-3 mdr.
 - ii. Ved uforandret klinisk tilstand indenfor de seneste 1-3 mdr. behøver allerede udførte relevante undersøgelser formentlig ikke gentages
 - iii. Vær opmærksom på, om patienten har fået målt M-komponent og/eller frie lette kæder for flere år siden eller måske allerede har været udredt

for MGUS. I så fald skal patienten vurderes som ved opfølgning, se anbefaling 13 og [tabel 9](#)

- d. Den kliniske vurdering bør afklare red flags vha. anamnese, objektiv undersøgelse, biokemi samt evt. knoglemarvsundersøgelse og billeddiagnostik jf. [tabel 5](#). Ved tegn på red flags eller anden behandlingskrævende sygdom bør patienten tilbydes relevant udredning
 - e. Patienter med M-komponent IgA i intervallet 2,0-9,9 g/L uden red flags bør almindeligvis tilbydes knoglemarvsundersøgelse
 - f. Hvis den samlede vurdering med overvejende sandsynlighed kan frikende patienten for differentialdiagnoserne til MGUS jf. [tabel 2](#), er diagnosen MGUS
7. MGUS skal kodes som DD472 (MGUS af ukendt type), DD472A (IgM-MGUS) eller DD472B (non-IgM-MGUS)
 8. Progressionsrisiko bør beregnes jf. [tabel 6](#) af hensyn til den videre opfølgning (jf. [tabel 8](#)) (A)
 9. Ved MGUS med betydelig eller nytilkommen komorbiditet bør patienten vurderes for monoklonal gammopati af klinisk signifikans (MGCS), dvs. komplikation til MGUS i form af immunglobulinaflejring, autoimmunitet eller toksisk klonal virkning, se [tabel 7](#) (A)

Behandling

10. MGUS bør ikke behandles, medmindre det foregår i protokol (D)
11. Ved udvikling af MGCS (se [tabel 7](#)) bør antineoplastisk behandling alene tilbydes ved aggressiv eller invaliderende sygdom. Behandlingen bør målrettes de klonale celler: ved IgM-MGCS således fortrinsvist som ved malignt B-cellelymfom og non-IgM-MGCS primært som ved myelomatose (C)
12. I forhold til risici for infektion (herunder COVID-19), trombose og fraktur bør patienter med MGUS ikke tilbydes andre forebyggende tiltag end baggrundsbeholdningen (B)

Opfølgning og information

13. Ved fastsat MGUS-diagnose bør der lægges en opfølgningsplan, som er tilpasset forventet restlevetid, progressionsrisiko og et rationelt hensyn til ressourceforbrug jf. [tabel 8](#) (B)
 - a. Ved forventet restlevetid < 5 år står ulemperne ved opfølgning af MGUS ikke mål med de mulige fordele. Forløbet bør afsluttes uden yderligere kontrol, og der kan gives besked til patient jf. [bilag 3A](#) og til læge jf. [bilag 4A](#).
 - b. Vanligvis tilbydes kontrol, så længe forventet restlevetid er over fem år. Men ved non-IgM-MGUS med lav- eller mellemrisiko for progression kan forløbet eventuelt afsluttes uden yderligere kontrol og med besked til patient jf. [bilag 3A](#) og til læge jf. [bilag 4A](#)
 - c. Opfølgning kan almindeligvis foregå udenfor hæmatologisk regi med besked til patient jf. [bilag 3B](#) og til læge jf. [bilag 4B](#)
 - d. Ved tilbud om kontrol med fortsat forløb i hæmatologisk regi kan patienten informeres jf. [bilag 3C](#)
14. Opfølgning bør afklare, om der er tegn til progression jf. [tabel 9](#), og om videre opfølgning fortsat er indiceret (A)
 - a. Klinik: Patienten bør screenes for udvikling af red flags jf. [tabel 3](#). Det kan vurderes på baggrund af selvrapportering og eventuelle sundhedskontakter siden sidst. Kontrol af patienter med non-IgM-MGUS bør kunne varetages per telefon/virtuelt og kun undtagelsesvist med fysisk fremmøde.
 - b. Paraklinik: Screening bør omfatte blodprøver for M-komponent og frie lette kæder samt undersøgelse for anæmi, nyrepåvirkning og hypercalcæmi. Døgnurin er alene indiceret i de ekstremt sjældne tilfælde, hvor tilstanden uden held er forsøgt monitoreret med frie lette kæder i perifert blod.
 - c. Ved bestyrket klinisk mistanke om progression skal patienten tilbydes udredning jf. relevante RKKP-retningslinje.
 - d. Ved udvikling af usædvanlige sygdomstegn, som ikke er nævnt under red flags ([tabel 3](#)), bør patienten screenes for MGCS (se [tabel 7](#)). Dette vil være sjældent.

- e. Ved tegn til stabil MGUS skal det vurderes, om der fortsat er indikation for kontrol jf. [tabel 8](#).

15. Ved patientinformation om MGUS bør der tages udgangspunkt i, at tilstanden er almindelig og hos langt de fleste ganske fredelig (B)

- a. MGUS er en almindelig tilstand. Forekomsten stiger med alderen fra ca. 1% hos 41-45 årige til ca. 10% ved alder over 70 år.
- b. MGUS er ikke en kræftsygdom, men at betragte som celleforandringer i immunforsvaret, der hos de fleste (over 90%) aldrig vil give anledning til behandling.
- c. MGUS er næsten altid et tilfældigt fund, der ikke forklarer, hvorfor man eventuelt fortsat er eller føler sig syg.
- d. Risikoen for udvikling af MGUS til kræft eller behandlingskrævende sygdom er lille, i gennemsnit ca. 1% per år. Samtidig sygdom vil derfor mest sandsynligt være udløst af noget andet end MGUS. Pga. død af andre årsager er livstidsrisikoen for at nå at opleve progression af MGUS kun ca. 10%.
- e. Hvis MGUS udvikler sig til en kræftsygdom, kan det typisk vise sig som uventede rygsmerter, svulster, svær nattesved, stærkt skummende urin eller svigtende helbred over uger til måneder. Patienten bør i så fald kontakte sin læge.
- f. Kontrolforløb tilbydes kun til patienter, som efter lægelig vurdering skønnes at kunne have en lille, men dog betydelig fordel heraf. Det store flertal af patienter i kontrolforløb vil livslangt have uændret MGUS.
- g. Afslutning, evt. efter en periode med kontrol, sker efter en lægelig vurdering af, at risikoen for ondartet udvikling af MGUS herfra er så lille, at det næppe vil ske i patientens levetid.

2. Introduktion

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark. Specifikt handler denne retningslinje om tilstande med paraprotein (M-komponent og/eller abnorme frie lette kæder) i blod og/eller urin uden oplagte tegn til malign blodsygdom eller immunglobulinaflejringssygdom, herunder AL amyloidose. Paraprotein påvises ofte som led i udredning på mistanke om underliggende kræftsygdom. I mange tilfælde fører det til omfattende udredning, men i de fleste tilfælde er det et tilfældigt fund, som ikke forklarer de oprindelige symptomer eller sygdomstegn. Tilstanden betegnes da monoklonal gammopati med ubestemt signifikans (MGUS, monoclonal gammopathy of undetermined significance) (1, 2).

Med det politiske fokus på opsporing og udredning af kræft samt den stigende andel af ældre i befolkningen, må det forventes, at antallet af borgere med diagnosticeret MGUS vil stige. Det risikerer at aflede fokus fra de behandlingskrævende patienter og skævvride ressourceforbruget i de hæmatologiske afdelinger. Formålet med denne retningslinje er derfor at anvise et evidensbaseret program for MGUS i balance mellem opsporing af behandlingskrævende sygdomme og rationel opfølgning af ukomplicerede tilstande.

Patientgruppe

Målgruppen for denne retningslinje er følgende patientgrupper, som kan være såvel ambulante som indlagte:

- 1) Patienter, som præsenterer sig med symptomer eller fund, som kan være udtryk for alvorlig sygdom, der kunne være kræft, og som udkommer med et paraprotein.
- 2) Patienter, som i forbindelse med udredning for anden sygdom, fx osteoporose med vertebrale sammenfald, uforklaret nyresygdom eller idiopatisk polyneuropati, får påvist paraprotein.
- 3) Patienter med tilfældigt påvist paraprotein, som regel pga. skævheder i blodprøver taget uden mistanke om alvorlig sygdom.

Baggrund

Et paraprotein er et monoklonalt immunglobulin (M-komponent) eller en monoklonal fri let kæde, som kan påvises i blod og/eller urin, og som secernerer af en eller flere kloner af neoplastiske B-celler. Sådanne kloner opstår ved genskade undervejs i B-cellens naturlige modning til antistofproducerende lymfocyt eller plasmacelle. Især de fysiologiske DNA-forandringer i lymfeknudens kimcenter (germinal center) gør B-cellen sårbar for translokationer af immunglobulingenet IGH eller for abnorm celledeling, som kan medføre afvigende kromosomantal (aneuploidi). Disse skader faciliterer eventuelle yderligere mutationer, som kan udløse malign

progression (3). Hos op til 10% med påvist paraprotein er der tale om en mindre og forbigående klon opstået i forbindelse infektion eller inflammation af anden årsag (4-7). Så længe koncentrationen af paraprotein er vedvarende og relativt lav, og patienten ikke har ledsagende symptomer eller vævsskade, betegnes tilstanden MGUS. Det er således ikke en kræftsygdom, men en neoplastisk, præmalign tilstand. Diagnosen stilles ved udelukkelse af anden B-celle neoplasie (2, 8).

MGUS inddeles i to typer: IgM (ca. 15%), som fortrinsvis udgår fra klonale B-lymfocytter, og non-IgM (ca. 85%), som udgår fra klonale plasmaceller: IgG 55%, letkæde alene 19% (hvoraf ca. $\frac{2}{3}$ kappa og ca. $\frac{1}{3}$ lambda), IgA 9% og biklonal 3%. IgD- og IgE-MGUS er meget sjældne (9-12). Diagnostiske kriterier og differentialdiagnoser fremgår af [tabel 1](#) og [tabel 2](#) (1, 2, 13-16).

Hyppigheden af MGUS stiger med alderen og med en overvægt af mænd (17). Der er formentlig også en sammenhæng med vestafrikansk afstamning, men det er endnu uklart, om forklaringen er genetisk og/eller udtryk for socioøkonomiske forhold (9, 18, 19). Slægtninge til patienter med malignt lymfom eller myelomatose (multiple myeloma, MM) har en let øget, men i praksis ubetydelig, risiko for at udvikle MGUS (2, 15, 20, 21).

Prævalensen af MGUS har indtil for relativt nyligt primært hvilet på Kyle et al. 2006: Blandt alle borgere på 50 år eller ældre (n=28.038), som per 1.1.1995 boede i Olmsted County, Minnesota (USA), opnåede man serum fra 21.463 (76,6%), hvoraf 694 havde MGUS svarende til i alt ca. 3% af populationen og med stigende forekomst med alderen (11) [1b]. Verdens hidtil eneste befolkningsscreening for plasmacelle neoplasie, "*Iceland Screens, Treats or Prevents Multiple Myeloma*" (iStopMM), har dog vist, at MGUS er ca. 1,5 gang hyppigere end i Olmsted County med i alt ca. 5% af befolkning over 40 år: fra 1,5% blandt 41-50 årige til ca. 12% i befolkningen over 80 år (22, 23). Det ville svare til ca. 140.000 indbyggere i Danmark (24). Undersøgelser tyder på, at MGUS forekommer 1,5-3 gange hyppigere blandt vestafrikanere og afro-amerikanere, men det er ikke undersøgt i befolkningsscreening (25, 26). Disse prævalensrater er baseret på klassisk diagnostik af M-komponent, dvs. med elektroforese og immunfiksation af serumproteiner. Med massespektrometri øges detektionsraten op til syvfold, men om metodens anvendelse er rationel er endnu uafklaret (9, 27).

MM er altid forudgået af MGUS (28). Det samme er formentlig også tilfældet med de øvrige B-celle neoplasier med paraprotein. Risikoen for progression er ca. 1% per år. Dette tal er dog uden korrektion for død af anden årsag. Ser man alene på patienter, som ikke er døde af anden årsag, er progressionsraten kun ca. 0,5% per år svarende til en livstidsrisiko for at opleve progression på ca. 10% (29-31) IgM-MGUS progredierer hovedsageligt til non-Hodgkin lymfom (særligt Waldenströms makroglobulinæmi) og non-IgM-MGUS til enten MM eller AL amyloidose. Progressionsrisikoen kan differentieres ved M-komponent-type og -koncentration samt kappa/lambda-ratio (13, 29, 32, 33). Herved klassificeres patienterne som vist i [tabel 6](#).

MGUS kan også risikostratificeres på baggrund af fx hypogammaglobulinæmi i en eller flere uinvolverede immunoglobulinrækker (også kendt som immunparese; ses hos ca. 25% ved MGUS), afvigende cytogenetik eller abnorm flowcytometri, men disse modeller har ikke vundet indpas (34-37). Alder, køn og plasma-

koncentration af hhv. albumin, beta-2-mikroglobulin og kreatinin er ikke korreleret til progression (2, 13, 29, 32, 38-40).

Ved MGUS kan selve paraproteinet og/eller den monoklonale klon optræde vævstoksisk uden, at der er tale om malign sygdom. Disse tilstande benævnes monoklonal gammopati af klinisk signifikans (monoclonal gammopathy of clinical significance, MGCS)(41). En række MGCS-tilstande er klassificeret selvstændigt: AL amyloidose og øvrige immunglobulin-aflejringssygdomme samt monoklonal gammopati med renal signifikans (MGRS), primært kuldeagglutininsyndrom (CAD), POEMS-syndrom og TEMPI-syndrom (se [tabel 2](#)) (13, 42). Resterende MGCS-tilstande er primært autoimmunt betingede, se [tabel 7](#). Risikoen er lav, men MGCS er uden tvivl underdiagnosticeret. Mistanken bør rejses ved MGUS og udvikling af usædvanlige sygdomstegn, specielt i huden (2, 13, 41, 43-46).

