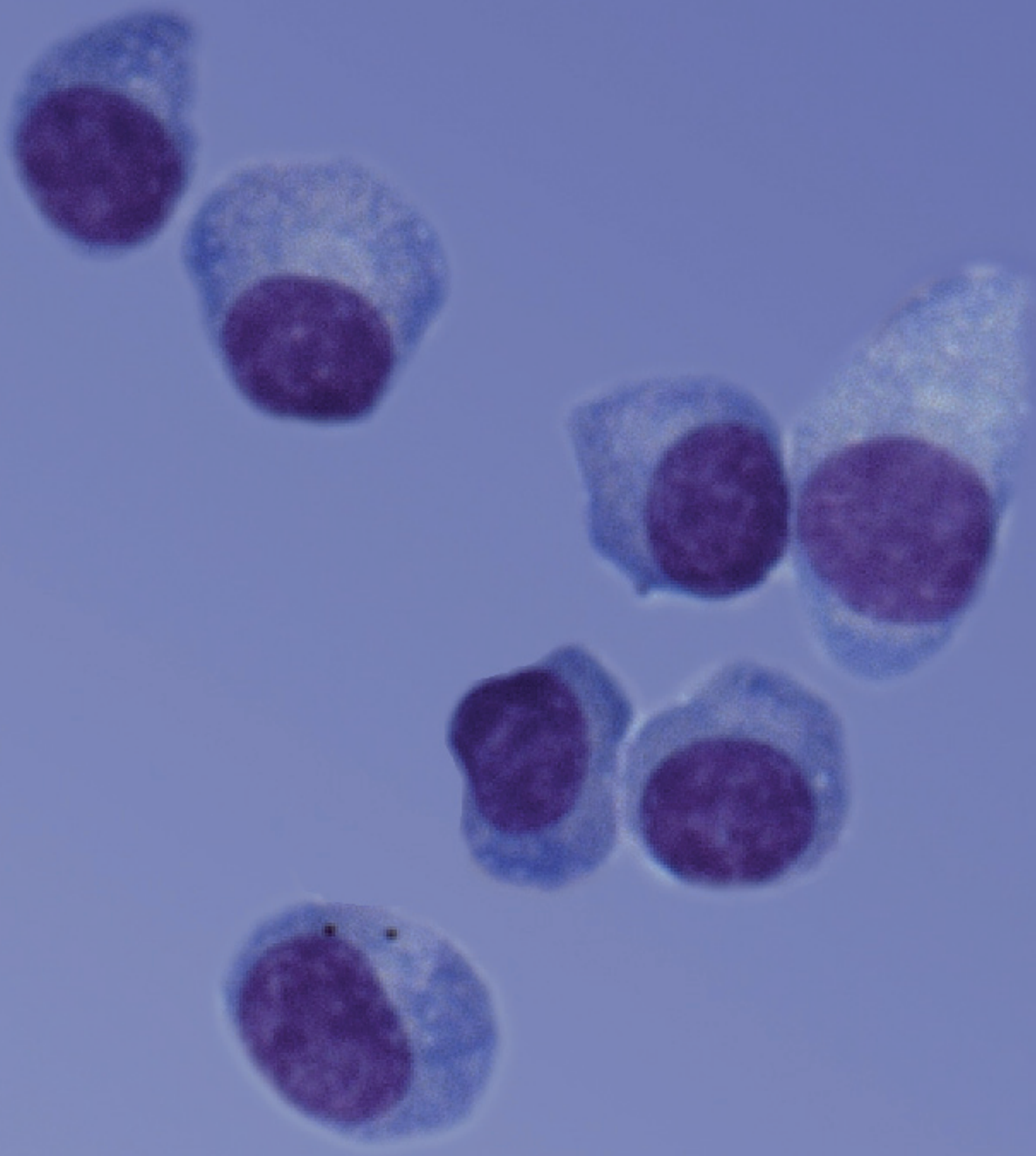


**Årsrapport 2005-2007 for
Dansk Myelomatose Studie Gruppe
og Den Landsdækkende Myelomatose
Database**



Førord

Dette er den første årsrapport for Dansk Myelomatose Studie Gruppe og den landsdækkende myelomatose-database.

Dansk Myelomatose Studie Gruppe (DMSG) blev stiftet i 2005 som en selvstændig dansk multidisciplinær cancergruppe under Dansk Hæmatologisk Selskab. Den landsdækkende myelomatose database (LMDB) var etableret forud herfor og startede online dataindtastning i maj 2005 med den hensigt at registrere alle patienter, som fik stillet diagnosen myelomatose, isoleret plasmocytom (ekstraossøst eller ossøst) eller plasmacelle leukæmi fra og med 1. januar 2005.

Der har indenfor de senere år været en meget betydelig udvikling i forståelsen af den biologiske baggrund for udviklingen af myelomatose (knoglemarvskræft), samt fremkomst af en række nye behandlingsmuligheder. Dette har medført særlig fokus på sygdommen, hvilket har afspejlet sig i øget forskningsaktivitet.

I nærværende rapport beskrives DMSG med gennemgang af organisationens opbygning, formål og aktiviteter i årene 2005-2007, og data fra den landsdækkende myelomatose-database præsenteres med fokus på en række kliniske parametre og kvalitetsindikatorer, samt med præsentation af regions- og afdelingsspecifikke data.

God læselyst!

DMSG's bestyrelse og databaseudvalg

Indholdsfortegnelse

1.	Indledning.....	1
2.	Organisation.....	1
3.	Formål.....	3
4.	Kliniske retningslinjer.....	3
5.	Kliniske protokoller.....	4
6.	Eksperimentel forskning.....	5
7.	Biobank.....	6
8.	Videnspredning.....	6
9.	Internationalt samarbejde.....	6
10.	Tidlig varsling.....	7
11.	Klinisk database.....	8
11.1.	Baggrund for årsrapport 2005-07.....	8
11.2.	Dataindsamling og statistisk analyse.....	8
11.2.A.	Dataindsamling.....	8
11.2.B.	Statistisk analyse.....	9
11.3.	Samlede konklusioner og anbefalinger.....	9
11.3.A.	Samlede konklusioner.....	9
11.3.B.	Anbefalinger:.....	10
11.4.	Revisorpåtegning.....	12
11.5.	Indikatorer.....	13
11.6.	Datapræsentation og analyser.....	14
11.6.A.	Resultatindikatorer.....	14
11.6.A.1.	Antal registrerede patienter totalt.....	14
11.6.A.2.	Korttidsmortalitet.....	18
11.6.A.3.	Behandlingsrespons.....	21
11.6.A.4.	3-års og 5-års overlevelse.....	23
11.6.B.	Procesindikatorer.....	27
11.6.B.1.	Tidsrum fra diagnose til behandlingsdato.....	27
11.6.B.2.	Patienter med diagnostisk cytogenetisk/FISH specialundersøgelse.....	30
11.6.B.3.	Patienter med en ell. flere mangl. oplysn. som indgår i prognostisk index (ISS).....	31
11.6.B.4.	Højddosis kemoterapi med stamcelle støtte (transplantation).....	33
11.6.B.5.	Knoglesygdom og bisfosfonat behandling.....	35
11.7.	Registreringsdata.....	37
11.8.	Total overlevelse.....	39
11.8.A.	Total overlevelse efter alder og region.....	39
11.8.B.	Betydning af prognostiske parametre.....	44
11.8.B.1.	ISS.....	44
11.8.B.2.	LDH forhøjelse.....	46
11.9.	Bilag til databaserapporten.....	47
12.	Referencer:.....	49

1. Indledning

Myelomatose er en alvorlig form for knoglemarvkræft, som årligt rammer ca. 300 personer i Danmark. Årsagen til myelomatose er ukendt. Incidensen stiger med alderen, og gennemsnitsalderen er mellem 65 og 70 år, når diagnosen stilles. Sygdommen opfattes traditionelt som uhelbredelig, men overlevelsen med sygdommen varierer meget fra person til person. Levetiden med sygdommen spænder fra få måneder til mere end 15 år. De sidste 10 år er prognosen forbedret. Specielt har behandling med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte forbedret prognosen hos de forholdsvis yngre patienter, som kan tåle denne behandling.