Det er tidligere vist, at MGUS er korreleret til signifikant komorbiditet og fire års kortere levetid end baggrundsbefolkningen (29). Men da MGUS som regel diagnosticeres hos patienter, som er under udredning pga. anden sygdom, skyldes den øgede mortalitet sandsynligvis selektionsbias (2, 20, 29, 36, 47-51). Det islandske befolkningsscreeningsstudie iStopMM har foreløbigt afkræftet tidligere påviste sammenhænge mellem MGUS og hhv. autoimmun sygdom og kronisk nyresygdom (52, 53). Tilbage står indtil videre, at MGUS er korreleret til let øget, men ikke interventionskrævende forekomst af infektioner, trombose og frakturer (48, 54-58).

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.

Det gælder særligt læger, som udreder og behandler patienter med eller under mistanke for malign blodsygdom eller amyloidose, dvs. fortrinsvis læger på hæmatologiske afdelinger, men også relevant for læger i de øvrige internmedicinske specialer samt alment praktiserende læger og neurologer.

3. Grundlag

Screening

1. Der bør ikke screenes for MGUS, medmindre det foregår i protokol (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Der foreligger ikke evidens for befolkningscreening for MGUS. Anbefalingen hviler på tre retrospektive studier, som har vist 14-17% bedre overlevelse ved myelomatose (MM), hvis MGUS i forvejen var kendt sammenlignet med tidligere ukendt status:

- 1) Blandt 14798 svenske MM-patienter diagnosticeret 1976-2005 fandt Sigurdardottir et al. 394 (2,7%), som tidligere var kendt med MGUS. Sammenlignet med de øvrige patienter havde MGUS-gruppen 14% bedre overlevelse (hazard ratio, HR, 0,86) (59) [2b].
- 2) Blandt 17457 amerikanske patienter i "Surveillance, Epidemiology, and End Results"-databasen (SEER) med M-komponent-associeret malignitet fandt Go et al. 6% med i forvejen kendt med MGUS, hvilket var associeret med 15% bedre overlevelse (HR 0,85) (60) [2b].
- 3) I Mayo Clinics Dysproteinemia-database identificerede Goyal et al. 774 MM-patienter diagnosticeret 1973-2015, som i forvejen var kendt med monoklonal gammopati (MG): 407 med MGUS, 232 med SMM og 135 med solitært plasmacytom. Disse blev matchet med 1548 patienter i databasen uden i forvejen kendt MG. Forudgående kendskab til MGUS tydede på 17% bedre overlevelse, men med forbehold for statistisk usikkerhed (HR 0,83, 95% konfidensinterval, CI: 0,66–1,05) (61) [2b].

Aktuelt afventes resultaterne af to prospektive screeningsstudier for paraproteinæmi, herunder MGUS:

- a) Befolkningscreening af alle på 40 år eller ældre: "Iceland Screens, Treats or Prevents Multiple Myeloma" (iStopMM, NCT03327597). Alle personer født i 1975 eller tidligere og bosiddende i Island per 9.9.2016 (n=148.711) blev inviteret i 2016 til at deltage. 80.759 (54,3%) accepterede deltagelse. Af disse afgav 75.422 (93,4%) blodprøve i perioden 2016-2020, og man fandt 3352 med MGUS, hvoraf 240 i forvejen var kendt med diagnosen. Over de kommende år forventes studiet at afklare, om screening for MGUS er rationelt (10, 23, 51) [1b].
- b) Screening af højrisikopopulation: "Predicting Progression of Developing Myeloma in a High-Risk Screened Population" (PROMISE, NCT03689595), hvor 7622 deltagere, som er afro-amerikanere og/eller har familiemedlemmer med malign blodsygdom, er blevet screenet for M-komponent-relaterede tilstande i perioden 2019-2021 (9) [1b].

Patientværdier og – præferencer

Screening af tilsyneladende raske individer skal kun tilbydes, når ulemperne ved screening kan opvejes af reduceret sygelighed eller dødelighed i befolkningen, eller når det foregår i protokol efter informeret samtykke (62).

Rationale

MGUS er et forstadie til malign B-celleoplasi og immunglobulinaflejringssygdom, herunder AL amyloidose. Livstidsrisikoen for progression vurderes at være under 10%, hvilket muligvis er for højt sat, da tallet beror på undersøgelser med betydelig risiko for såvel detektions- som lead-time-bias (5, 29). Langt størstedelen med MGUS vil således aldrig udvikle progression eller behandlingskrævende komplikationer (MGCS). Ingen af de pågående to screeningsstudier (iStopMM og PROMISE) har endnu afklaret, om screening for MGUS er rationelt. I lyset af ulemper og omkostninger ved screening, herunder sygdomsangst og ubehag i øvrigt samt tid og ressourcer afsat til udredning og kontrol, frarådes screening for MGUS således indtil videre, medmindre det foregår i protokol (63).

Bemærkninger og overvejelser

Anbefalingen vil formentlig blive revideret afhængigt af fremtidige resultater af iStopMM- og PROMISE-studierne.

Diagnostik

2. **MGUS er en udelukkelsesdiagnose, som skal overvejes ved påvisning af paraprotein i plasma og/eller urin. De diagnostiske kriterier er vist i [tabel 1](#), og relevante differentialdiagnoser er vist i [tabel 2](#) (A)**
 - a. **Krav: Paraprotein (M-komponent og/eller abnorme frie lette kæder) i plasma og/eller urin OG udelukkelse af anden B-celleoplasi**
 - b. **Inddeles i IgM- og non-IgM-type. Sidstnævnte omfatter også letkæde-MGUS**

Tabel 1. Diagnostiske kriterier for MGUS (WHO 2022)			
Obligate krav	<ul style="list-style-type: none"> Ingen differentialdiagnoser, se tabel 2 Ingen <i>red flags</i>, se tabel 3 		
Paraprotein	Plasma	Urin*	Knoglemarv†
IgM	M-komponent < 30 g/L		< 10% klonale B-celler#
Non-IgM: G, A, D eller E	M-komponent < 30 g/L		< 10% klonale plasmaceller
Non-IgM: Letkæde	Ingen M-komponent eller kun letkæde-M-komponent OG ENTEN: Abnormt høj kappa -letkæde med abnormt høj kappa/lambda-ratio ‡ ELLER: Abnormt høj lambda -letkæde med abnormt lav kappa/lambda-ratio ‡	Monoklonalt protein < 500 mg/24 timer	
Forklaring	<p>*: Undersøges kun ved konkret mistanke om myelomatose eller amyloidose.</p> <p>†: Knoglemarvsundersøgelsen kan evt. udelades, se tabel 5.</p> <p>#: Angiver klonale lymfoplasmacytoide celler og/eller klonale plasmaceller. Desuden er skellen mellem IgM-MGUS og asymptomatisk Waldenströms makroglobulinæmi omdiskuteret, men IgM-MGUS har aldrig $\geq 10\%$ infiltration.</p> <p>‡: Abnormitet defineres af det lokale referenceinterval.</p>		

Tabel 2. Differentialdiagnoser til MGUS	
Sygdom	Væsentligste karakteristika eller diagnostiske krav
Myelomatose (<i>multiple myeloma</i> , MM)	Knoglemarv med $\geq 10\%$ monoklonale plasmaceller og/eller ≥ 2 separate plasmacelletumorer OG Tegn til organskade (anæmi, nyresygdom (cast nefropati), hyperkalcæmi og/eller osteolytiske skeletfoci) og/eller knoglemarvsinfiltration $\geq 60\%$ og/eller letkæderatio (kappa/lambda) $\leq 0,01$ eller ≥ 100
Asymptomatisk myelomatose (<i>smoldering multiple myeloma</i> , SMM)	Myelomatose uden tegn til organskade og med $< 60\%$ knoglemarvsinfiltration og letkæderatio $> 0,01$ og < 100 .

Lymfoplasmacytært lymfom (LPL) eller Waldenströms makroglobulinæmi (WM)	Infiltration af monoklonale lymfoplasmacytoide infiltrater i knoglemarv og/eller lymfeknuder. Ved påvist infiltration i knoglemarven < 10% er diagnosen MGUS omdiskuteret.
Kronisk lymfatisk leukæmi og non-Hodgkin lymfom	Op mod 20% har M-komponent, hyppigst IgM.
Solitært plasmacytom	Biopsipåvist isoleret plasmacelletumor
AL amyloidose og immunglobulin-aflejringssygdomme	Biopsipåviste aflejringer af monoklonale lette kæder som amyloide fibriller. Alvorligst er nyresygdom og hjertesvigt, men alle organer kan rammes. Makroglossi (se efter tandmærker) og periorbital purpura (<i>raccoon eyes</i>) er patognomiske. Aflejringssygdomme med non-amyloide immunglobulinaflejringer ses sjældnere, men har fuldstændigt tilsvarende klinik.
Kuldeagglutinin sygdom (<i>cold agglutinin disease, CAD</i>)	IgM-M-komponent (oftest IgM-kappa) med autoimmunitet mod erythrocytantigenerne i og I, som fører til komplement-aktivering med C3d-positiv hæmolyse med akrocyanose ved eksposition for kulde.
MGRS: monoklonal gammopati med renal signifikans	MGUS med nyreskade pga. interstitielle immunglobulinaflejringer (amyloide eller ej) og/eller C3 glomerulopati (se Tabel 7). MGRS har overlap med AL amyloidose og immunglobulin-aflejringssygdomme. Diagnosen kræver nyrebiopsi.
POEMS-syndrom	Polyneuropati, organomegali, endokrinopati, monoklonal gammopati og hudforandringer: M-komponent og demyeliniserende polyneuropati er obligate krav; ofte med osteosklerotiske foci og forhøjet P-VEGF.
TEMPI-syndrom	Teleangiektasier, forhøjet erythropoietin med polycytæmi, monoklonal gammopati, perirenale væskeansamlinger og intrapulmonal shunt.

3. Der bør kun undersøges for M-komponent og abnorme frie lette kæder ved mistanke om malign blodsygdom, AL amyloidose eller relateret sygdom som beskrevet i [tabel 2](#) eller ved påvist paraprotein og uforklarede symptomer/fund som beskrevet i [tabel 3](#) (advarselstegn benævnt red flags, "røde flag") (A)

Tabel 3. Red flags: Almensymptomer og organpåvirkning relateret til B-celle neoplas	
Uforklarede* almensymptomer	<ul style="list-style-type: none"> • Vedvarende feber af ukendt årsag • Profus nattesved • Uforklaret diarré • Større, utilsigtet væggtab ($\geq 5\%$ på 3 mdr. eller $\geq 10\%$ på 6 mdr.) • Hyppige infektioner
Uforklaret* organpåvirkning	<ul style="list-style-type: none"> • Subjektivt: Knoglesmerter (især længerevarende rygsmerter), skummende urin, obstipation/diarré, ortostatisme, neuropati • Objektivt: Lymfadenopati, organomegali (inkl. tunge), periorbital purpura, ødemer • Biokemi: Anæmi, lymfocytose, hyperkalcæmi, nyre- eller leverpåvirkning • Billeddiagnostik: Organomegali, patologisk fraktur, osteolyser, osteoporose med vertebrale sammenfald • Øvrige: Tumor, autoimmunitet, hjertesvigt, amyloid, albumin- eller proteinuri
*: Symptomer eller fund, som ikke kan tilskrives i forvejen kendt sygdom eller anden oplagt organsygdom.	

4. M-komponent og frie lette kæder bør analyseres som foreskrevet i RKKP guidelinen "M-komponent-analyser ved myelomatose"(A)

- a. Vær opmærksom på, at der aktuelt anvendes to forskellige analysesystemer for frie lette kæder i Danmark: Freelite (Binding Site), som er mest udbredt, og N Latex (Siemens). Analysesvar fra de to systemer kan ikke sammenlignes direkte
- b. Bemærk, at Freelites referenceintervaller påvirkes af nedsat nyrefunktion
- c. Bemærk desuden, at Freelites referenceintervaller er under revision på baggrund af resultater fra iStopMM-studiet, se [bilag 2](#)

5. Ved påvist paraprotein bør udredningen foregå som vist i [tabel 4](#) (A)



- a. Hvis patienten opfylder kriterier for henvisning til Sundhedsstyrelsens "Pakkeforløb for myelomatose" eller "Pakkeforløb for lymfeknudekræft og kronisk lymfatisk leukæmi", skal disse følges
- b. Asymptomatiske patienter med paraprotein i lav koncentration har formentlig MGUS ("obs. MGUS"). Videre udredning fremgår af [tabel 5](#)

c. Patienter, som ikke opfylder 5a) eller 5b), udredes udenfor pakkeforløb i henhold til relevante RKKP-retningslinje, fortrinsvis:

i. Myelomatose

ii. Lymfoplasmacytært lymfom/Waldenströms makroglobulinæmi (ved IgM-M-komponent og/eller lymfadenopati) eller

iii. AL amyloidose

Tabel 4: Diagnostisk flowchart ved påvist paraprotein		
Kriterier		Plan
Hvis en af følgende: <ul style="list-style-type: none"> • M-komponent af typen IgG \geq 15 g/L • M-komponent af typen IgA \geq 10 g/L • M-komponent af typen IgM \geq 10 g/L • M-komponent af typen IgD uanset koncentration • M-komponent af typen IgE uanset koncentration • Kappa/lambda \leq 0,1 eller \geq 10 • Urin-paraprotein[#] \geq 500 mg/døgn • AL amyloid i vævsbiopsi 		<p>Overvej pakkeforløb for: Myelomatose eller Lymfeknudekræft og kronisk lymfatisk leukæmi</p> <p>Hvis kriterier for henvisning til pakkeforløb ej opfyldt: Udred jf. RKKP for: Myelomatose[‡] eller Lymfoplasmacytisk lymfom/Waldenströms makroglobulinæmi eller AL amyloidose</p>
Hvis ingen af ovenstående, men: M-komponent: IgG < 15 g/L <i>eller</i> IgA < 10 g/L <i>eller</i> IgM < 10 g/L <i>eller</i> Obs. letkæde-MGUS OG Kappa/lambda i intervallet 0,11-9,9 OG Urin-paraprotein [#] < 500 mg/døgn	<p>OG mindst 1 RED FLAG  (se tabel 3)</p>	
	<p>INGEN red flags </p>	<p>Obs. MGUS: Klinisk vurdering og Differentieret udredning (se tabel 5)</p>
<p>[#]: Døgnurin for paraprotein er alene indiceret ved konkret mistanke om myelomatose [‡]: Bemærk, at FISH ikke behøves for at stille diagnoserne myelomatose og asymptomatisk myelomatose</p>		

6. Diagnosen MGUS bør stilles på baggrund af en klinisk vurdering sammenholdt med hensynet til et rationelt ressourceforbrug som vist i [tabel 5 \(B\)](#)

- a. Ved svær komorbiditet og/eller forventet restlevetid < 5 år bør følgende overvejes nøje:
 - i. Hvilke mulige fordele vil patienten have af udredningen?
 - ii. Står ulemperne ved udredning mål med disse mulige fordele?
 - iii. Vil patienten kunne tåle behandling mod evt. ny diagnose?
- b. En enkelt og ikke tidligere udført måling af M-komponent < 1 g/L uden oplagte red flags kan repræsentere forbigående M-komponent. En sådan henvisning kan derfor afvises med besked om, at evt. udredning kun bør overvejes, hvis prøven kan bekræftes 3 mdr. senere
- c. Eventuelt forudgående udredning (inkl. udenfor hæmatologisk afdeling) bør medtages i den samlede vurdering:
 - i. Fravær af red flags kan således allerede være tilstrækkeligt sandsynliggjort indenfor de seneste 1-3 mdr.
 - ii. Ved uforandret klinisk tilstand indenfor de seneste 1-3 mdr. behøver allerede udførte relevante undersøgelser formentlig ikke gentages
 - iii. Vær opmærksom på, om patienten har fået målt M-komponent og/eller frie lette kæder for flere år siden eller måske allerede har været udredt for MGUS. I så fald skal patienten vurderes som ved opfølgning, se anbefaling 13 og [tabel 9](#)
- d. Den kliniske vurdering bør afklare red flags vha. anamnese, objektiv undersøgelse, biokemi samt evt. knoglemarvsundersøgelse og billeddiagnostik jf. [tabel 5](#). Ved tegn på red flags eller anden behandlingskrævende sygdom bør patienten tilbydes relevant udredning
- e. Patienter med M-komponent IgA i intervallet 2,0-9,9 g/L uden red flags bør almindeligvis tilbydes knoglemarvsundersøgelse
- f. Hvis den samlede vurdering med overvejende sandsynlighed kan frikende patienten for differentialdiagnoserne til MGUS jf. [tabel 2](#), er diagnosen MGUS

7. MGUS skal kodes som DD472 (MGUS af ukendt type), DD472A (IgM-MGUS) eller DD472B (non-IgM-MGUS)
8. Progressionsrisiko bør beregnes jf. [tabel 6](#) af hensyn til den videre opfølgning (jf. [tabel 8](#)) (A)
9. Ved MGUS med betydelig eller nytilkommen komorbiditet bør patienten vurderes for monoklonal gammopati af klinisk signifikans (MGCS), dvs. komplikation til MGUS i form af immunglobulinaflejring, autoimmunitet eller toksisk klonal virkning, se [tabel 7](#) (A)

Tabel 5. Differentieret udredning, obs. MGUS (jf. tabel 4)			
Kriterier vedr. M-komponent	Klinisk vurdering på hæmatologisk afdeling	Knoglemarvsundersøgelse	CT-scanning*
For alle, som er "obs. MGUS"	Ved svær komorbiditet og/eller forventet restlevetid < 5 år bør følgende overvejes nøje: <ul style="list-style-type: none"> • Hvilke mulige fordele vil patienten have af udredningen? • Står ulemperne ved udredning mål med disse mulige fordele? • Vil patienten kunne tåle behandling mod evt. ny diagnose? 		
M-komponent < 1 g/L og ikke målt tidligere <i>Obs! Gælder kun M-komponent af typen IgG, IgA eller IgM</i>	Bør afvises med besked om at genhenvise, hvis prøven kan bekræftes 3 mdr. senere		
IgG < 5 g/L eller IgA < 2 g/L eller Obs. letkæde-MGUS [§]	Kan udelades i fravær af oplagte <i>red flags</i> (jf. tabel 3)	Nej	Nej
IgG 5,0-14,9 g/L	Bør overvejes	Nej [#]	Nej [#]
IgA 2,0-9,9 g/L	Anbefales	Ja	Nej [#]
IgM < 10 g/L	Anbefales	Nej [#]	Nej [#]
<p>*: Lavdosis CT totalskelet (helkrop) på nær ved IgM-M-komponent, hvor der i stedet anbefales CT hals, thorax og abdomen med i.v. kontrast.</p> <p>§: Forudsætter kappa/lambda intervallet 0,11-9,9 (ellers se tabel 4)</p> <p>#: Medmindre der ved klinisk vurdering afdækkes <i>red flags</i>.</p>			

Paraprotein*	Risikofaktorer	Antal faktorer	Årlig risiko**	Risikogruppe
IgG IgA IgM	<ul style="list-style-type: none"> • M-komponent: IgA eller IgM • M-komponent \geq 15 g/L • Abnorm kappa/lambda-ratio 	3 af 3	3,6%	Høj
		2 af 3	1,7%	Middelhøj
		1 af 3	1,0%	Middellav
		0 af 3	0,4%	Lav
Letkæde			0,3%	Lav
IgD eller IgE			Ukendt	Ukendt

*: Ved bi- eller flerklonal MGUS stratificeres efter type med højest risiko.
 **: Uden korrektion for død af anden årsag end progression. Når død af anden årsag indregnes, er progressionsrisikoen cirka halvt så stor.²⁹

Tilstand	Påvirker især	Klinisk præsentation	Patofysiologi
Autoimmunt insulinsyndrom	CNS	Anfaldsvis hypoglykæmi	Inaktiverende antistof mod insulin
C3 glomerulopati	Nyrer	Hæmaturi, proteinuri	Antistof mod C3-konvertase eller komplementfaktor B, H eller I; medfører glomerulære C3-aflejringer
CANOMAD syndrom	CNS	Kronisk ataktisk polyneuropati, oftalmoplegi, kuldeagglutiner	Antistof (oftest IgM) mod disialosylgangliosid
<i>Capillary leak syndrome</i>	Cirkulation	Recidiverende hypovolæmisk shock med generaliseret ødem	Uafklaret
Cutis laxa (erhvervet)	Hud	Elastolyse af huden som ved aldring	Uafklaret (som regel IgG)
Kryoglobulinæmi (type 1 eller 2)	Hud, nyrer, nerver	Akrocyanose, purpura, kutant ulcer, perifer neuropati, artralgi, glomerulonefrit	Udfældning af immunkomplekser (som regel med IgM) medfører hyperviskositet eller vaskulitis
Nekrotisk xantogranulom	Hud	Gul-orange elementer eller ulcerationer, evt. med proptose og kardiopulmonal involvering	Uafklaret (som regel IgG)

Polyneuropati	Perifere nervesystem	Distal, demyeliniserende, symmetrisk neuropati (sensorisk ataxi, typisk mild motorisk involvering)	Antistof (oftest IgM) mod myelinassocieret glykoprotein (MAG), gangliosid eller asialo-GM1
Quinkes ødem	Hud	Recidiverende angioødem uden kløe eller urticaria	Antistof mod C1-inhibitor
Schnitzlers syndrom	Hud	Kronisk urticaria, feber, knoglesmerter.	Uafklaret (som regel IgM)
Skleromyxødem	Hud, led, lunger, CNS	Voksagtige papler eller plaques, ledsmerter, restriktiv lungesygdom, krampeanfald	Uafklaret (som regel IgG-lambda)
<i>Sporadic late-onset nemaline myopathy</i>	Muskler	Muskelsvaghed og -atrofi, som ofte giver "head drop", respirationsinsufficiens og hjertesvigt	Uafklaret (som regel IgM)
von Willebrands syndrom (erhvervet)	Hud, slimhinder	Øget tendens til blå mærker og slimhindeblødninger, evt. led- og muskelblødninger	Inaktiverende antistof mod vWF, ledsagende faktor VIII-mangel

Litteratur og evidensgennemgang

Ad anbefaling 2 og 9:

Det er helt centralt, at MGUS er en udelukkelsesdiagnose og en symptomfri tilstand. I forbindelse med 5. udgave af WHO's klassifikation af hæmatolymfoide tumorer i 2022 opstod international dissens: et konkurrerende ekspertsamarbejde udgav samtidig sin egen klassifikation, *International Consensus Classification (ICC)*, som fx har valgt at inddele IgM-MGUS i hhv. plasmaceltype og "not otherwise specified (NOS)" samt ikke at afgrænse MGUS så detaljeret fra MGCS-tilstandene som WHO (13, 64) [1a]. Det er endnu uklart, om de divergerende klassifikationer vil påvirke vores kliniske hverdag. Af denne grund og for tydeligst muligt at holde MGUS adskilt fra symptomgivende tilstande har vi valgt at fastholde WHO som referencepunkt. Såvel WHO som ICC er enslydende i deres overordnede definition af MGUS, som i begge tilfælde primært hviler på ekspertsamarbejderne i hhv. *International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia 2003* og *International Myeloma Working Group 2014* (65, 66) [1a].

Ad anbefaling 3:

Anbefalingen er en præcisering af, at måling af M-komponent og frie lette kæder kun bør foretages ved enten udredning af monoklonal B-celleoplasi eller nødvendig udelukkelse heraf. Baggrunden herfor er anbefaling 1 og 2.

Ad anbefaling 4:

Mht. fortolkning af analysesvar er det afgørende at være bekendt med forskellene mellem de to systemer, som anvendes til analyse af lette kæder i Danmark: Freelite (Binding Site, Thermo Fisher Scientific) og N Latex (Siemens). De er desværre ikke direkte sammenlignelige og reagerer forskelligt på nyrepåvirkning.

Kappa/lambda (letkæderatio) undersøgt med N Latex er således uafhængig af nyrefunktion, hvorimod Freelite er følsom herfor (67-69) [2b].

Bemærk i øvrigt, at referenceintervallerne for Freelite-analyser formentlig vil blive revideret på baggrund af resultater fra iStopMM (52, 70) [1b].

Ad anbefaling 5, 6 og 8:

Anbefalingerne understøtter anbefaling 2 og 3 mht. afgrænsning af MGUS fra maligne og behandlingskrævende tilstande. De anbefalede tærskelværdier for knoglemarvsundersøgelse (KM-us.) og billeddiagnostik tager udgangspunkt i følgende retningslinjer:

- a) European Myeloma Network (EMN) 2014 (15)
- b) Mayo Clinic 2018 (44)
- c) International Myeloma Working Group (IMWG) 2019 (71)
- d) British Society for Haematology (BSH) 2023 (36)
- e) UpToDate 2024 (72)

Tærskelværdierne for KM-us. og billeddiagnostik hviler primært på retrospektive opgørelser over **progressionsrisikoen ved MGUS**, altså en antagelse om, der er tale om MGUS, inden diagnosen reelt står klar.:

- 1) Kyle et al. 2002: Blandt beboerne i det sydøstlige Minnesota (USA) blev 1384 diagnosticeret med MGUS i perioden 1960-1994. Med en median opfølgning på 15,4 år fandt man progression hos 115 (8,3%), hvoraf 75 med MM, 10 med AL amyloidose og 26 med non-Hodgkin lymfom. Samlede progressionsrisiko var 1%/år. Disse rater er vel at mærke uden korrektion for død af anden årsag. Når død tages med som konkurrerende risikofaktor, er progressionsraterne ca. halveret. Forfatterne opdaterede data i 2018 med median opfølgning på 34,1 år. Her kunne de vise, at livstidsrisikoen for at opleve progression af MGUS er ca. 10% (5, 29) [2b].
- 2) Baldini et al. 1996: Blandt 335 patienter diagnosticeret med MGUS på Ospedale Maggiore, Milano (Italien) i perioden 1974-1992 og med median opfølgning på 5,8 år progredierede 23 (6,9%) (73) [2b].
- 3) Cesana et al. 2002: Blandt 1104 patienter konsekutivt diagnosticeret med MGUS på tre norditalienske centre i perioden 1975-1998 og med median opfølgning på 5,4 år progredierede 64 (5,8%) (4) [2b].
- 4) Rosiñol et al. 2007: Blandt 359 patienter diagnosticeret med MGUS på Hospital Clínic, Barcelona (Spanien), i perioden 1970-2001 og med median opfølgning på 7,8 år progredierede 32 (8,9%) (74) [2b].
- 5) Turesson et al. 2004: Blandt 728 patienter diagnosticeret med MGUS i Skåne (Sverige) i perioden 1963-2000 og med median opfølgning på 10 år progredierede 84 (11,5%) (37) [2b].

- 6) Dispenzieri et al. 2010: Blandt patienterne i prævalensstudiet Kyle et al. 2006 undersøgte serum fra 18.357 patienter, hvoraf 146 havde letkæde-MGUS. Blandt 133 af disse og med median opfølgning på 8 år progredierede 3 (0,3%) (11, 32) [2b].

Mayo Clinics model for risikostratificering af MGUS, som WHO senere har adapteret, bygger på data fra Kyle et al. 2002. Modellen understøttes af data fra de fem andre retrospektive studier. Samlet oversigt over progressionsrisiko er vist i [tabel 6](#) (13, 32, 33) [2a].