Udover behandling med højdosis kemoterapi er der indenfor de seneste år tilkommet nye behandlingsmuligheder, først og fremmest lægemidlerne thalidomid, bortezomib (Velcade^R) og lenalidomid (Revlimid^R). Disse nye lægemidler er meget aktive mod sygdommen og data tyder på at fuld implementering af anvendelse af disse stoffer i den daglige klinik yderligere vil forbedre udsigterne for patienter med myelomatose.

Den forbedrede behandling og prognose afspejler sig også i, at patienterne oplever forbedret livskvalitet. Flere og flere patienter med myelomatose opnår således at føle sig raske og har et normalt liv, såvel socialt som arbejdsmæssigt. Den understøttende og forebyggende behandling, f.eks. mod udvikling af knogleskørhed er også forbedret og bidrager til fastholdelse af god livskvalitet.

Der er de seneste år opnået betydelig ny viden omkring de biologiske mekanismer, som ligger bag udviklingen af sygdommen, og som styrer kræftcellernes vækst og overlevelse. Disse landvindinger har forbedret diagnostikken og prognosticeringen af sygdommen og forventes de kommende år også at forbedre behandlingen yderligere, f.eks. gennem anvendelse af individualiserede, målrettede behandlinger.

2. Organisation

Dansk Myelomatose Studie Gruppe (DMSG) blev stiftet i 2005 som en selvstændig dansk multidisciplinær cancer gruppe (DMCG) under paraply-organisationen Hæmatologisk Fælles DMCG (hæm-DMCG) under Dansk Hæmatologisk Selskab. DMSG er en nationalt forankret tværfaglig gruppe af fagpersoner, som arbejder med diagnostik, behandling og forskning i myelomatose og beslægtede sygdomme. Gruppens formål er at arbejde med alle aspekter af myelomatose sygdommen og udgøres af hæmatologer, radioterapeuter, patologer, molekylærbiologer, klinisk kemikere, klinisk immunologer, radiologer, ortopædkirurger, nefrologer og andre fagpersoner og eksperter tilknyttet palliative enheder, smerteklinikker etc.

DMSG's bestyrelse består af en repræsentant for hver af de 3 universitetsregioner med medicinske fakulteter. Under indtryk af den nye sygehus- og regionsstruktur er der planlagt vedtægtsændringer for DMSG, idet bestyrelsen fremadrettet kommer til at bestå af en repræsentant for hver sygehusregion.

Den nuværende bestyrelse består af:

Niels Abildgaard (formand), overlæge, dr. med., Hæmatologisk afdeling, Odense Universitetshospital, 5000 Odense C, niels.abildgaard@ouh.regionsyddanmark.dk

Annette Vangsted (sekretær), overlæge, Hæmatologisk afdeling, Roskilde Sygehus, 4000 Roskilde, avag@regionsjaelland.dk

Henrik Gregersen (kasserer), overlæge, Ph.D., Hæmatologisk afdeling, Aalborg Sygehus, 9000 Aalborg, henrik.gregersen@rn.dk

Der afholdes årligt 2 plenummøder, hvor hele DMSG-gruppen mødes. Disse plenummøder udgør kernen i den tværfaglige tilgang til at løse de opgaver, som defineres af formålsparagrafferne for DMSG. Plenum og bestyrelsen kan nedsætte særlige ad hoc udvalg til at arbejde med særlige problemstillinger.

Følgende udvalg med anførte medlemmer har i 2005-2007 været aktive under DMSG:

- Databaseudvalg
 - Peter Gimsing (formand), overlæge, dr. med., Rigshospitalet
 - Annette Vangsted, overlæge, Roskilde Sygehus
 - Henrik Gregersen, overlæge, ph.d., Aalborg Sygehus
 - Niels Frost Andersen, afdelingslæge, Århus Sygehus
 - Niels Abildgaard, overlæge, dr. med., Odense Universitetshospital
- Biobankudvalg
 - Hans E. Johnsen (formand), professor, dr. med., Aalborg Sygehus
 - Peter Gimsing, overlæge, dr. med., Rigshospitalet
 - Dan Kristensen, overlæge, Næstved Sygehus
 - Niels Frost Andersen, afdelingslæge, Århus Sygehus
 - Niels Abildgaard, overlæge, dr. med., Odense Universitetshospital
- Udvalg for cytogenetik
 - Niels Abildgaard (formand), overlæge, dr. med., Odense Universitetshospital
 - Eigil Kjeldsen, overlæge, Århus Sygehus
 - Gitte Kerndrup, overlæge, dr. med., Odense Universitetshospital
 - Mette Klarskov, overlæge dr. med., Rigshospitalet
 - Niels Frost Andersen, afdelingslæge, Århus Sygehus
 - Peter Gimsing, overlæge, dr. med. Rigshospitalet
- Udvalg for bisfosfonat-induceret osteonekrose af kæben (BON)
 - Henrik Gregersen (formand), overlæge, ph.d., Aalborg Sygehus
 - Peter Marker, overtandlæge, Odense Universitetshospital
 - Morten Schiøt, overtandlæge, dr. odont., Rigshospitalet
 - Elisa Kier-Swiatecka, overtandlæge, Odense Universitetshospital
 - Birgitte Preiss, afdelingslæge, afdeling for Klinisk Patologi, Odense Universitetshospital
 - Thomas Lund, læge, Ph.D.-studerende, Vejle Sygehus
 - Annette Vangsted, Overlæge, Roskilde Hospital
 - Niels Abildgaard, Overlæge, dr.med., Odense Universitetshospital

3. Formål

DMSG har følgende specifikke formål:

- at fremme og koordinere tværdisciplinær forskning indenfor epidemiologi, biologi, diagnostik og behandling af myelomatose og relaterede M-komponent sygdomme (f.eks. MGUS, AL amyloidose, paraprotein associeret polyneuropati, POEMS syndrom, macroglobulinæmia Waldenström).
- at skabe overblik over epidemiologiske og demografiske forhold gældende for myelomatose og relaterede M-komponent sygdomme på basis af populationsbaseret registrering af alle nydiagnosticerede patienter i Danmark i klinisk database (med tilhørende biobank).
- at oprette biobank med henblik på forskning.
- at medvirke til gennemførelse af klinisk kontrollerede undersøgelser – nationalt og internationalt.
- at sikre klinisk database, som er egnet til forskning.
- at overvåge sygdomsområdet og afgive ”tidlig varsling” om ny diagnostik og behandling.
- at sikre vidensspredning i det faglige miljø.
- at bidrage til høj kvalitet af diagnostik og behandling af myelomatose og relaterede M-komponent sygdomme, herunder udvikling af nationale kliniske retningslinjer (guidelines) i overensstemmelse med gældende international standard og med tilhørende indikatorer for diagnostik og behandling.

4. Kliniske retningslinjer

DMSG har via sit internationale samarbejde i den nordiske ”søsterorganisation” NMSG og i samarbejde med det britiske UK-Myeloma Forum deltaget i udfærdigelsen af fælles guidelines i 2005. Disse guidelines publiceredes i 2006 (*British Journal of Haematology* 2006; 132: 410-451).