Tærskelværdierne for KM-us. er undersøgt i et enkelt prospektivt studie, Eythorsson et al. 2024: Blandt deltagerne i iStopMM-studiet blev 1593 med formodet non-IgM MGUS randomiseret til KM-us. indenfor 12 mdr. efter inklusion. 1043 afgav evaluerbar knoglemarv, hvoraf 156 (15,0%) viste sig at have SMM og 2 (0,2%) MM (dvs. symptomfrie patienter med $\geq 60\%$ monoklonale plasmaceller i knoglemarven). Blandt 386 deltagere med formodet lavrisiko-MGUS (som vanligvis ikke tilbydes KM-us.) havde 6,2% SMM. Blandt 657 deltagere med formodet mellemrisiko-MGUS (som vanligvis tilbydes KM-us.) havde 132 (20,1%) SMM og 2 (0,3%) MM. Forfatterne udviklede på baggrund af blodprøveværdier en prædiktionsmodel for at have $\geq 10\%$ monoklonale plasmaceller i knoglemarven (dvs. SMM eller MM). Hvis denne model var blevet anvendt til alene at udføre KM-us. på deltagere med $\geq 10\%$ risiko for at have SMM, ville 613 (59%) ikke være blevet tilbudt KM-us.; blandt disse havde 22 (3,6%) SMM. KM-us. ville da alene være blevet tilbudt de resterende 430 (41%), hvoraf 134 (31%) havde SMM og 2 (0,5%) MM. Forfatterne konkluderer således, at deres risikomodel (tilgængelig på <https://istopmm.com/riskmodel/>) er bedre end Mayo Clinics til at udvælge de patienter, som forholdsvis trygt kan undlade KM-us. ved non-IgM MGUS. Modellen kan kun anvendes, hvis frie lette kæder er målt med assay fra Binding Site (ikke Siemens). Modellen er endnu ikke valideret eksternt (75) [1b].

Bemærk i øvrigt, at modellen er udviklet på baggrund af en befolkningscreening, hvorimod diagnostiske M-komponent-målinger i Danmark, formentlig oftest udføres på baggrund af et symptombillede, hvor klinikerens ønsker at udelukke en muligt underliggende kræftsygdom.

Tærskelværdierne for KM-us. og/eller billeddiagnostik er specifikt undersøgt i tre retrospektive opgørelser:

- 1) Mangiacavalli et al. 2013: Blandt 1271 hæmatologiske patienter udredt for paraproteinæmi (IgG eller IgA, lette kæder ej undersøgt) i perioden 1974-2010 på San Matteo-hospitalet, Pavia (Italien), var IgG-M-komponent < 15 g/L forbundet med 4,7% risiko for at overse myelomatose; hvis < 5 g/L var risikoen 0,8%. Selv små koncentrationer af IgA-M-komponent var imidlertid forbundet med betydelig risiko (18,8% ved IgA-M-komponent < 5 g/L). Ved M-komponent < 15 g/L (uanset IgG eller IgA) var der 2,5% risiko for at overse osteolytiske foci på konventionel røntgen af totalskelet (76) [2b].
- 2) Bustoros et al. 2019: Blandt 210 asymptomatiske patienter med IgG-M-komponent < 15 g/L i en amerikansk/græsk kohorte udredt i perioden 1998-2016 ville 56% være blevet klassificeret som lav- eller middellavrisiko-MGUS i stedet for rettelig SMM, hvis der ikke var blevet foretaget KM-us (77). Denne procentsats er betydeligt højere end i tilsvarende studier. Resultatet tyder derfor på et betydeligt element af selektionsbias [2b].

- 3) Sidiqi et al. 2020: I en kohorte af 2254 MM-patienter diagnosticeret på Mayo Clinic i perioden 2000-2016 ville < 0,5% være blevet tolket som lav- eller middellavrisiko-MGUS, hvis der ikke var blevet udført KM-us. og CT totalskelet (helkrop) (78) [2b].
- 4) Szabo et al. 2021: Blandt 2525 MM-patienter registreret i den nationale danske database 2012-2018 ville 33 (1,3%) med behandlingskrævende sygdom være blevet tolket som MGUS, hvis der ikke var blevet udført KM-us. og billeddiagnostik (79) [2b].

På baggrund af disse data er der international konsensus om, at KM-us. og billeddiagnostik kan udelades med lille risiko for at overse behandlingskrævende sygdom (type 2-fejl), når biokemien svarer til lav- eller middellavrisiko-MGUS (15, 36, 44, 71, 72, 76) [2b].

Vi har i brede træk lagt os op ad disse grænser. Men på baggrund af den begrænsede evidens har vi af hensyn til på den ene side national konsensus og på den anden side et rationelt ressourceforbrug valgt en række tilpasninger:

- a) En skærpelse svarende til M-komponent i form af hhv. IgG ≥ 15 og IgA ≥ 10 g/L, hvor vi anbefaler at gå direkte til at overveje udredning for myelomatose og ikke MGUS (dog kan fish analyse undlades ved primærdiagnostik).
- b) En skærpelse svarende til M-komponent i form af IgM 10-15 g/L, hvor vi anbefaler at gå direkte til at overveje udredning for malignt lymfom (80).
- c) En lempelse mht. at fravige KM-us. ved M-komponent i form af IgA < 2 g/L med abnorm letkæderatio.
- d) En lempelse af tærskelværdien for letkæderatio (kappa/lambda) svarende til EMN 2014 ($\leq 0,10$ eller ≥ 10 , jf. [tabel 5](#)) og ikke Mayo Clinic, som er mere restriktive ($\leq 0,125$ ≥ 8) (15, 44, 72, 76).

Anbefalingen om at udskyde udredning ved M-komponent under 1 g/L (anbefaling 6b) bunder i, at op til 10% af alle positive M-komponenter, særligt de helt små under eller omkring 1 g/L, er forbigående (4-7) [2b].

Anbefalingen om, at videre udredning bør overvejes nøje, hvis patienten har svær komorbiditet og/eller forventet restlevetid < 5 år og allerede med rimelig sandsynlighed har MGUS ("obs. MGUS"; anbefaling 6a), tager udgangspunkt i de internationale anbefalinger EMN 2014 og BSH 2023 med støtte i Vælg Klogt (15, 36, 81) [4].

Ad anbefaling 7:

Mere en reminder end en klinisk anbefaling, men vigtigt at fremhæve af hensyn til klinisk opfølgning, sundhedsøkonomi og forskning (82).

Patientværdier og – præferencer

Interventionen er præferencefølsom. Det er arbejdsgruppens erfaring, at flertallet accepterer udredningsprogrammet, når det handler om at enten kvalificere eller udelukke betydende risiko for kræftsygdom. Nogle er dog tilbøjelige til at afvise eller udskyde udredning, særligt patienter, som er svækkede

pga. anden sygdom eller belastende livssituation. Det gælder i mindre grad for blod- og urinprøver, i nogen grad for eventuel billeddiagnostik og i højere grad for eventuel KM-us. Dette punkt baserer sig på forfattergruppens kliniske erfaringer.

Rationale

Eftersom MGUS er en udelukkelsesdiagnose, er anbefalingerne lagt an på med acceptabel sikkerhedsmargin, rimelig ekspeditionstid og et rationelt ressourceforbrug at kunne udelukke malign eller behandlingskrævende sygdom.

Bemærkninger og overvejelser

Af hensyn til opretholdelse af den nødvendige ekspertise bør udredningen af patienter med paraprotein, inkl. abnorm kappa/lambda-ratio, varetages af læger på de hæmatologiske afdelinger. I forhold til antallet af patienter, som udredes har vi nogle overvejelser:

- En anslået prævalens af MGUS på ca. 5% blandt alle over 40 år (fra 1% blandt 41-45-årige til 13% blandt borgere over 85 år jf. iStopMM) samt en progressionsrisiko på ca. 0,5% per år, når man tager højde for død af anden årsag, svarer til ca. 700 nye patienter hvert år (22, 29). Dette stemmer ret godt overens med incidensen af de sygdomme, som vi må formode alle udvikles på baggrund af MGUS, nemlig ca. 800 per år: Myelomatose (550, hvoraf ca. 200 med SMM), lymfoplasmacytært lymfom/Waldenströms makroglobulinæmi (ca. 180) og AL amyloidose (ca. 60) (2, 22, 24, 83, 84). Dette taler således for, at resultaterne af iStopMM kan overføres til den danske befolkning.
- Hvis iStopMM's risikomodel i forhold til KM-us. kan valideres i en dansk patientpopulation eller tilsvarende, vil det kunne beregnes, hvor mange KM-us. der skal til for at finde et tilfælde af SMM eller MM blandt patienter med formodet non-IgM MGUS. Risikoen for at overse MM er på kun 0,2% i Eythorsson et al. Så hvis modellen holder, kunne man anbefale kun at tilbyde KM-us. til patienter med over 10% risiko for at overse SMM. Det ville svare til, at op til 10 personer med MGUS ville gennemgå KM-us. for at afdække ét tilfælde af SMM, hvoraf kun omtrent 7% vil være højrisiko-SMM(85). Er det rationelt? Det ville være ønskeligt, om vi kunne kvantificere fordelene i form af et number needed to screen (NNS), altså hvor mange KM-us. skal der til blandt patienter med formodet MGUS for at forhindre ét dødsfald af MM indenfor en given årrække – eller bare ét tilfælde af klinisk betydende og irreversibel organskade (86). I mangel af NNS-estimat kunne man i regi af Vælg Klogt overveje generelle retningslinjer for, hvor mange patienter med formodet præmalign tilstand man finder det rationelt at undersøge for ikke-behandlingskrævende malignitet. Det vil afhænge af flere faktorer såsom alder, komorbiditet, køn, malignitetstype samt ubehag og ressourceforbrug forbundet med udredningen (81, 87). Konkret kunne man i herværende tilfælde diskutere, om den acceptable risiko for at overse SMM ved formodet MGUS burde øges til 20 eller 30% og/eller diskutere, om denne grænse skulle afhænge af forventet restlevetid.

Behandling

10. MGUS bør ikke behandles, medmindre det foregår i protokol (D)
11. Ved udvikling af MGCS (se [tabel 7](#)) bør antineoplastisk behandling alene tilbydes ved aggressiv eller invaliderende sygdom. Behandlingen bør målrettes de klonale celler: ved IgM-MGCS således fortrinsvist som ved malignt B-cellelymfom og non-IgM-MGCS primært som ved myelomatose (C)
12. I forhold til risici for infektion (herunder COVID-19), trombose og fraktur bør patienter med MGUS ikke tilbydes andre forebyggende tiltag end baggrundsbeholdningen (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Ad anbefaling 10:

Der foreligger ingen evidens for, at antineoplastisk behandling af ukompliceret MGUS skulle mindske risikoen for komplikationer eller malign progression. Et enkelt studie undersøger dette: "Phase II Study of the CD38 Antibody Daratumumab in Patients With High-Risk MGUS and Low-Risk Smoldering Multiple Myeloma" (D-PRISM, NCT03236428), som i perioden 2018-2019 inkluderede 31 patienter i USA, hvoraf kun 2 med MGUS. Seneste data stammer fra 2019, hvor endnu ingen patienter var progredieret eller døde. Endelig opfølgning forventes i 2026 (88). Anbefalingen er derfor indtil videre en ekspertvurdering [5].

Ad anbefaling 11:

Anbefalingen tager udgangspunkt i følgende retningslinjer:

- a) European Myeloma Network (EMN) 2014 (15)
- b) Mayo Clinic 2018 (44)
- c) British Society for Haematology (BSH) 2023 (36)
- d) UpToDate 2024 (89)

Disse henviser alle til reviews vedrørende MGCS, som primært baserer sig på case-serier og kasuistikker (41, 42, 90) [4]. Det ligger udenfor denne retningslinjes område at vurdere selve evidensen bag behandling af MGCS.

Ad anbefaling 12:

Trods målbare korrelationer finder ingen af ovennævnte internationale retningslinjer de absolutte risici betydelige nok til, at der skulle være indikation for forebyggende behandling mod infektion, trombose eller fraktur på baggrund af MGUS alene (15, 36, 44, 89). Evidensen præsenteres herunder.

Risikoen for bakteriel infektion ved MGUS er undersøgt i følgende studier:

- 1) Gregersen et al. 1998: Blandt 1237 nordjyske MGUS-patienter fandt man i perioden 1981-1993 og med median opfølgning på 3,8 år i alt 40 tilfælde af registreret bakteræmi svarende til en 2,2 gange øget risiko sammenlignet med en matchet kontrolgruppe i baggrundsbefolkningen (91) [2b].
- 2) Bida et al. 2009: Med udgangspunkt i prævalensstudiet Kyle et al. 2006 sammenlignede man 605 MGUS-patienter med 16.793 kontroller. I perioden 1975-2006 og med median opfølgning på 24 år fandt man en uventet høj forekomst af bakteriel øvre luftvejsinfektion, spontan bakteriel peritonitis og mycobacterium-infektioner blandt MGUS-patienter, men i alt blot 11 tilfælde (48) [2b].
- 3) Kristinsson et al. 2012: Med udgangspunkt i den landsdækkende svenske MGUS-kohorte (Kristinsson et al. Oct. 2008) sammenlignede man 5326 svenske MGUS-patienter diagnosticeret i perioden 1958-2006 med 20161 kontroller. Ved 5 og 10 års opfølgning fandtes hhv. 736 og 1216 tilfælde af bakterielle infektioner blandt MGUS-patienter svarende til en dobbelt så høj risiko som baggrundsbefolkningen (56, 92) [2b].

Data fra disse studier skal tolkes med forbehold pga. risiko for selektionsbias.

Risikoen for COVID-19 ved MGUS er undersøgt i følgende studier:

- 1) Røgnvaldsson et al. 2021: Blandt deltagerne i iStopMM-studiet blev 32.047 i løbet af 2020 testet for COVID-19 og 1100 (3,4%) fundet positive, hvoraf 65 med MGUS. MGUS var imidlertid ikke forbundet med øget risiko for smitte, svær COVID-19 eller død (93) [1b].
- 2) Ashruf et al. 2023: I et retrospektivt, internationalt databasestudie defineredes to alders-, køn- og racematched kohorter à hver 58.668 patienter med og uden MGUS. I perioden 2020-2023 var MGUS forbundet med 12% mindre smitterisiko (10,3 vs. 11,7%), men blandt de smittede var MGUS forbundet med 14% overdødelighed (9,8 vs. 8,6%) (94) [2b].

MGUS er ikke medtaget i Sundhedsstyrelsens oversigt over personer med øget risiko ved COVID-19 (95) [2a].

Risikoen for trombose ved MGUS er undersøgt i følgende studier:

- 1) Kristinsson et al. Nov. 2008: Blandt over 4 mio. mænd indlagt på de amerikanske US Veterans Affairs-hospitaler i perioden 1980-1996 fandt man 2374 med MGUS. Blandt disse og med en median opfølgning på 3,0 år udkom 31 med dyb venetrombose (DVT) svarende til 3,3 gange øget risiko sammenlignet med patienter uden MGUS eller myelomatose (96) [2b].
- 2) Bida et al. 2009 (beskrevet under "Risiko for bakteriel infektion") fandt ingen sammenhæng mellem MGUS og tromboemboli (48) [2b].
- 3) Kristinsson et al. June 2010: Med udgangspunkt i den landsdækkende svenske MGUS-kohorte (Kristinsson et al. Oct. 2008) sammenlignede man 5326 svenske MGUS-patienter diagnosticeret i perioden 1958-2006 med 20161 kontroller. Ved både 5 og 10 års opfølgning var MGUS forbundet med 2,1 og 1,3 gange øget risiko for hhv. venøs og arteriel trombose (54, 92) [2b].
- 4) Gregersen et al. 2011: Blandt 1610 nordjyske MGUS-patienter uden tidligere DVT fandt man i perioden 1978-2005 og med median opfølgning på 7,8 år i alt 50 tilfælde af DVT svarende til 1,4 gange øget risiko sammenlignet med en matchet kontrolgruppe i baggrundsbefolkningen (97) [2b].

- 5) Rögnvaldsson et al. 2023: Blandt de 3353 MGUS-patienter i iStopMM-studiet og med median opfølgning på 3,7 år fandt man 260 tilfælde af venøs trombose svarende til 1,3 gange øget risiko sammenlignet med baggrundsbefolkningen. Der kunne ikke vises signifikant sammenhæng mellem MGUS og arteriel trombose (57) [1b].

Pånær Rögnvaldsson et al. 2023, skal data fra disse studier tolkes med forbehold pga. risiko for selektionsbias.

Risikoen for fraktur ved MGUS er undersøgt i følgende studier:

- 1) Melton et al. 2004: Blandt de 1384 MGUS-patienter i Minnesota-kohorten (Kyle et al. 2002) fulgte man 488 fra Olmsted County i mediant 7,2 år. Blandt disse udviklede 200 fraktur svarende til 2,7 gange øget risiko for fraktur i det aksiale skelet sammenlignet med baggrundsbefolkningen. Der kunne ikke vises signifikant sammenhæng mellem MGUS og ekstremitetsfrakturer (5, 98) [2b].
- 2) Gregersen et al. 2006: Blandt 1535 nordjyske MGUS-patienter fandt man i perioden 1978-2003 og med median opfølgning på 6,3 år i alt 187 førstegangs-frakturer svarende til 1,4 gange øget risiko sammenlignet med en matchet kontrolgruppe i baggrundsbefolkningen (99) [2b].
- 3) Kristinsson et al. Oct. 2010: Med udgangspunkt i den landsdækkende svenske MGUS-kohorte (Kristinsson et al. Oct. 2008) sammenlignede man 5326 svenske MGUS-patienter diagnosticeret i perioden 1958-2006 med 20161 kontroller. Ved 5 og 10 års opfølgning fandtes hhv. 1,7 og 1,6 gange øget risiko for fraktur (alle typer) sammenlignet med en matchet kontrolgruppe (55, 92) [2b].
- 4) Thorsteinsdottir et al. 2017: Blandt 5764 islændinge over 67 år i 2002 identificerede man 575 med MGUS, som blev fulgt indtil 2011 med median opfølgning på 8,2 år. For hele gruppen fandt man ingen sammenhæng mellem MGUS og fraktur, men mænd med MGUS havde 1,5 gange øget risiko for fraktur sammenlignet med mænd i baggrundsbefolkningen. Studiet viste desuden ingen sammenhæng mellem MGUS og knogletæthed (58) [1b].

Data fra de tre førstnævnte studier skal tolkes med forbehold pga. risiko for selektionsbias.

Patientværdier og – præferencer

Som argumenteret ved screening skal behandling kun tilbydes, når ulemper og bivirkninger opvejes af reduceret sygelighed eller dødelighed. Det er ikke tilfældet ved MGUS, medmindre der er tale om progression eller MGCS eller i protokol efter informeret samtykke.

Rationale

Der foreligger aktuelt ikke evidens for, at a) MGUS kan elimineres, eller b) at behandling rettet mod MGUS i sig selv kan reducere risikoen for progression, komplikationer eller død. Samtidig er de observerede sammenhænge mellem MGUS og hhv. infektion, trombose og frakturrisiko forbundet med lav absolut risiko og derfor ikke af en størrelsesorden, som retfærdiggør profylaktiske tiltag, som adskiller sig fra tilbud i baggrundsbefolkningen.

Bemærkninger og overvejelser

Hvis udredningsprogrammet afdækker anden hidtil ukendt behandlingskrævende sygdom, som ikke er en komplikation til MGUS, bør patienten henvises til relevant specialist eller afdeling. Fx bør MGUS-patienter med nydiagnosticeret osteoporose således følges og behandles for osteoporose i almen praksis eller endokrinologisk regi. Anbefalingen vil formentlig blive revideret afhængigt af fremtidige resultater af studierne iStopMM og PROMISE (9, 23).

Opfølgning og information

13. Ved fastsat MGUS-diagnose bør der lægges en opfølgningsplan, som er tilpasset forventet restlevetid, progressionsrisiko og et rationelt hensyn til ressourceforbrug jf. [tabel 8](#) (B)
- a. Ved forventet restlevetid < 5 år står ulemperne ved opfølgning af MGUS ikke mål med de mulige fordele. Forløbet bør afsluttes uden yderligere kontrol, og der kan gives besked til patient jf. [bilag 3A](#) og til læge jf. [bilag 4A](#).
 - b. Vanligvis tilbydes kontrol, så længe forventet restlevetid er over fem år. Men ved non-IgM-MGUS med lav- eller mellemrisiko for progression kan forløbet eventuelt afsluttes uden yderligere kontrol og med besked til patient jf. [bilag 3A](#) og til læge jf. [bilag 4A](#)
 - c. Opfølgning kan almindeligvis foregå udenfor hæmatologisk regi med besked til patient jf. [bilag 3B](#) og til læge jf. [bilag 4B](#)
 - d. Ved tilbud om kontrol med fortsat forløb i hæmatologisk regi kan patienten informeres jf. [bilag 3C](#)

Tabel 8: Opfølgningsprogram for MGUS		
Kriterier	1. kontrol*	Anbefaling herefter*
Forventet restlevetid < 5 år	Ingen	Afslut direkte†

M-komponent: IgG < 5 g/L <i>eller</i> IgA < 2 g/L <i>eller</i> IgM < 5 g/L <i>eller</i> Letkæde-MGUS OG for alle: kappa/lambda 0,11-9,9	Ingen <i>eller</i> Efter 6 mdr.	Afslut direkte [‡] <i>eller</i> Afslut ved stabile forhold efter 6 mdr. <i>eller</i> Årlig livslang kontrol
M-komponent: IgM 5,0-9,9 g/L	6 mdr.	Årligt i ca. 3 år og afslut ved stabile forhold <i>eller</i> Årlig livslang kontrol
Øvrige med lav- og middellav risiko for progression	Ingen <i>eller</i> Efter 6 mdr.	Afslut direkte [‡] <i>eller</i> Afslut ved stabile forhold efter 6 mdr. <i>eller</i> Årlig livslang kontrol
Øvrige middelhøj risiko	6 mdr.	Årligt i ca. 3 år og afslut ved stabile forhold <i>eller</i> Årlig livslang kontrol
Høj eller ukendt risiko	6 mdr.	Årligt livslang kontrol
* : Opfølgende kontrol kan almindeligvis foregå udenfor hæmatologisk regi med instruktioner til patienten jf. bilag 3B (eller hvis fortsat i hæmatologisk regi: bilag 3C) og til læge jf. bilag 4B . ‡ : Med afslutning menes uden yderligere klinisk eller paraklinisk kontrol, men med instruktion til patienten jf. bilag 3A og til læge jf. bilag 4A .		

14. Opfølgning bør afklare, om der er tegn til progression jf. [tabel 9](#), og om videre opfølgning fortsat er indiceret (A)

- a. **Klinik:** Patienten bør screenes for udvikling af red flags jf. [tabel 3](#). Det kan vurderes på baggrund af selvrapportering og eventuelle sundhedskontakter siden sidst. Kontrol af patienter med non-IgM-MGUS bør kunne varetages per telefon/virtuelt og kun undtagelsesvist med fysisk fremmøde.
- b. **Paraklinik:** Screening bør omfatte blodprøver for M-komponent og frie lette kæder samt undersøgelse for anæmi, nyrepåvirkning og hypercalcæmi. Døgnurin er alene indiceret i de ekstremt sjældne tilfælde, hvor tilstanden uden held er forsøgt monitoreret med frie lette kæder i perifert blod.
- c. Ved bestyrket klinisk mistanke om progression skal patienten tilbydes udredning jf. relevante RKKP-retningslinje.

- d. Ved udvikling af usædvanlige sygdomstegn, som ikke er nævnt under red flags ([tabel 3](#)), bør patienten screenes for MGCS (se [tabel 7](#)). Dette vil være sjældent.
- e. Ved tegn til stabil MGUS skal det vurderes, om der fortsat er indikation for kontrol jf. [tabel 8](#).

Tabel 9: Flowchart ved opfølgning af MGUS		Kriterier	Plan
Hvis en af følgende siden diagnose:		<ul style="list-style-type: none"> • M-komponent ≥ 30 g/L • M-komponent-stigning $\geq 50\%$, min. 5 g/L (fx fra 1,3 til 6,3) • Letkædestigning* på mindst 100 mg/L (fx fra 50 til 150) og samtidig kappa/lambda enten $<0,10$ eller > 10 • Urin-paraprotein ≥ 500 mg/døgn • Biopsipåvist amyloid 	<p>Obs. progression: Udred jf. RKKP-retningslinje for Lymfoplasmacytisk lymfom/ Waldenströms makroglobulinæmi (IgM, lymfadenopati) eller Myelomatose eller AL amyloidose</p>
Hvis ingen af ovenstående		<p>MEN udvikling siden sidst af 1 eller flere RED FLAGS (jf. tabel 3)</p>	
		<p>OG ingen nye red flags, men usædvanlige sygdomstegn</p>	
		<p>OG ingen nye red flags</p>	<p>Stabil MGUS: Fortsæt eller afslut jf. tabel 8</p>
*: Stigning i den lette kæde med højeste koncentration (= involverede lette kæde, enten kappa eller lambda)			

15. Ved patientinformation om MGUS bør der tages udgangspunkt i, at tilstanden er almindelig og hos langt de fleste ganske fredelig (B)

- a. MGUS er en almindelig tilstand. Forekomsten stiger med alderen fra ca. 1% hos 41-45 årige til ca. 10% ved alder over 70 år.

- b. MGUS er ikke en kræftsygdom, men at betragte som celleforandringer i immunforsvaret, der hos de fleste (over 90%) aldrig vil give anledning til behandling.
- c. MGUS er næsten altid et tilfældigt fund, der ikke forklarer, hvorfor man eventuelt fortsat er eller føler sig syg.
- d. Risikoen for udvikling af MGUS til kræft eller behandlingskrævende sygdom er lille, i gennemsnit ca. 1% per år. Samtidig sygdom vil derfor mest sandsynligt være udløst af noget andet end MGUS. Pga. død af andre årsager er livstidsrisikoen for at nå at opleve progression af MGUS kun ca. 10%.
- e. Hvis MGUS udvikler sig til en kræftsygdom, kan det typisk vise sig som uventede rygmerter, svulster, svær nattesved, stærkt skummende urin eller svigtende helbred over uger til måneder. Patienten bør i så fald kontakte sin læge.
- f. Kontrolforløb tilbydes kun til patienter, som efter lægelig vurdering skønnes at kunne have en lille, men dog betydelig fordel heraf. Det store flertal af patienter i kontrolforløb vil livslangt have uændret MGUS.
- g. Afslutning, evt. efter en periode med kontrol, sker efter en lægelig vurdering af, at risikoen for ondartet udvikling af MGUS herfra er så lille, at det næppe vil ske i patientens levetid.

Litteratur og evidensgennemgang

Ad anbefaling 13 og 14:

Anbefalingerne om differentieret opfølgningshyppighed og varighed samt afslutning ved forventet restlevetid under fem år tager udgangspunkt i følgende retningslinjer:

- a) European Myeloma Network (EMN) 2014 (15)
- b) Mayo Clinic 2018 (44)
- c) British Society for Haematology (BSH) 2023 (36)
- d) UpToDate 2024 (89)

Disse anbefalinger hviler primært på de retrospektive opgørelser af progressionsrisiko ved MGUS som beskrevet i detaljer under baggrunden for anbefaling 6 og som vist i [tabel 5](#) (4, 5, 13, 29, 32, 33, 37, 73, 74) [2b].

Effekten af opfølgning ved MGUS er endnu ikke undersøgt prospektivt, men studierne er i gang (iStopMM og PROMISE) (9, 23). Retrospektivt har tre studier undersøgt effekten på overlevelse ved MM, hvis MGUS i

forvejen var kendt. Disse studier, som er gennemgået under baggrunden for anbefaling 1 (screening), fandt 14-17% længere overlevelse ved kendt MGUS (59-61) [2b].

Et enkelt studie har retrospektivt undersøgt, hvorledes regelmæssig opfølgning af MGUS påvirker diagnostik af MM: Bianchi et al. gennemgik 116 patienter på Mayo Clinic, Minnesota (USA), som i perioden 1973-2004 progredierede fra MGUS til MM. Heraf var 80 blevet fulgt hvert andet år eller hyppigere for deres MGUS. Blandt disse blev progression opfanget hos 13 (16%) i forbindelse med rutineprøver alene, hvorimod 65 (81%) debuterede udenfor kontrol med enten symptomer eller sygdom, som afslørede MM. Blandt de patienter, som var blevet fulgt med lavrisiko-MGUS og som udviklede MM, blev kun 2 (7%) opfanget på rutineprøver. Studiet fandt, at regelmæssig opfølgning markant oftere fangede progression fra MGUS til SMM end sporadisk/uregelmæssig opfølgning (30 vs. 11%). Regelmæssig opfølgning var derimod ikke forbundet med færre komplikationer ved MM-diagnose (100) [2b].

Samlet set er det uklart, om regelmæssig opfølgning af MGUS kan forhindre udvikling af alvorlige MM-komplikationer såsom medullært tværsnit og irreversibelt nyresvigt.