DMSG har i 2007 iværksat arbejdet med at udfærdige danske nationale evidensbaserede retningslinjer for diagnostik og behandling af patienter med myelomatose i Danmark. DMSG har i den sammenhæng på opfordring fra Sundhedsstyrelsen udfærdiget den sundhedsfaglige forløbsbeskrivelse for myelomatose, som indgår i den fælles hæmatologiske kræftpakkebeskrivelse.

DMSG har i 2006 udfærdiget retningslinjer for diagnostik, behandling og forebyggelse af bisfosfonat-induceret osteonekrose af kæben og rekommandation for national implementering af cytogenetisk prognostisering af patienter med nydiagnosticeret myelomatose. Disse rekommandationer kan ses og down-loades på DMSG's hjemmeside www.myeloma.dk.

Ansvarlig koordinator for retningslinjer er overlæge, dr. med., Niels Abildgaard, Hæmatologisk afdeling, Odense Universitetshospital (niels.abildgaard@ouh.regionsyddanmark.dk).

5. Kliniske protokoller

En af de væsentligste opgaver for DMSG er at medvirke til gennemførelse af kliniske protokoller i Danmark, gerne i et internationalt samarbejde.

I årene 2005-2007 er der indenfor rammerne af samarbejdet i DMSG i nationalt eller internationalt regi initieret og gennemført følgende investigator-initierede protokollerede studier:

- Cyclofosfamid-Dexamethason (Cy-Dex) versus Vinkristin-Doxorubicin-Dexamethason (VAD) som induktionsbehandling før højdosis melfalan med stamcellestøtte hos patienter med nydiagnosticeret myelomatose (nordisk studium, principal investigator Ulf-Henrik Mellkvist, Göteborg, Sverige)
- Melfalan-Prednisolon-Thalidomid (MPT) versus Melfalan-Prednisolon (MP) som første-linje behandling af ældre patienter med myelomatose, som ikke er kandidater for højdosisbehandling (nordisk studium, principal investigator Anders Waage, Trondheim, Norge)
- Pamidronat 90 mg iv. versus 30 mg iv. hver 4. uge som profylakse mod knoglesygdommen hos patienter med nydiagnosticeret myelomatose (nordisk studium, principal investigator Peter Gimsing, Rigshospitalet, København, Danmark)
- Fludarabin-Cyclofosfamid-Dexamethason versus Cyclofosfamid-Dexamethason som induktionsbehandling før højdosis melfalan med stamcellestøtte hos patienter med nydiagnosticeret myelomatose (nordisk studium, principal investigator Hans E. Johnsen, Aalborg Sygehus, Danmark)
- Højdosis simvastatin ved myelomatose (dansk studium, principal investigator Torben Plesner, Vejle Sygehus, Danmark)
- Bortezomib (Velcade®) som vedligeholdelsesbehandling efter højdosis melfalan med stamcellestøtte (nordisk studium, principal investigator Ulf-Henrik Mellkvist, Göteborg, Sverige)
- Bortezomib (Velcade®) og Dexamethason som recidivbehandling før fornyet stamcelleunderstøttet konditionering med højdosis melfalan og bortezomib (re-transplantation) hos tidligere høj-dosisbehandlede myelomatose patienter med 1. behandlingskrævende tilbagefald (nordisk studium, principal investigator Peter Gimsing, Rigshospitalet, København, Danmark)
- Bortezomib (Velcade®) og Dexamethason som første-linje behandling af patienter med nydiagnosticeret myelomatose; fase 2 studium med særlig fokus på påvirkningen af knogleomsætningen (dansk studium, principal investigator Torben Plesner, Vejle Sygehus, Danmark)
- Thalidomid versus Bortezomib (Velcade®) ved melfalanrefraktær myelomatose (nordisk studium, principal investigator Martin Hjorth, Lidköping, Sverige).
- Vaccination med peptider deriveret fra anti-apotopiske proteiner i Bcl-2 familien, administreret i kombination med adjuvant (Montanide ISA-51) i relation til proteasomhæmmerbehandling af patienter med relaps af myelomatose. En fase I/II undersøgelse (dansk multicenterstudium, principale investigatører Inge Marie Svane, Herlev Sygehus og Lene Meldgaard Knudsen, Odense Universitetssygehus)

Ansvarlige koordinatører for kliniske protokoller er overlæge, dr. med. Peter Gimsing, Hæmatologisk afdeling, Rigshospitalet (peter.gimsing@rh.regionh.dk) og overlæge, dr. med., Niels Abildgaard, Hæmatologisk afdeling, Odense Universitetshospital (niels.abildgaard@ouh.regionsyddanmark.dk).

6. Eksperimentel forskning

Der pågår internationalt, såvel som i Danmark en omfattende forskning i de sygdomsbiologiske aspekter af myelomatose.

I Danmark er der flere meget aktive forskningslaboratorier, som udfører højt avanceret forskning i myelomatose. En af opgaverne for samarbejdet i DMSG er at koordinere forskningsindsatsen og udnytte de kompetencer og ekspertiser, som findes i Danmark. Dette vil skabe synergieffekter og fremme mulighederne for også at indgå i internationale forskningssamarbejder. Målet er at udfærdige et ”katalog” over pågående forskningsaktiviteter med anførte kontaktpersoner og kontaktinformationer, og at disse informationer vil blive tilgængelige på www.myeloma.dk.

Ansvarlig koordinator for området ”koordination af forskning” er overlæge, dr. med. Lene Meldgaard Knudsen, Hæmatologisk afdeling, Odense Universitetshospital (lene.knudsen@ouh.regionyddanmark.dk). Nedenstående liste viser eksempler på den omfattende forskningsaktivitet, der har været i Danmark i årene 2005-2007 indenfor det laboratoriemæssige og prækliniske område:

- Den prognostiske betydning af gen-polymorfismer i DNA-reparationsgenet og cytokiner hos patienter med myelomatose (principal investigator Annette Vangsted, Roskilde Sygehus).
- Prognosen ved myelomatose i Norden belyst ved demografiske og biologiske forhold (nordisk studium, principal investigator Hans E. Johnsen, Aalborg Sygehus, Danmark)
- Hyperkoagulabilitet ved myelomatose (nordisk studium, principal investigator Ingemar Turesson, Malmø, Sverige).
- Angiogenese og myelomatose (principal investigator Niels Frost Andersen, Aarhus Sygehus).
- Globale og fokuserede gen-ekspressionsprofiler (GEP) i myelomceller, relation til cytogenetiske abnormiteter, behandlingsresultater og prognose (principal investigator Hans E. Johnsen, Aalborg Sygehus).
- Studier af de patofysiologiske og –anatomiske abnormiteter ved udviklingen af knoglesygdommen ved myelomatose (principale investigatører Thomas L. Andersen og Jean Marie Delaissé, Vejle Sygehus).

Ph.D.-studier:

- Biologiske mekanismer bag knoglesygdommen ved myelomatose (principal investigator Jacob Haaber, Odense Universitetshospital)
- Evaluering af metaboliske knoglemarkører ved myelomatose (principal investigator Thomas Lund, Vejle Sygehus)
- YKL-40, prognose og knoglesygdom ved myelomatose (investigator Anne Mylin, Rigshospitalet, København)
- Virkningen af Resveratol og dets analogers virkning på myelomatose og myelomatoserelateret knogleomsætning (principal investigator Katarzyna Kupisiwicz, Vejle Sygehus).

I årene 2005-2007 har forskningsaktiviteterne hos medlemmer i DMSG affødt en række peer-reviewed publikationer.

Publikationslisten fra DMSG er anført bagerst i årsrapportens kapitel 12.

7. Biobank

Et af de vigtige formål og opgaver for DMSG er at etablere og drive biobank, som er egnet til forskning. DMSG har nedsat et biobank udvalg og arbejdet har pågået med at udfærdige vedtægter og skabe en organisation. Biobanken skal knyttes til de kliniske data, som rapporteres til den landsdækkende myelomatose database (LMDB).

I skrivende stund er vedtægterne for DMSG Biobank godkendt af samtlige medlemmer af DMSG og den praktiske organisation er under opbygning.

Ansvarlig koordinator for etablering af DMSG Biobank har i årene 2005-2007 været professor, dr. med. Hans E. Johnsen, hæmatologisk afdeling, Aalborg Sygehus (haej@rn.dk).

8. Videnspredning

En vigtig opgave for DMSG er at sikre videnspredning i og udenfor det faglige miljø. DMSG har i 2008 etableret egen hjemmeside www.myeloma.dk, hvor der er fri adgang til rekommandationer og andre dokumenter vedrørende myelomatose og organisationen DMSG. Der er på hjemmesiden ligeledes links til andre vigtige net-adresser.

DMSG har et uformelt samarbejde med Dansk Myelomatose Forening, som er den danske patientforening for myelomatose (<http://www.myelomatose.dk>). Medlemmer af DMSG har jævnligt været foredragsholdere ved møder i patientforeningen.

I samarbejde med Kræftens Bekæmpelse er informationspjece om myelomatose revideret i 2007.

DMSG's medlemmer har bidraget med foredrag ved nationale og internationale møder og som undervisere ved de specialespecifikke kurser for uddannelseslæger i hæmatologi.

Ansvarlig koordinator for videnspredning er overlæge, dr.med. Torben Plesner, hæmatologisk afsnit, Vejle Sygehus (torben.plesner@slb.regionsyddanmark.dk).

9. Internationalt samarbejde

Det internationale samarbejde har fra starten været højt prioriteret i DMSG. Organisationen har bl.a. sit afsæt i det nordiske samarbejde i Nordic Myeloma Study Group (NMSG). NMSG har de sidste 20 år gennemført kliniske studier og samarbejdet indenfor NMSG er højt prioriteret (www.nordic-myeloma.org).

I samarbejde med det britiske UK Myeloma Forum udfærdigedes i 2005 fælles retningslinjer (guidelines), som frem til skrivende stund har dannet basis for diagnostik og behandling af patienter med myelomatose i Danmark.

European Myeloma Network er et europæisk netværk for forskere indenfor myelomatose (www.myeloma-europe.org). Professor Hans E. Johnsen har været med fra starten i dette europæiske samarbejde og er sekretær i organisationen.

Professor, dr. med. Hans E. Johnsen er yderligere den ansvarlige koordinator i DMSG for internationalt samarbejde (haej@rn.dk).

10. Tidlig varsling

DMSG har i samarbejde med de øvrige sygdomsspecifikke hæmatologiske grupper i regi af fælles hæg-DMCG udfærdiget nationale "early warnings" for nye behandlinger og ny diagnostik. Thalidomid som 1. linje behandling hos ældre med myelomatose og implementering af cytogenetisk prognostisering på nationalt plan er varslet for 2008-2009. Arbejdet med at overvåge området pågår kontinuerligt.

Ansvarlige koordinatore for tidlig varsling ved myelomatose er overlæge, Ph.D. Henrik Gregersen, Hæmatologisk afdeling, Aalborg Sygehus (henrik.gregersen@rn.dk) og afdelingslæge Niels Frost Andersen, Hæmatologisk afdeling, Århus Sygehus (nielande@rn.dk).

11. Klinisk database

11.1. Baggrund for årsrapport 2005-07

Dette er den første årsrapport fra den landsdækkende myelomatose-database under Dansk Hæmatologisk Selskab. Myelomatose-databasen er del af den fælles hæmatologiske database som nu også omfatter lymfom-databasen og akut leukæmi-databasen. Den fælles hæmatologiske database er etableret i KMS (Klinisk MåleSystem) under KCØ. Ansvarlige koordinator og formand for myelomatose databasen er overlæge, dr. med., Peter Gimsing, Rigshospitalet, København (peter.gimsing@rh.regionh.dk). Databasen er udarbejdet på grundlag af en statistisk analyse af uddrag af data i juni 2008. Analysen er foretaget af cand.scient. Tobias Wirefeldt Klausen i tæt samarbejde med databasens arbejdsgruppe: Niels Abildgaard, Niels Frost Andersen, Henrik Gregersen, Peter Gimsing og Annette Vangsted. I november 2008 blev afholdt internat-arbejds møde hvor DMSG's medlemmer var inviterede og den første version af årsrapporten blev udarbejdet i fællesskab.

Myelomatose-databasen åbnede for indtastning maj 2005 med den hensigt at registrere alle patienter, som fik stillet diagnosen myelomatose, isoleret plasmocytom (ekstraossøst eller ossøst) eller plasmacelle-leukæmi fra 1.1.2005. Organisation af behandlingen af myelomatose¹ i Danmark varierer i de forskellige landsdele og foregår dels på større sygehuse med hæmatologisk funktion, dels på de 5 hæmatologiske centerafdelinger (Aalborg, Odense, Herlev, Rigshospitalet, Århus). Nogle patientforløb specielt yngre patienter henvises enten direkte til centerafdelinger til såvel initial behandling som efterfølgende højdosisbehandling, eller starter behandlingen lokalt men henvises samtidig til højdosis behandling på centerafdeling.

Der er rapporteret patienter fra alle 13 afdelinger med hæmatologisk funktion: Esbjerg, Haderslev, Herlev, Hillerød, Holstebro, Næstved, Odense, Rigshospitalet, Roskilde, Vejle, Viborg, Ålborg og Århus. I nogle regioner viderehenvises yngre patienter til centerafdelinger, som behandler patienterne i hele forløbet og står for rapportering til databasen. I andre regioner registreres alle patienter på den afdeling, hvor diagnosen stilles også i de tilfælde, hvor patienten har et forløb med højdosisbehandling med stamcellestøtte på en centerafdeling.

Da databasen er så nyetableret har målet primært været at få alle patienter anmeldt til databasen, men opfølgningen ikke er fuldstændig. Der er foretaget kontrol af registreringseffektiviteten ved samkørsel med patologidatabasen "Patobank" og landspatientregistret.

Årsrapporten er dannet på baggrund af indrapporterede data pr. 1.6.2008. Dermed vil der mangle en del patienter for 2007, dels fordi de udsendte mankolister endnu ikke er blevet opfulgt, dels fordi man først vil kunne vurdere effekten af behandlingerne efter en opfølgningstid på 6-12 mdr. og dermed er flere patienter ikke nået til tidspunktet for maksimal respons, hvilket er forudsætningen for indlevering af primærskema.

11.2. Dataindsamling og statistisk analyse

11.2.A. Dataindsamling

Databasen baseres på registrering af registreringskema, primærskema, sekundærskema og follow-up-skema. Mens registreringskemaet skal udfyldes på diagnosetidspunktet, kan de efterfølgende skemaer først udfyldes når en given event er opnået f.eks. maksimal respons efter den primære behandling (se nedenstående tabel 25).

¹ De diagnostiske kriterier fra International Myeloma Working Group (British Journal of Haematology, 2003) har været anvendt konsekvent.

Tabel 1.

Oversigt over hvornår indrapporteringen af skemaerne kan foretages.