Ad anbefaling 15:

Anbefalingen kan ses som et resumé for lægperson af hele denne retningslinje. Formålet er i enkle vendinger at beskrive, hvad MGUS er, og hvad det i praksis betyder, med henblik på at klæde patienten godt på til egenomsorg, mindske sygdomsangst og mindske forbruget af sundhedsressourcer på unødige kontroller [2b].

Patientværdier og – præferencer

Interventionen er præferencefølsom. Det er vores erfaring, at flertallet accepterer opfølgning, især fordi det handler om rettidig opsporing af eventuel kræftsygdom. Nogle er dog tilbøjelige til at afvise eller udskyde opfølgning, særligt patienter, som er svækkede pga. anden sygdom eller belastende livssituation. Opfølgning er forbundet med et relativt lille fysisk ubehag i forbindelse med blodprøvetagning og evt. psykisk belastning ved kontakt med sundhedsvæsnet. Til gengæld tyder kvalitative studier på, at denne belastning opvejes ved sober information om MGUS og trygheden ved, at der bliver holdt øje med, om tilstanden udvikler sig (101-103).

Rationale

Evidensen for rutinemæssig opfølgning af MGUS er beskeden. I forhold til progression fra MGUS til MM opdages kun ca. 16% i forbindelse med rutinemæssig kontrol. Eftersom MGUS ikke i sig selv er behandlingskrævende, men medfører en øget risiko for kræft og non-maligne komplikationer, er anbefalingerne lagt an på det færreste antal kontakter og undersøgelser under forsvarlig opfølgning, så længe patienten vurderes at kunne have gavn af tidlig diagnostik.

Bemærkninger og overvejelser

Vi har tilpasset internationale anbefalinger til et dansk system, hvor næsten 90% af alle sundhedskontakter varetages af primærsektoren (104). Det indebærer en forventning om, at patienter både med og uden MGUS søger læge, når de bliver alvorligt syge eller bekymrede for at kunne være det.

Samtidig har vi ladet det stå valgfrit for ansvarlige kliniker, a) om patienter med lav- og mellemrisiko-MGUS skal afsluttes umiddelbart eller have opfølgende kontrol, samt b) om opfølgning kan foregå udenfor hæmatologisk regi. Sidstnævnte valgfrihed afhænger dog af lokale forhold.

Anbefalingen understøttes af den endnu meget begrænsede evidens bag effekten af rutinemæssig kontrol jf. Bianchi et al. (100). Data fra iStopMM forventes at afklare disse forhold betragteligt.

4. Referencer

1. Dansk Lymfom G. Lymfoplasmacytært lymfom/Waldenströms makroglobulinæmi. 2024 2024.
2. Hermansen NEU, Silkjær T, Hansen CT, Aagaard TG, Gregersen H. Monoklonal gammopati med ubestemt signifikans. *Ugeskrift for Læger*. 2020;182(10).
3. Maura F, Bergsagel PL. Molecular Pathogenesis of Multiple Myeloma. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2024;38(2):267-79.
4. Cesana C, Klersy C, Barbarano L, Nosari AM, Crugnola M, Pungolino E, et al. Prognostic Factors for Malignant Transformation in Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Smoldering Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(6):1625-34.
5. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, et al. A Long-Term Study of Prognosis in Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(8):564-9.
6. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Remstein ED, Offord JR, Larson DR, et al. Long-term follow-up of IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2003;102(10):3759-64.
7. Palmason R, Berlanga O, Sigurdsson JK, Rögnvaldsson S, Thorsteinsdóttir S, Ekberg S, et al. Transient M-Proteins: Epidemiology, Causes, and the Impact of Mass Spectrometry: The Istopmm Study. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):2338-40.
8. Tate JR. The Paraprotein - an Enduring Biomarker. *The Clinical Biochemist Reviews*. 2019;40(1):5-22.
9. El-Khoury H, Lee DJ, Alberge J-B, Redd R, Cea-Curry CJ, Perry J, et al. Prevalence of monoclonal gammopathies and clinical outcomes in a high-risk US population screened by mass spectrometry: a multicentre cohort study. *The Lancet Haematology*. 2022;9(5):e340-e9.
10. Kristinsson SY, Rögnvaldsson S, Thorsteinsdóttir S, Reed ER, Oskarsson JTT, Petursdóttir I, et al. Screening for Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: A Population-Based Randomized Clinical Trial. First Results from the Icelandic Screens, Treats, or Prevents Multiple Myeloma (iStopMM) Study. *Blood*. 2021;138(Supplement 1):156-.
11. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR, et al. Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(13):1362-9.
12. Rögnvaldsson S, Oskarsson JTT, Thorsteinsdóttir S. Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (MGUS) with Multiple Paraproteins Results from the Population-Based Istopmm Screening Study. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):10024-6.
13. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBdO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720-48.
14. Cook JR, Swerdlow SH, Sohani AR, Pileri SA, Harris NL, Jaffe ES, et al. IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al., editors. *WHO Classifications of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2017. p. 236.
15. Donk NWCJ, Palumbo A, Johnsen HE, Engelhardt M, Gay F, Gregersen H, et al. The clinical relevance and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and related disorders: recommendations from the European Myeloma Network. *Haematologica*. 2014;99(6):984-96.
16. McKenna RW, Kyle RA, Kuehl WM, Harris NL, Coupland RW, Fend F. Plasma cell neoplasms. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al., editors. *WHO Classifications of*

Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2017. p. 241-58.

17. Richardson AK, Rönvaldsson S, Ekberg S, Sverrisdóttir I, Thorsteinsdóttir I, Olafsson I, et al. P1938: DISPARITIES OF THE SEXES IN THE PREVALENCE AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF MGUS; RESULTS FROM THE SCREENED POPULATION-BASED ISTOPMM STUDY. HemaSphere. 2024; Ahead of print.
18. Landgren O, Katzmann JA, Hsing AW, Pfeiffer RM, Kyle RA, Yeboah ED, et al. Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance Among Men in Ghana. Mayo Clinic Proceedings. 2007;82(12):1468-73.
19. Marinac CR, Ghobrial IM, Birmann BM, Soiffer J, Rebbeck TR. Dissecting racial disparities in multiple myeloma. Blood Cancer Journal. 2020;10(2):19.
20. Castaneda-Avila MA, Ulbricht CM, Epstein MM. Risk factors for monoclonal gammopathy of undetermined significance: a systematic review. Annals of Hematology. 2021;100(4):855-63.
21. Clay-Gilmour AI, Kumar S, Rajkumar SV, Rishi A, Kyle RA, Katzmann JA, et al. Risk of MGUS in relatives of multiple myeloma cases by clinical and tumor characteristics. Leukemia. 2019;33(2):499-507.
22. Love TJ, Rönvaldsson S, Thorsteinsdóttir S, Aspelund T, Reed ER, Vidarsson B, et al. Prevalence of MGUS Is High in the Istopmm Study but the Prevalence of IgA MGUS Does Not Increase with Age in the Way Other Immunoglobulin Subtypes Do. Blood. 2022;140(Supplement 1):256-8.
23. Rönvaldsson S, Love TJ, Thorsteinsdóttir S, Reed ER, Óskarsson JÞ, Pétursdóttir Í, et al. Iceland screens, treats, or prevents multiple myeloma (iStopMM): a population-based screening study for monoclonal gammopathy of undetermined significance and randomized controlled trial of follow-up strategies. Blood Cancer Journal. 2021;11(5):94.
24. Danmarks S. FOLK1A: Folketal den 1. i kvartalet efter område, køn, alder og civils stand. 2023.
25. Landgren O, Graubard BI, Katzmann JA, Kyle RA, Ahmadizadeh I, Clark R, et al. Racial disparities in the prevalence of monoclonal gammopathies: a population-based study of 12 482 persons from the National Health and Nutritional Examination Survey. Leukemia. 2014;28(7):1537-42.
26. Landgren O, Gridley G, Turesson I, Caporaso NE, Goldin LR, Baris D, et al. Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and subsequent multiple myeloma among African American and white veterans in the United States. Blood. 2006;107(3):904-6.
27. O'Donnell EK, Borden BA, Ghobrial IM. Early Detection of Precursor Diseases of Multiple Myeloma. Hematology/Oncology Clinics of North America. 2024;38(4):743-53.
28. Landgren O. Advances in MGUS diagnosis, risk stratification, and management: introducing myeloma-defining genomic events. Hematology. 2021;2021(1):662-72.
29. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, Dispenzieri A, Kumar S, Cerhan JR, et al. Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. New England Journal of Medicine. 2018;378(3):241-9.
30. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmann JA, Caporaso NE, Hayes RB, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. Blood. 2009;113(22):5412-7.
31. Therneau TM, Kyle RA, Melton LJ, Larson DR, Benson JT, Colby CL, et al. Incidence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Estimation of Duration Before First Clinical Recognition. Mayo Clinic Proceedings. 2012;87(11):1071-9.
32. Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA, Larson DR, Melton LJ, Colby CL, et al. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. Lancet. 2010;375(9727):1721-8.

33. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, Melton LJ, Bradwell AR, Clark RJ, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2005;106(3):812-7.
34. Pérez-Persona E, Mateo G, García-Sanz R, Mateos MV, De Las Heras N, De Coca AG, et al. Risk of progression in smouldering myeloma and monoclonal gammopathies of unknown significance: Comparative analysis of the evolution of monoclonal component and multiparameter flow cytometry of bone marrow plasma cells. *British Journal of Haematology*. 2010;148(1):110-4.
35. Pérez-Persona E, Vidriales MB, Mateo G, García-Sanz R, Mateos MV, De Coca AG, et al. New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood*. 2007;110(7):2586-92.
36. Stern S, Chaudhuri S, Drayson M, Henshaw S, Karunanithi K, Willis F, et al. Investigation and management of the monoclonal gammopathy of undetermined significance: A British Society for Haematology Good Practice Paper. *British Journal of Haematology*. 2023;202(4):734-44.
37. Turesson I, Kovalchik SA, Pfeiffer RM, Kristinsson SY, Goldin LR, Drayson MT, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of lymphoid and myeloid malignancies: 728 cases followed up to 30 years in Sweden. *Blood*. 2014;123(3):338-45.
38. Eisele L, Dürig J, Hüttmann A, Dührsen U, Assert R, Bokhof B, et al. Prevalence and progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance and light-chain MGUS in Germany. *Annals of Hematology*. 2012;91(2):243-8.
39. Mullikin TC, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Buadi FK, Lacy MQ, Lin Y, et al. Clinical characteristics and outcomes in biclonal gammopathies. *American Journal of Hematology*. 2016;91(5):473-5.
40. Pang L, Rajkumar SV, Kapoor P, Buadi F, Dispenzieri A, Gertz M, et al. Prognosis of young patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *Blood Cancer Journal*. 2021;11(2):26.
41. Feraud J-P, Bridoux F, Dispenzieri A, Jaccard A, Kyle RA, Leung N, et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. *Blood*. 2018;132(14):1478-85.
42. Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, Nasr SH, Cockwell P, Feraud J-P, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood*. 2012;120(22):4292-5.
43. Bruehl FK, Mannion P, Barbato E, Nakashima MO, Cook JR. IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance: clinicopathologic features with and without IgM-related disorders. *Haematologica*. 2023;108(10):2764-73.
44. Go RS, Rajkumar SV. How I manage monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2018;131(2):163-73.
45. Khwaja J, D'Sa S, Minnema MC, Kersten MJ, Wechalekar A, Vos JM. IgM monoclonal gammopathies of clinical significance: diagnosis and management. *Haematologica*. 2022;107(9):2037-50.
46. Leung N, Bridoux F, Batuman V, Chaidos A, Cockwell P, D'Agati VD, et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nature Reviews Nephrology*. 2019;15(1):45-59.
47. Atkin C, Reddy-Kolanu V, Drayson MT, Sapey E, Richter AG. The prevalence and significance of monoclonal gammopathy of undetermined significance in acute medical admissions. *British Journal of Haematology*. 2020;189(6):1127-35.

48. Bida JP, Kyle RA, Therneau TM, Melton LJ, Plevak MF, Larson DR, et al. Disease associations with monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-based study of 17,398 patients. *Mayo Clinic proceedings*. 2009;84(8):685-93.
49. Kristinsson SY, Bjorkholm M, Andersson TML, Eloranta S, Dickman PW, Goldin LR, et al. Patterns of survival and causes of death following a diagnosis of monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-based study. *Haematologica*. 2009;94(12):1714-20.
50. Sigurbergsdóttir AÝ, Love TJ, Kristinsson SY. Autoimmunity, Infections, and the Risk of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:876271.
51. Sigurbergsdóttir AÝ, Rögnvaldsson S, Thorsteinsdóttir S, Sverrisdóttir I, Sigurðardóttir GÁ, Viðarsson B, et al. Disease associations with monoclonal gammopathy of undetermined significance can only be evaluated using screened cohorts: results from the population-based iStopMM study. *Haematologica*. 2023.
52. Long TE, Rögnvaldsson S, Thorsteinsdóttir S, Sverrisdóttir I, Eythorsson E, Indridason O, et al. Revised Definition of Free Light Chains in Serum and Light Chain Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: Results of the Istopmm Study. *Blood*. 2023;142(Supplement 1):535-.
53. Sverrisdóttir I, Thorsteinsdóttir S, Rögnvaldsson S, Aspelund T, Viðarsson B, Onundarson PT, et al. Association Between Autoimmune Diseases and Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: An Analysis From a Population-Based Screening Study. *Annals of Internal Medicine*. 2024;177(6):711-8.
54. Kristinsson SY, Pfeiffer RM, Bjorkholm M, Goldin LR, Schulman S, Blimark C, et al. Arterial and venous thrombosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: a population-based study. *Blood*. 2010;115(24):4991-8.
55. Kristinsson SY, Tang M, Pfeiffer RM, Bjorkholm M, Blimark C, Mellqvist UH, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of skeletal fractures: a population-based study. *Blood*. 2010;116(15):2651-5.
56. Kristinsson SY, Tang M, Pfeiffer RM, Bjorkholm M, Goldin LR, Blimark C, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of infections: a population-based study. *Haematologica*. 2012;97(6):854-8.
57. Rögnvaldsson S, Gasparini A, Thorsteinsdóttir S, Sverrisdóttir I, Eythorsson E, Long TE, et al. Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and the Risk of Thrombotic Events: Results from Istopmm, a Population-Based Screening Study in Iceland. *Blood*. 2023;142(Supplement 1):216-.
58. Thorsteinsdóttir S, Lund SH, Lindqvist EK, Thordardóttir M, Sigurdsson G, Costello R, et al. Bone disease in monoclonal gammopathy of undetermined significance: results from a screened population-based study. *Blood Advances*. 2017;1(27):2790-8.
59. Sigurdardóttir EE, Turesson I, Lund SH, Lindqvist EK, Mailankody S, Korde N, et al. The Role of Diagnosis and Clinical Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance on Survival in Multiple Myeloma. *JAMA oncology*. 2015;1(2):168-74.
60. Go RS, Gundrum JD, Neuner JM. Determining the clinical significance of monoclonal gammopathy of undetermined significance: A SEER-medicare population analysis. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2015;15(3):177-86.e4.
61. Goyal G, Rajkumar SV, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Dispenzieri A, et al. Impact of prior diagnosis of monoclonal gammopathy on outcomes in newly diagnosed multiple myeloma. *Leukemia*. 2019;33(5):1273-7.
62. Sundhedsstyrelsen. Anbefalinger vedrørende nationale screeningsprogrammer. Version 1.0 ed: Sundhedsstyrelsen; 2014 2014/11/1/.