Diagnose	6-12 måneder efter afsluttet primær behandling	6-12 måneder efter afsluttet relaps behandling	Død
Registreringsskema	Primærskema	Sekundærskema	Follow-up-skema

11.2.B. Statistisk analyse

I figurer med angivelse af mortalitet og overlevelse angiver *prik* den mediane andel døde/levende og *streger* angiver 95% konfidensinterval for denne andel. For tid til behandling angives median og interkvartil range. For overlevelseskurver anvendes Kaplan-Meier plots. Specifikke statistiske tests vil i øvrigt fremgå af teksten.

11.3. Samlede konklusioner og anbefalinger

11.3.A. Samlede konklusioner

Denne første årsrapport fra myelomdatabasen viser en rimelig registrering af nydiagnosticerede myelomatoserpatienter pr. år. Ifølge Cancerregistret er der i årene 1999-2003 registreret gennemsnitlig 318 patienter fra diagnosegruppen DC90.x. Mens antallet af registrerede patienter i databasen for 2005 og 2007 af forskellige årsager er relativt for lave i forhold til forventet anses tallene for 2006 for repræsentative (svt. ca. 95 %). De næste års opdateringer vil kunne bekræfte dette. En samkøring med Cancerregistret og Landspatientregistret vil løbende blive gennemført for at optimere registreringen. Der vil blive gennemført en øget indsats for at få antallet af de øvrige skemaer (primær-, sekundær- og follow-up-skemaer) forøget, men det er ikke muligt at vide, hvor mange skemaer, der endnu ikke er indsendt, idet tidspunkterne for de nødvendige oplysninger er flydende.

Tiden fra diagnose til behandlingsstart viser en tendens til at blive kortere gennem de 3 år, men data er fortsat for usikre. Imidlertid giver databasen et godt grundlag for at vurdere effekten af 'kræftpakkerne' dels på tiden til start på behandling, dels på en eventuel efterfølgende virkning på den tidligere mortalitet, som i visse tilfælde måske kan tilskrives udvikling af komplikationer i ventetiden f.eks. uræmi eller alvorlige infektioner. Tilsvarende vil det være muligt at vurdere, om en eventuel accept fra Sundhedsstyrelsen/Regionerne til at anbefale cytogenetisk og FISH undersøgelse vil øge antallet af undersøgte patienter og dermed give mulighed for at tage højde for disse vigtige parametre ved fremtidige sammenligninger af overlevelsesdata. En høj grad af indrapportering af sekundær skemaer er absolut nødvendig for at kunne få valide data for tid til progression (TTP), tid til næste behandling og 'event free survival' (EFS), som internationalt anses som vigtige surrogat parametre for langtidsoverlevelse og hurtigere vil kunne vise effekt af forskellige former for intervention (fx anvendelse af nye behandlingsprincipper).

Overlevelsesdata dokumenterer at overlevelsen generelt er relativt kort for patienter over 64 år og især for de ældste patienter over 80 år. En relativ stor fraktion af disse patienter er bedømt som ikke kandidater til aktiv myelomatoserbehandling selv om deres sygdom er klassificeret som behandlingskrævende. Vi vil i den næste periode fokusere på denne problemstilling og vurdere om der er forskelle i vurderingen af de ældre patienter mellem regionerne, og om man kan opstille en palliativ behandlingspakke som kunne forbedre patienternes livskvalitet og morbiditet, f.eks. i form

af lavdosis steroid sammen med profylaktisk antibiotisk og antimykotisk behandling. Desuden vil analyser af overlevelsedata alene for patienter, som starter behandling være mere sammenlignelige med internationalt publicerede data fra kliniske undersøgelser.

Vi har registreret en relativ lav behandlingsfraktion med bisfosfonater specielt blandt patienter med udbredte skeletforandringer hvad angår både planlagt og gennemført behandling. Årsagen til dette vil være emne for det kommende års analyse bl.a. med fokus på betydningen af nyrefunktionen. Samtidig er der planlagt bisfosfonat behandling hos ca. 20 % af patienter som ikke har nogen knogleforandringer. De seneste guidelines angiver at disse patienter ikke skal behandles med bisfosfonater og dette vil kunne afspejle sig i de kommende årsrapporter.

For patienter under 65 år gennemfører ca. 15 % ikke en planlagt højdosisbehandling med stamcelle støtte. Det vil være interessant at fokusere på muligheden for at reducere denne fraktion på baggrund af en analyse af årsagerne. I alderen 65 til 70 år afgøres eventuel højdosis behandling efter en individuel vurdering. De aktuelle data tillader ikke at vurdere, om der er regionale forskelle. Samtidig vil tilgængeligheden af ny behandlinger kunne ændre på beslutningen om man vil gennemføre højdosis behandling.

Endelig vil databasen kunne vurdere betydningen af de seneste responskriterier i en populationsbaseret gruppe af patienter. Desuden vil der være mulighed for at vurdere, om der er forskel mellem de prognostiske grupperes kvalitet afhængig af, om en given remission er opnået ved højdosis kemoterapi med stamcelle støtte eller ved behandling med andre modaliteter.

11.3.B Anbefalinger:

- Der skal arbejdes på, at alle patienter registreres mere tidstro, så man kan mindske det efterslæb, som er registreret i 2007. Samtidig skal indsendelse af primærskemaer også forbedres, så man får mere valide data for den gennemførte behandling og respons (ansvarlige: arbejdsgruppen og afdelingsledelserne).
- Inden næste rapport vil der blive arbejdet på en optimering af indlevering af sekundærskemaer, så der kan foretages en vurdering af tid til progression (ansvarlige: arbejdsgruppen og afdelingsledelserne). Samtidig vil arbejdsgruppen diskutere hvorledes patienter, som ikke har fået indleveret sekundærskema skal indgå i analysen.
- Der skal arbejdes på, at follow-up-skemaet indsendes på alle patienter, der er afgået ved døden, for at få valide data for dødsårsager. Specielt er det vigtigt at få en forklaring på den relative høje mortalitet de første måneder efter diagnose. Samtidig skal det overvejes om metoden til dødsårsagsregistrering kan forbedres (ansvarlige: arbejdsgruppen og afdelingsledelserne).
- Den relativt lave overlevelse for patienter over 65 år i forhold til data fra kliniske protokoller skal diskuteres med henblik på eventuelle mulige ændringer af rutiner og indførelse af nationale guidelines så overlevelsen kan forbedres (ansvarlige: arbejdsgruppen og DMSG).
- Afdelings/funktionsledelserne skal vurdere om deres retningslinier for bisfosfonatbehandling følges og om de lever op til DMSG's guidelines. For at forklare den lavere behandlingsfraktion end forventet, skal arbejdsgruppen vurdere, om databasen kan belyse årsagen ved at fokusere på nyrefunktionen på diagnosetidspunktet i relation til bisfosfonatbehandling.
- Enkelte afdelinger har haft meget svingende registrering og afdelingsledelserne må gennemgå procedurerne for registrering med henblik på optimering.
- Der skal arbejdes på en model for vurdering af datakvaliteten f.eks. i form af stikprøvekontrol af kildedata (journal) overfor registrerede data (ansvarlige: arbejdsgruppen og statistiker).

- Der skal arbejdes på at udarbejde standardrapporter i KMS, så arbejdet med årsrapporteringen bliver reduceret og mere tidstro opdateret (ansvarlige: arbejdsgruppen, KCØ, statistiker).

11.4. Revisorpåtegning

Revisionspåtegning af årsrapport 2005 – 2007 for Dansk Myelomatose Studie Gruppe og den landsdækkende myelomatosedatabase.

KCØ har gennemgået årsrapporten iht. de gældende basiskrav for årsrapporter², der er opstillet af Danske Regioner, som i korthed er følgende: (jf. notat vedr. revisionspåtegning som kan findes på www.kliniskedatabaser.dk).

- a) Der skal i særligt kapitel afrapporteres på de indikatorer, som databasen har valgt til at beskrive kvaliteten indenfor specialet
- b) Alle indikatorer skal offentliggøres på afdelings-/enhedsspecifikt niveau.
- c) I årsrapporten skal præsentationen af data være ledsaget af kommentarer, der forklarer og formidler resultaterne. Rapporten skal indeholde et samlende afsnit med konklusion og anbefalinger med konkrete forslag til, hvordan behandlingskvaliteten kan forbedres.
- d) Der skal være statistisk og epidemiologisk dækning for de angivne konklusioner og anbefalinger.
- e) Rapporten skal indeholde et afsnit med dataindsamling og metode, hvor der redegøres for datagrundlag, datakvalitet, dækningsgrad og de anvendte statistiske metoder.

Generelt

Målgruppen for årsrapporten består dels af fagligt interesserede personer, dels af læsere i det politisk-administrative system. Rapporten er opbygget således, at den dels viderebringer væsentlige informationer til læsere med speciel interesse inden for myelomatose, dels er skrevet og formidlet så "ikke fagfolk" indføres i emnet. Samtidig indeholder rapporten en dækkende oversigt over opbygning, organisation og perspektiver i form af kliniske retningslinjer og internationalt samarbejde.

Ad a)

Rapporten indeholder et kapitel, hvor der afrapporteres på alle indikatorer. Kapitlet afrapporterer afdelingsvis, og indikatorerne er kommenteret. Kommentarerne indeholder dog ikke en vurdering af målsætningen for eller graden af opfyldelse af de enkelte indikatorer.

Ad b)

Alle indikatorer afmeldes som krævet på afdelings-/enhedsspecifikt niveau.

Ad c)

Man kunne ønske, at der nogle steder var lidt uddybende kommentarer eller faglige fortolkninger af indikatorresultaterne.

Ad d)

Rapporten opfylder på dette punkt kravene til afrapportering fra kliniske databaser.

Ad e)

Rapporten indeholder et detaljeret afsnit, hvor der redegøres for datakomplethed, og validiteten af data er diskuteret.

Samlet opfylder rapporten i al væsentlighed de krav, der er stillet fra Danske Regioner.

Klaus Brasso
Afdelingslæge, epidemiolog, KCØ

Lasse Nørgaard
Chefkonsulent, KCØ

Kompetencecenter for Landsdækkende Kliniske kvalitetsdatabaser (øst)(KCØ) v. Enhed for Klinisk Kvalitet, Bispebjerg Hospital og Forskningscenter for Forebyggelse og Sundhed på Glostrup Hospital.

² Der kan i øvrigt henvises til http://www.kliniskedatabaser.dk/doks/753206650_11.05.2007_basiskrav_for_landsdaekkende_kliniske_kvalitetsdatabaser.pdf.

11.5. Indikatorer

Ud af de 16 indikatorer for den fælles hæmatologiske database er ikke alle relevante for myelomadatabasen. Allogen transplantation er i øjeblikket ikke standardbehandling. Indtil videre anses ingen myelomatosebehandling for kurativ. På grund af databasens unge alder er 3 og 5-års overlevelsesresultater ikke relevante og i stedet anvendes 2 års overlevelse. Sygdomsfri overlevelse kræver dels et rimeligt antal patienter, som har oplevet tilbagefald, dels at indrapporteringen i form af sekundær skema er tidstro og fuldstændig (se afsnit om indrapportering). Derfor er data for sygdomsfri overlevelse ikke medtaget i denne første rapport. Der foreligger ikke data for indlæggelsestid det første år. Antal indrapporterede dødsårsager er meget begrænset i forhold til antal dødsfald, hvorfor det er valgt ikke at medtage oversigt over dødsårsager i denne årsrapport.

Resultatindikatorer

	Enhed	AML	LYFO	MM
Antal nye sygdomstilfælde.	Total antal			
	Behandlet med kurativt sigte		Kun behandl. pt.	Kun behandl. pt.
	Palliativt behandlet (% af total)			
Mortalitet < 1 måned efter iværksat cytostatisk behandling (med kurativt sigte)	Total antal		Nej	
Mortalitet < 3 måneder efter iværksat cytostatisk behandling.	Total antal			
Behandlingsrelateret mortalitet i komplet remission	Total antal			
Antal patienter der opnåede komplet remission efter første induktionsbehandling	Total antal			
Antal patienter der opnåede remission, komplet og partiel	Total antal		Nej	
Antal komplikationer/patient ved diagnose og recidiv/follow-up	Total antal		Nej	
Indlæggelsestid det første år, fra 1 indlæggelsesdag	Antal dage	LPR	LPR	LPR
Sygdomsfri overlevelse (3 og 5 år)	Behandlet med kurativt sigte			
	Palliativt behandlet			
Overlevelse (3 og 5 år)	Behandlet med kurativt sigte			
	Palliativt behandlet			
Eventuel dødsårsag (fordeling)	Tidlig død, behandlingsrelateret død, Progressiv sygdom, Behandlingsrelateret død i CR, Anden dødsårsag, usikker årsag.			

Procesindikatorer

	Enhed	AL	LYFO	MM
Tidsrum fra diagnose til 1. behandlingsdato	Dage			
Patienter med diagnostisk cytogenetisk/FISH specialundersøgelse	Total antal		Nej	
Antal patienter inkluderet i klinisk behandlingsprotokol	Total antal			
Antal patienter med 1 eller flere manglende oplysninger, som indgår i prognostisk index	Total antal			
Transplantationer	Allogene transplantationer		Nej	Nej
	Autologe transplantationer			

11.6. Datapresentation og analyser

11.6.A. Resultatindikatorer

11.6.A.1. Antal registrerede patienter totalt

Som nævnt tidligere er det forventet, at registreringen af patienter for 2007 endnu ikke er komplet. I forhold til befolkningsgrundlaget er antallet af registrerede patienter på flere regionshospitaler/sygehuse med hæmatologisk funktion lavere end forventet. Forskellige forhold kan forklare dette.

Yngre patienter med myelomatose henvises direkte til de hæmatologiske centerafdelinger til intensiv behandling med højdosis kemoterapi og stamcellestøtte. Registrering af disse patienter er i flere tilfælde udført på centerafdelingerne. De ældre behandles lokalt. Utilstrækkelig bemanning på disse afdelinger har vanskeliggjort registreringen.