63. Mohyuddin GR, Chakraborty R, Cliff ERS. The promise and harms of screening for plasma cell dyscrasias. *British Journal of Haematology*. 2023;bjh.18634.
64. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasm s: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022;140(11):1229-53.
65. Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, Fonseca R, Greipp PR, McMaster ML, et al. Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: Con sensus Panel Recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Seminars in Oncology*. 2003;30(2):110-5.
66. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology*. 2014;15(12):e538-e48.
67. Jacobs JFM, Hoedemakers RMJ, Teunissen E, Velthuis H. N Latex FLC serum free light-chain assays in patients with renal impairment. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2014;52(6).
68. Kennard A, Hawley C, Tate J, Klingberg S, Pretorius C, Hutchison C, et al. Comparison of Freelite™ and N Latex serum free light chain assays in s ubjects with end stage kidney disease on haemodialysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2016;54(6).
69. Schieferdecker A, Hörber S, Ums M, Besemer B, Bokemeyer C, Peter A, et al. Comparison of three different serum-free light-chain assays—implications on diagnostic and therapeutic monitoring of multiple myeloma. *Blood Cancer Journal*. 2020;10(1):2.
70. Long TE, Indridason OS, Palsson R, Rognvaldsson S, Love TJ, Thorsteinsdottir S, et al. Defining new reference intervals for serum free light chains in individuals with chronic kidney disease: Results of the iStopMM study. *Blood Cancer Journal*. 2022;12(9):133.
71. Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, Durie BGMM, Mateos M-VV, Lonial S, et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *The Lancet Oncology*. 2019;20(6):e302-e12.
72. Laubach JP. Diagnosis of monoclonal gammopathy of undetermined significance. In: Post TW, editor. *UpToDate: Wolters Kluwer*; 2024.
73. Baldini L, Guffanti A, Cesana BM, Colombi M, Chiorboli O, Damilano I, et al. Role of different hematologic variables in defining the risk of malignant transformation in monoclonal gammopathy. *Blood*. 1996;87(3):912-8.
74. Rosiñol L, Cibeira MT, Montoto S, Rozman M, Esteve J, Filella X, et al. Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: Predictors of Malignant Transformation and Recognition of an Evolving Type Characterized by a Progressive Increase in M Protein Size. *Mayo Clinic Proceedings*. 2007;82(4):428-34.
75. Eythorsson E, Rognvaldsson S, Thorsteinsdottir S, Einarsson Long T, Reed ER, Sigurdardottir GA, et al. Development of a Multivariable Model to Predict the Need for Bone Marrow Sampling in Persons With Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: A Cohort Study Nested in a Clinical Trial. *Annals of Internal Medicine*. 2024:M23-2540.
76. Mangiacavalli S, Cocito F, Pochintesta L, Pascutto C, Ferretti V, Varettoni M, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: a new proposal of workup. *European Journal of Haematology*. 2013;91(4):356-60.
77. Bustoros M, Kastiris E, Sklavenitis-Pistofidis R, Liu CJ, Hornburg K, Kanellias N, et al. Bone marrow biopsy in low-risk monoclonal gammopathy of undetermined significance reveals a novel smoldering multiple myeloma risk group. *American Journal of Hematology*. 2019;94(5).

78. Sidiqi MH, Aljama M, Kumar SK, Jevremovic D, Buadi FK, Warsame R, et al. The role of bone marrow biopsy in patients with plasma cell disorders: should all patients with a monoclonal protein be biopsied? *Blood Cancer Journal*. 2020;10(5):52.
79. Szabo AG, Klausen TW, Abildgaard N, Gregersen H, Silkjær T, Pedersen PT, et al. Incidence and clinical characteristics of multiple myeloma with low M- protein levels and normal values of hemoglobin, creatinine, calcium, and serum free light chain ratio. *Blood Cancer Journal*. 2021;11(4):70.
80. Dansk Lymfom G, Dansk Myelomatose Studie G. Rekommandationer for diagnostik og behandling af: Lymfoplasmacytært lymfom/ Waldenströms macroglobulinæmi. 2017 2017.
81. Mallin B, Høffer M, Raft CF, Axelsen S. The Danish Choosing Wisely concept. *Danish Medical Journal*. 2021;68(10):A11200889.
82. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. Genève, Switzerland: World Health Organization (WHO); 1993 1993.
83. Dansk Lymfom G. National årsrapport: Malignt Lymfom og CLL 2021. 2022 2022.
84. Dmsg. Dansk Myelomatose Database - Årsrapport 2021. 2022 2022.
85. Thorsteinsdóttir S, Gíslason GK, Aspelund T, Rögnvaldsson S, Óskarsson JÞ, Sigurðardóttir GÁ, et al. Prevalence of smoldering multiple myeloma based on nationwide screening. *Nature Medicine*. 2023;29(2):467-72.
86. Rembold CM. Number needed to screen: development of a statistic for disease screening. *BMJ*. 1998;317(7154):307-12.
87. Hilal T, Munoz J. Choosing Wisely® in Hematology: Have We Made a Difference? *Current Hematologic Malignancy Reports*. 2020;15(4):241-7.
88. Nadeem O, Redd RA, Koontz MZ, Matous JV, Yee AJ, Zonder JA, et al. A Phase II Study of Daratumumab in Patients with High-Risk MGUS and Low-Risk Smoldering Multiple Myeloma. *Blood*. 2021;138(Supplement 1):1649-.
89. Kristinsson SY. Clinical course and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance. In: Post TW, editor. *UpToDate* 2024.
90. Dispenzieri A. Monoclonal gammopathies of clinical significance. *Hematology*. 2020;2020(1):380-8.
91. Gregersen H, Madsen KM, Sørensen HT, Schønheyder HC, Ibsen JS, Dahlerup JF. The risk of bacteremia in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *European Journal of Haematology*. 1998;61(2):140-4.
92. Kristinsson SY, Björkholm M, Goldin LR, McMaster ML, Turesson I, Landgren O. Risk of lymphoproliferative disorders among first-degree relatives of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinemia patients: a population-based study in Sweden. *Blood*. 2008;112(8):3052-6.
93. Rögnvaldsson S, Eythorsson E, Thorsteinsdóttir S, Vidarsson B, Onundarson PT, Agnarsson BA, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and COVID-19: a population-based cohort study. *Blood Cancer Journal*. 2021;11(12):191.
94. Ashruf OS, Orozco Z, Kaelber DC. Risk and Severity of COVID-19 Infection in Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: A 3-Year Propensity Matched Cohort Study. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2023;23(8):626-32.
95. Sundhedsstyrelsen. Personer med øget risiko ved COVID-19. 2021 2021.
96. Kristinsson SY, Fears TR, Gridley G, Turesson I, Mellqvist U-H, Björkholm M, et al. Deep vein thrombosis after monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma. *Blood*. 2008;112(9):3582-6.

97. Gregersen H, Nørgaard M, Severinsen MT, Engebjerg MC, Jensen P, Sørensen HT. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of venous thromboembolism. *European Journal of Haematology*. 2011;86(2):129-34.
98. Melton LJ, Rajkumar SV, Khosla S, Achenbach SJ, Oberg AL, Kyle RA. Fracture risk in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2004;19(1):25-30.
99. Gregersen H, Jensen P, Gislum M, Jørgensen B, Sørensen HT, Nørgaard M. Fracture risk in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *British Journal of Haematology*. 2006;135(1):62-7.
100. Bianchi G, Kyle RA, Colby CL, Larson DR, Kumar S, Katzmann JA, et al. Impact of optimal follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance on early diagnosis and prevention of myeloma-related complications. *Blood*. 2010;116(12):2019-25.
101. Castañeda-Avila MA, Mazor KM, Lapane KL, Epstein MM. Patient and provider-level drivers of healthcare utilization related to a diagnosis of a precancerous condition: monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *Cancer Causes & Control*. 2023;34(5):449-57.
102. Murphy B, McShane CM, Santin O, Treanor C, Byrne B, Donnelly M, et al. Patient's perspectives of living with a precancerous condition: Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *European Journal of Oncology Nursing*. 2021;51:101901.
103. Rögnvaldsson S, Thorsteinsdóttir S, Óskarsson J, Eythorsson E, Sigurdardóttir GA, Vidarsson B, et al. The Early Benefits and Psychological Effects of Screening for Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: Results of the Istopmm Study. *Blood*. 2023;142(Supplement 1):214-.
104. Praktiserende Lægers O. Almen praksis' rolle og samarbejde i sundhedsvæsenet. 2023.

5. Metode

Litteratursøgning

Der er søgt på eksisterende guidelines for MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance) siden 2015 på:

- Uptodate.com
- Guidelines International Network (GIN)
- European Myeloma Network (EMN)
- International Myeloma Working Group (IMWG)
- Sekundært er søgt i PubMed med anvendelse af søgestrengen (MGUS OR "monoclonal gammopathy" OR "Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance"[Mesh]) AND (diagnosis OR incidence OR screening OR prognosis OR treatment OR "supportive care" OR rehabilitation OR "opfølgning" OR "follow up") med filtrene "Clinical Trial, Meta-Analysis, Systematic Review, in the last 10 years": 66 hits per 1.7.2024.

Desuden er abstracts fra *American Society of Hematology (ASH) 66th Annual Meeting*, San Diego, december 2023, og *29th European Hematology Association (EHA) Congress*, Madrid, juni 2024, gennemgået for seneste nyt fra iStopMM-studiet. Litteraturgennemgangen er afsluttet 5.7.2024.

Litteraturgennemgang

Retningslinjens førsteforfatter har foretaget litteratursøgning jf. strategien beskrevet ovenfor og udvalgt de inkluderede studier på baggrund af relevans og evidensniveau jf. RKKP's oversættelse og fortolkning af Oxford Centre for Evidence-Based Medicine's "The Oxford 2009 Levels of Evidence". Den valgte litteratur er godkendt af resten af forfattergruppen.

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er formuleret i fællesskab af forfattergruppen, primært på baggrund af forslag fra førsteforfatter, og gennemarbejdet ved retningslinjeworkshops i Dansk Myelomatose Studiegruppe i perioden 2021-24 med input fra DMCG's øvrige skrivegrupper. Afsættet har været statusartikel i Ugeskrift for Læger 2020 "Monoklonal gammopati med ubestemt signifikans" samt RKKP's kliniske retningslinje "Diagnostik, udredning og behandling af lymfoplasmacytisk lymfom og Waldenströms macroglobulinæmi" (1, 2).

Anbefalinger, hvor evidensniveauet er meget lavt eller ikke eksisterende, er formuleret på baggrund af klinisk erfaring og konsensus i forfattergruppen. Anbefalingerne er vedtaget ved formel konsensus. Ved uenighed er de formuleret med flere valgmuligheder. Vi har valgt flg. tolkning af de anvisende verber:

- "kan": anbefalingen udtrykker en standard, som nok gælder i over halvdelen af tilfældene, og hvor der derfor er valgfrihed efter en individuel klinisk vurdering

- "bør": anbefalingen udtrykker en standard, som vil være retningsgivende i de fleste tilfælde, men som kan fraviges i særlige tilfælde
- "skal": anbefalingen udtrykker normen for almindelig anerkendt faglig standard

Interessentinvolvering

Retningslinjen er alene udarbejdet af medlemmer af DMCG'en Dansk Myelomatose Studie Gruppe (DMSG). Patienter eller patientforeningen (Dansk Myelomatose Forening, myelomatose.dk) har ikke været involveret.

Høring

Retningslinjen er fremsendt til og kommenteret af forfattergruppen og DMSG's bestyrelse.

Godkendelse

Faglig godkendelse:

Retningslinjen er godkendt af forfattergruppen og DMSG's bestyrelse.

Administrativ godkendelse:

Retningslinjen er administrativt godkendt den 30. april 2025.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Anbefalingerne i retningslinjen udløser ikke merudgifter.

Behov for yderligere forskning

Der er ved gennemgang af litteraturen ikke identificeret områder, hvor der mangler forskning.