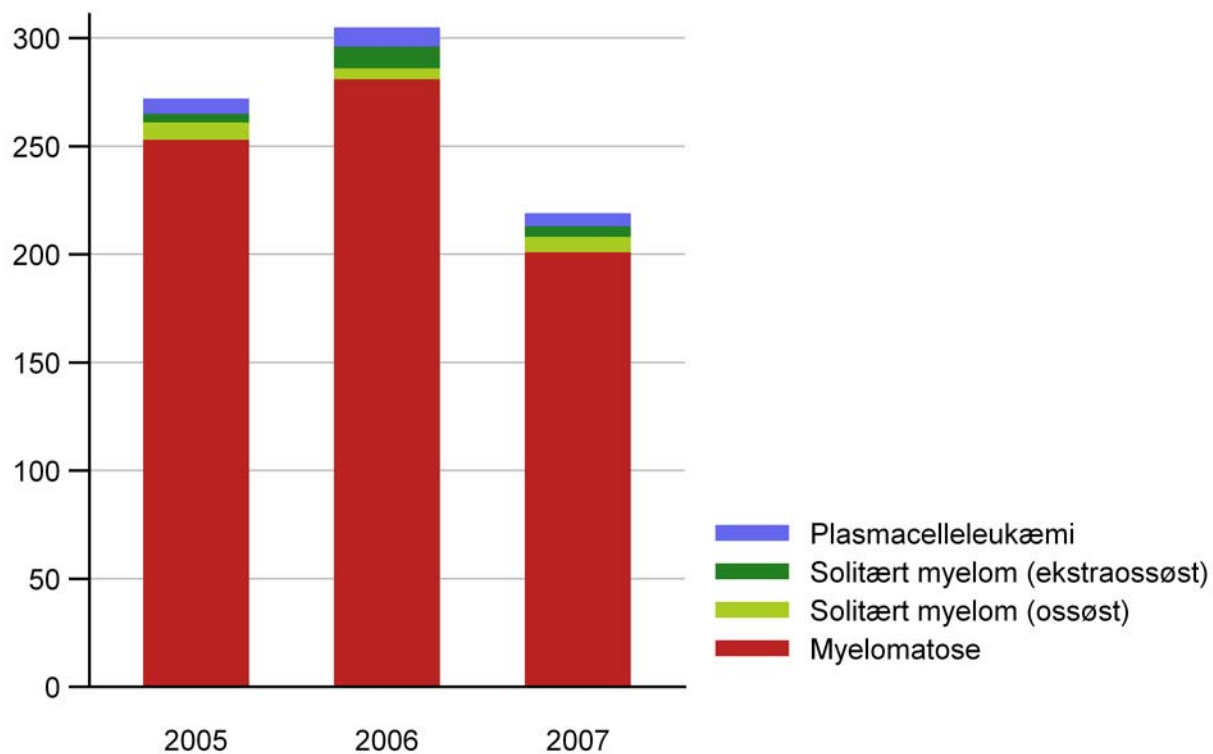
Der er i perioden 2005-2007 herudover sket omorganiseringer af de regionale hæmatologiske funktioner, hvilket afspejler sig i nedenstående opgørelser.

I figur 1 vises den årlige registrering af patienter med plasmacelleleukæmi, solitært myelom (fordelt på lokalisationen ekstraossøst og ossøst), samt myelomatose.

De efterfølgende tabeller og figurer vedrører alene patienter med myelomatose (den røde del af søjlerne i figur 1).

Figur 1.

Antal registrerede patienter opgjort efter diagnose



Kommentar: I følge Cancerregistret angives gennemsnitlig 318 nydiagnosticerede tilfælde (CD90.x) fra 1999-2003. Andelen af myelomatose tilfælde anses for at være som forventet, men der forligger ikke differentierede oplysninger fra Cancerregistret. Data for 2006 anses for at være optimale, mens data fra 2005 afspejler, at databasen først blev etableret i dette år og for 2007 forventes data at være forsinkede.

Tabel 2.

Antal registrerede patienter med nydiagnosticeret myelomatose (fordelt på år og afdelinger)

Antal diagnoser fordelt på år og afdelinger				
	2005	2006	2007	Total
Rigshospitalet	41	47	39	127
Herlev	30	31	26	87
Hillerød	4	3	3	10
Roskilde	7	2	1	10
Næstved	12	11	5	28
Odense	31	58	31	120
Haderslev	11	2	0	13
Esbjerg	16	14	10	40
Vejle	17	22	0	39
Holstebro	6	18	5	29
Århus	41	37	39	117
Viborg	15	11	13	39
Ålborg	22	25	29	76
Total	253	281	201	735

Kommentar: Den afdeling, der har registreret patienterne, er angivet, selvom nogle patienter kan have haft et fælles forløb med henvisende afdeling.

Tabel 3

Antal registrerede patienter med nydiagnosticeret myelomatose per år fordelt på regioner.

Antal diagnoser, fordelt på år og regioner				
	2005	2006	2007	Total
Region Hovedstaden	55	68	51	174
Region Sjælland	37	26	24	87
Region Syddanmark	64	76	40	180
Region Midtjylland	67	79	54	200
Region Nordjylland	26	31	32	89
Total	249	280	201	730

Kommentar: Patientens adresse er basis for placeringen i regionerne. For 5 patienter kunne man ikke angive regionen.

Patienter med myelomatose kan i dag ikke kureres. Behandlingen er forbedret og overlevelsen er forlænget. Dette er opnået ved indførelsen af højdosis kemoterapi med stamcellestøtte og behandling med de nye lægemidler Thalidomid, Bortezomib og Lenalidomid.

Der er imidlertid en del patienter, som ved diagnostidspunktet ikke har behov for behandling. Disse patienter følges alene med tætte kontroller indtil sygdommen giver symptomer, hvorefter behandling påbegyndes.

Hos andre patienter kan betydelig ko-morbiditet gøre, at man er nødsaget til at undlade at give specifik behandling mod myelomatosen (se tabel 5).

Nedenstående tabel 3 og 4 viser andelen af patienter med myelomatose, hvor der på diagnosetidspunktet planlægges start af aktiv behandling. Tabel 4 viser, at der er en regional ensartet vurdering af, om patienterne skal starte behandling for myelomatosen.

Tabel 4.

Fordeling af patienter med myelomatose ud fra planlægning af behandlingsstart og alder.

Andel planlagt behandlede, fordelt på alder				
	Ja	% Ja	Nej	% Nej
-49	42	89.4	5	10.6
50-54	43	97.7	1	2.3
55-59	61	84.7	11	15.3
60-64	106	92.2	9	7.8
65-69	89	85.6	15	14.4
70-74	84	91.3	8	8.7
75-79	109	82.6	23	17.4
80-	100	77.5	29	22.5
Total	634	86.3	101	13.7

Kommentar: Som forventet er der flere ældre patienter hvor myelomatose specifik behandling fravælges, overvejende pga. ko-morbiditet.

Tabel 5.

Fordeling af patienter med myelomatose ud fra planlægning af behandlingsstart og region.

Andel planlagt behandlede, fordelt på regioner				
	Ja	% Ja	Nej	% Nej
Region Hovedstaden	156	89.7	18	10.3
Region Sjælland	81	93.1	6	6.9
Region Syddanmark	150	83.3	30	16.7
Region Midtjylland	169	84.5	31	15.5
Region Nordjylland	74	83.1	15	16.9
Total	630	86.3	100	13.7

Kommentar: Der er ingen sikker forskel i fraktionen af patienter, som ikke behandles i de forskellige regioner.

I tabel 6 er vist, hvor stor en del af patienterne med nydiagnosticeret myelomatose, der ikke er behandlet til trods for, at deres sygdom måtte anses for behandlingskrævende.

Tabel

6.

Patienter som ikke planlægges behandlet fordelt på patienter med behandlingskrævende sygdom og de øvrige grupperet efter alder.

Andel patienter uden behandling, hvor myelomatosen alligevel er klassificeret som behandlingskrævende				
Alder	Ja	% Ja	Nej	% Nej
-49	1	20.0	4	80.0
50-54	0	0.0	1	100.0
55-59	1	10.0	9	90.0
60-64	0	0.0	7	100.0
65-69	0	0.0	10	100.0
70-74	0	0.0	7	100.0
75-79	2	18.2	9	81.8
80-	5	27.8	13	72.2
Total	9	13.0	60	87.0

Kommentar: Som forventet er det fortrinsvist ældre patienter over 80 år (ca. 28 %) og i aldersgruppen 75-79 år (ca. 18 %), som ikke behandles til trods for, at sygdommen vurderes behandlingskrævende, mens der kun er tale om enkelte patienter i yngre årgange. Nogle ældre patienter fravælger formentlig også behandling, selvom der ikke er begrænsende ko-morbiditet.