Forfattere og habilitet

- Emil Hermansen (førsteforfatter), hæmatologi, overlæge, Afdeling for Blodsygdomme, Rigshospitalet, ingen interessekonflikter
- Trine Silkjær, hæmatologi, ledende overlæge, Blodsygdomme, Aarhus Universitetshospital, ingen interessekonflikter
- Charlotte Toftmann Hansen, hæmatologi, overlæge, Hæmatologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, ingen interessekonflikter
- Maja Hinge, hæmatologi, cheflæge, Medicinsk Diagnostisk Center, Hospitalsenhed Midt, Viborg, ingen interessekonflikter
- Hanne E. H. Møller, patologi, overlæge, Afdeling for Klinisk Patologi, Odense Universitetshospital, ingen interessekonflikter
- Troels Hammer, hæmatologi, overlæge, Afdeling for Blodsygdomme, Rigshospitalet, ingen interessekonflikter
- Nicolai Grønne Dahlager Jørgensen, hæmatologi, læge, Hæmatologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, ingen interessekonflikter
- Michael Buch Tøstesen, hæmatologi, speciallæge, Blodsygdomme, Aarhus Universitetshospital, ingen interessekonflikter

- Robert Schou Pedersen, hæmatologi, ledende overlæge, Medicinsk Afdeling, Regionshospitalet Gødstrup, ingen interessekonflikter
- Sigrún Þorsteinsdóttir, hæmatologi, læge, Afdeling for Blodsygdomme, Rigshospitalet, ingen interessekonflikter
- Henrik Gregersen, hæmatologi, overlæge, Hæmatologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital, ingen interessekonflikter

Samlet vurdering af habilitet for forfattergruppen: Der har ikke været interessekonflikter i forfattergruppen.

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

Plan for opdatering

Forfattergruppen forventer en opdatering af denne retningslinje inden udgangen af 2026. Ansvarlig: Førsteforfatter, overlæge Emil Hermansen. Processen vil omfatte en opdateret litteratursøgning mhp. nyt fra igangværende studier, særligt iStopMM og PROMISE, samt en afstemning med de løbende revisioner af Sundhedsstyrelsens pakkeforløb og følgende retningslinjer:

- a) M-komponentanalyser ved myelomatose
- b) Lymfoplasmacytært lymfom/Waldenströms makroglobulinæmi
- c) Diagnostik og opfølgning af myelomatose
- d) AL amyloidose
- e) Solitært plasmacytom
- f) POEMS
- g) Paraproteinpolyneuropati

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 10 af skabelonen.

6. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område er ikke koblet til nogen database i regi af eller udenfor Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut. Der er ingen forslag til monitorering.

7. Bilag

Bilag 1 – Søgestrategi på PubMed

Via linket <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov> er der gjort litteratursøgning med søgestrengen

(MGUS OR "monoclonal gammopathy" OR "Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance"[Mesh])
AND (diagnosis OR incidence OR screening OR prognosis OR treatment OR "supportive care" OR
rehabilitation OR "opfølgning" OR "follow up")

Herefter er der anvendt følgende filtre:

Article type: Clinical Trial, Meta-Analysis, Systematic Review

Publication date: 10 years

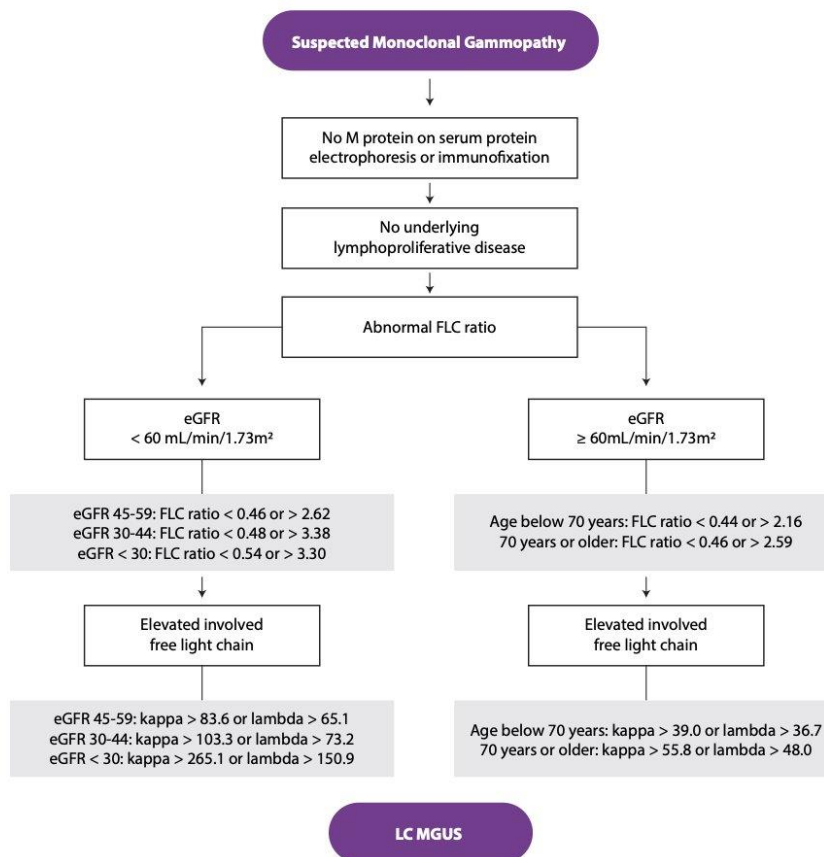
Bilag 2 – Forslag til reviderede referenceintervaller for frie lette kæder undersøgt med Freelite-assay⁵²

Table. Revised reference intervals for serum free kappa FLC, lambda FLC, and FLC ratio according to age

	New reference interval (0.5th to 99.5th percentile)		
	Kappa FLC (mg/L)	Lambda FLC (mg/L)	FLC ratio
Age < 70 years N=33,181	6.3–39.0	5.9–36.7	0.44–2.16
Age ≥ 70 years N=8,701	7.0–55.8	6.4–48.0	0.46–2.59

Standard reference intervals: Serum kappa FLC 3.3-19.4mg/L, lambda FLC 5.7-26.3mg/L, and FLC ratio 0.26-1.65. FLC, free light chain.

Figure. Revised definition of light chain monoclonal gammopathy of undetermined significance



All measurements of kappa and lambda FLC in mg/L. Involved FLC defined as high lambda with abnormally low FLC ratio and high kappa with elevated FLC ratio. LC-MGUS, light chain monoclonal gammopathy of undetermined significance; FLC, free light chain.

Bilag 3 – Forslag til patientinformationsbreve

A. Ved afslutning i forbindelse med diagnose pga. lav livstidsrisiko for progression

Kære NN

Vi er blevet bedt om at undersøge dig nærmere, fordi der er fundet en M-komponent (eller unormale frie lette kæder) i dit blod. Det er et antistof (eller dele heraf), som udskilles af hvide blodlegemer. I de fleste tilfælde er det ufarligt. Men det kan være udtryk for en ondartet eller behandlingskrævende sygdom.

Vores undersøgelser viser, at du har MGUS (**monoklonal gammopati med ubestemt signifikans**). MGUS er ret almindeligt og findes hos ca. 10% af alle over 70 år. Det betyder, at man har celleforandringer i sit immunforsvar, men at det ikke er kræft og ikke skal behandles.

MGUS er et tilfældigt fund, som ikke forklarer, hvorfor du eventuelt fortsat er eller føler dig syg.

Der er en lille risiko for, at MGUS kan udvikle sig til kræft. Men i dit tilfælde er risikoen så lille, at det mest sandsynlige er, at din MGUS aldrig vil udvikle sig. Vi behøver derfor ikke tage flere blodprøver på dig.

Som altid bør du kontakte din praktiserende læge, hvis du føler dig alvorligt syg eller er bekymret for at være det. Det vil mest sandsynligt være på grund af noget andet end MGUS.

I de sjældne tilfælde, hvor MGUS udvikler sig ondartet, kan det vise sig som uventede stærke rygsmerter, svulster, svær nattesved, stærkt skummende urin eller svigtende helbred over uger til måneder. I så fald skal du også henvende dig til din praktiserende læge.

Venlig hilsen

B. Ved afslutning til videre opfølgning udenfor hæmatologisk regi

Kære NN

Vi er blevet bedt om at undersøge dig nærmere, fordi der er fundet en M-komponent (eller unormale frie lette kæder) i dit blod. Det er et antistof (eller dele heraf), som udskilles af hvide blodlegemer. I de fleste tilfælde er det ufarligt. Men det kan være udtryk for en ondartet eller behandlingskrævende sygdom.

Vores undersøgelser viser, at du har MGUS (**monoklonal gammopati med ubestemt signifikans**). MGUS er ret almindeligt og findes hos ca. 10% af alle over 70 år. Det betyder, at man har celleforandringer i sit immunforsvar, men at det ikke er kræft og ikke skal behandles.

MGUS er et tilfældigt fund, som ikke forklarer, hvorfor du eventuelt fortsat er eller føler dig syg.

Der er en lille risiko for, at MGUS kan udvikle sig til kræft. I dit tilfælde er risikoen på **0,5-1% (tilpas eventuelt)** per leveår. Vi anbefaler derfor kontrol med blodprøver. Hvis det efter en årrække ser stabilt ud, vil din MGUS næppe nogensinde vil udvikle sig, og kontrollerne vil blive afsluttet.

Vi vil derfor anbefale, at du bestiller blodprøver hos din praktiserende læge igen om 6 mdr. og derefter en gang om året, så længe din læge vurderer, at det er nødvendigt. Jeg har orienteret din egen læge per brev, men du skal selv bestille tid.

Som altid bør du kontakte din praktiserende læge, hvis du føler dig alvorligt syg eller er bekymret for at være det. Det vil mest sandsynligt være på grund af noget andet end MGUS.

I de sjældne tilfælde, hvor MGUS udvikler sig ondartet, kan det vise sig som uventede stærke rygsmærter, svulster, svær nattesved, stærkt skummende urin eller svigtende helbred over uger til måneder. I så fald skal du også henvende dig til din praktiserende læge.

Venlig hilsen

C. Ved tilbud om kontrolforløb i hæmatologisk regi

Kære NN

Vi er blevet bedt om at undersøge dig nærmere, fordi der er fundet en M-komponent (eller unormale frie lette kæder) i dit blod. Det er et antistof (eller dele heraf), som udskilles af hvide blodlegemer. I de fleste tilfælde er det ufarligt. Men det kan være udtryk for en ondartet eller behandlingskrævende sygdom.

Vores undersøgelser viser, at du har MGUS (**monoklonal gammopati med ubestemt signifikans**). MGUS er ret almindeligt og findes hos ca. 10% af alle over 70 år. Det betyder, at man har celleforandringer i sit immunforsvar, men at det ikke er kræft og ikke skal behandles.

MGUS er et tilfældigt fund, som ikke forklarer, hvorfor du eventuelt fortsat er eller føler dig syg.

Der er en lille risiko for, at MGUS kan udvikle sig til kræft. I dit tilfælde er risikoen på **0,5-1% (tilpas eventuelt)** per leveår. Vi anbefaler derfor kontrol med jævnlige blodprøver. Hvis det efter en årrække ser stabilt ud, vil din MGUS næppe nogensinde vil udvikle sig, og kontrollerne vil blive afsluttet.

Vi har bestilt blodprøver til dig igen om 6 mdr. Du skal selv booke tid til selve blodprøvetagningen.

Som altid bør du kontakte din praktiserende læge, hvis du bliver almindeligt syg og har brug for lægehjælp. Det vil mest sandsynligt være på grund af noget andet end MGUS.

I de sjældne tilfælde, hvor MGUS udvikler sig ondartet, kan det vise sig som uventede stærke rygsmærter, svulster, svær nattesved, stærkt skummende urin eller svigtende helbred over uger til måneder. I så fald bedes du kontakte os direkte.

Venlig hilsen etc.

Bilag 4 – Forslag til informationsbreve til læge udenfor hæmatologisk regi

A. Ved afslutning eller afvist henvisning i forbindelse med diagnose pga. lav livstidsrisiko for progression

Kære kollega

Vi har vurderet/udredt denne patienten pga. påvist M-komponent/eller abnorme frie lette kæder.

Vores konklusion er, at patienten ikke har kræft, men MGUS (monoklonal gammopati med ubestemt signifikans), som vi her betragter som et tilfældigt fund.

Patientens MGUS har så lille risiko for progression i patientens levetid, at vi ikke finder indikation for yderligere kontrol eller opfølgning.

Jeg har derfor afsluttet forløbet/Henvisningen returneres derfor hermed.

Hvis patienten skulle udvikle tegn på malign blodsygdom, modtager vi gerne en ny henvisning. Det gælder især ved udvikling af:

- Stærke, uventede rygsmerter
- Non-infektiøst forstørrede lymfeknuder
- B-symptomer
- Stærkt skummende urin

Patienten er informeret om ovenstående og om selv at kontakte dig ved tegn på eller bekymring om alvorlig sygdom. (Husk at slette foregående sætning, hvis patienten ikke er direkte informeret.)

Venlig hilsen

B. Ved afslutning til fortsat kontrol udenfor hæmatologisk regi

Kære kollega

Vi har udredt denne patienten pga. påvist M-komponent/ abnorme frie lette kæder.

Vores konklusion er, at patienten ikke har kræft, men MGUS (monoklonal gammopati med ubestemt signifikans), som vi her betragter som et tilfældigt fund.

Patientens MGUS indebærer en risiko for progression på 0,5-1% (tilpas evt.) per leveår.

Vi anbefaler derfor, at patienten følges for udvikling af tegn til udvikling af myelomatose, malignt lymfom eller amyloidose:

- Klinik:

- Stærke, uventede rygsmerter
- Non-infektiøst forstørrede lymfeknuder
- B-symptomer
- Stærkt skummende urin
- Biokemi:
 - M-komponent-stigning (mindst 5 g/L)
 - Markant stigning i frie lette kæder på mindst 100 mg/L og samtidigt kappa/lambda enten <0,10 eller >10.
 - Uforklaret anæmi med Hb < 6,2 mmol/L
 - Uforklaret nyrepåvirkning med kreatinin > 180 mikromol/L eller udvikling af albuminuri/proteinuri
 - Hypercalcæmi med ioniseret calcium > 1,40 mmol/L eller total-calcium > 3,0 mmol/L

Vi anbefaler første kontrol om 6 mdr. Ved stabile forhold herefter 1 gang årligt. Opfølgning i ca. 3 år. Hvis fredeligt i denne periode kan kontrollerne ophøre. (Alternativt: Opfølgning anbefales årligt, så længe patientens forventede restlevetid er over 5 år.)

Ved tegn som ovennævnt modtager vi gerne ny henvisning af patienten.

Patienten er informeret om diagnosen og opfølgningsprogrammet samt om selv at kontakte dig mhp. kontrol.

Venlig hilsen

8. Om denne kliniske retningslinje

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

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

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

Retningslinjen indeholder, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).

Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "[Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations](#)", findes her:

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

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

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

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