11.6.A.2. Korttidsmortalitet

Mange patienter med myelomatose har meget aktiv sygdom ved debut. Myelomatose er en sygdom i immunsystemet, og dette medfører en udtalt svækkelse af immunforsvaret. Alvorlige og livstruende infektioner forekommer på diagnosetidspunktet. Påbegyndelse af kemoterapi medfører de første måneder, indtil sygdommen er bragt under kontrol, yderligere risiko for infektioner og andre alvorlige komplikationer.

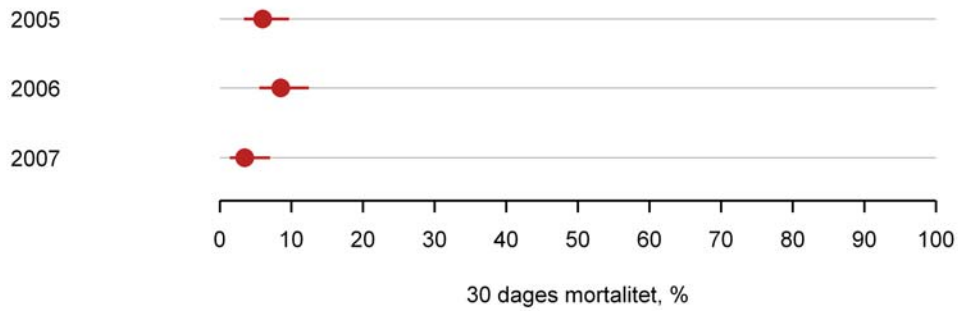
Mange patienter er på diagnosetidspunktet ældre og har betydelig ko-morbiditet.

Disse aspekter er årsagen til, at der ved myelomatose ses en ikke ubetydelig forekomst af tidlige dødsfald.

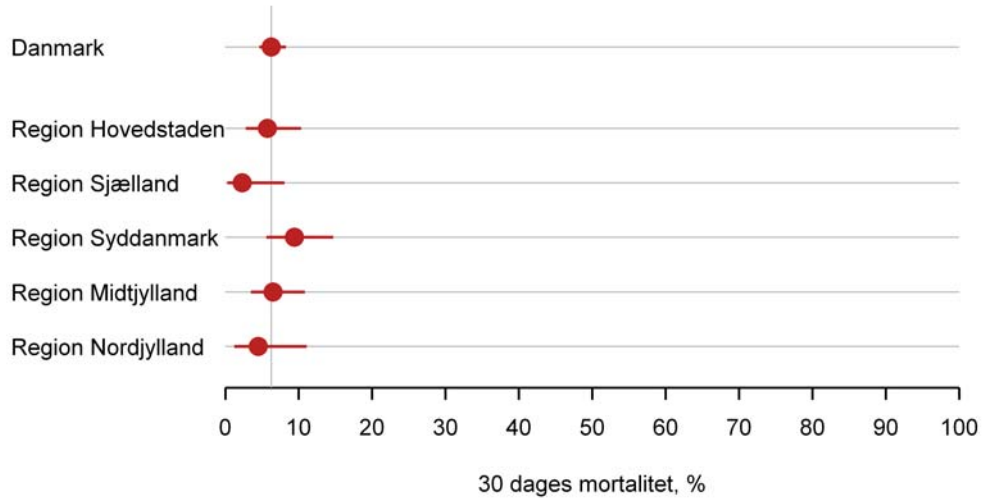
Figur 2, figur 3 og figur 4 viser dødelighed hos patienter med myelomatose efter 30 dage (figur 2), 90 dage (figur 3) og 180 dage (figur 4) fordelt på årstal og regioner. Dødeligheden efter 30, 90 og 180 dage er uændret i registreringsperioden, og der ingen regionsvise forskelle.

Figur 2.

Dødelighed ved myelomatose indenfor 30 dage efter stillet diagnose fordelt på år og regioner.



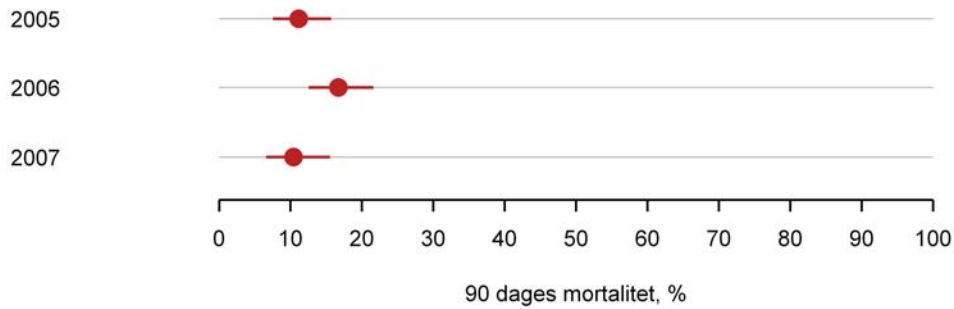
Kommentar: Ingen sikker forskel i 30 dages dødeligheden i de 3 år.



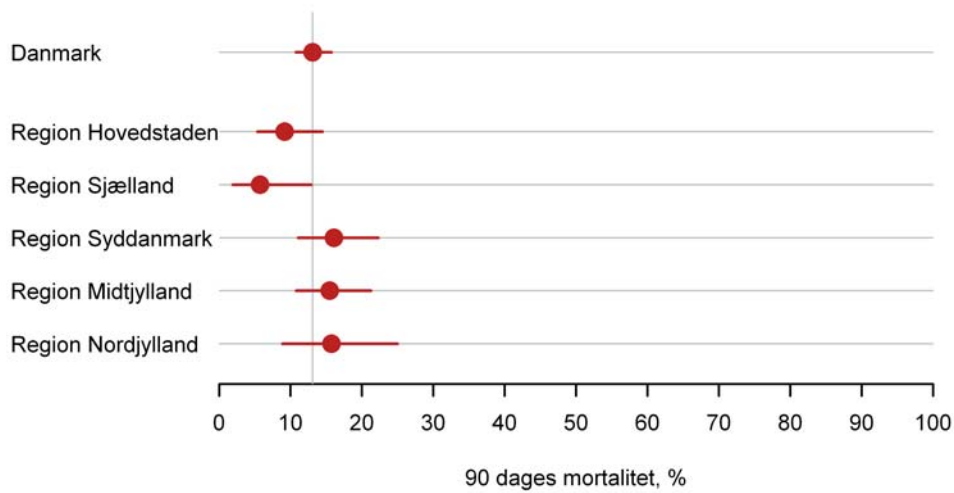
Kommentar: Ingen sikker forskel i 30 dages dødeligheden imellem regionerne.

Figur 3.

Dødelighed ved myelomatose indenfor 90 dage efter stillet diagnose fordelt på år og regioner.



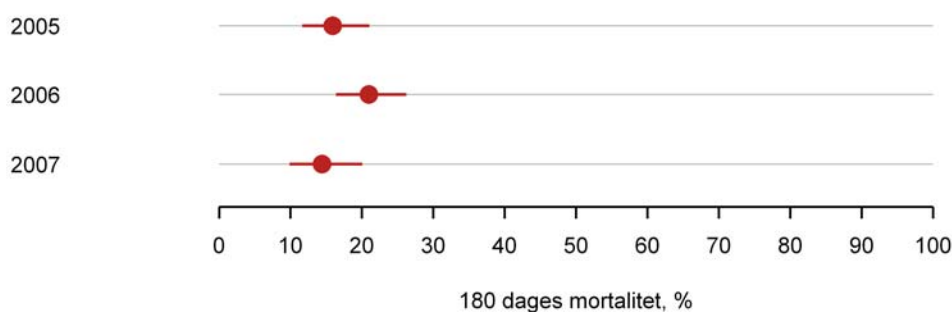
Kommentar: Ingen sikker forskel i 90 dages dødeligheden i de 3 år.



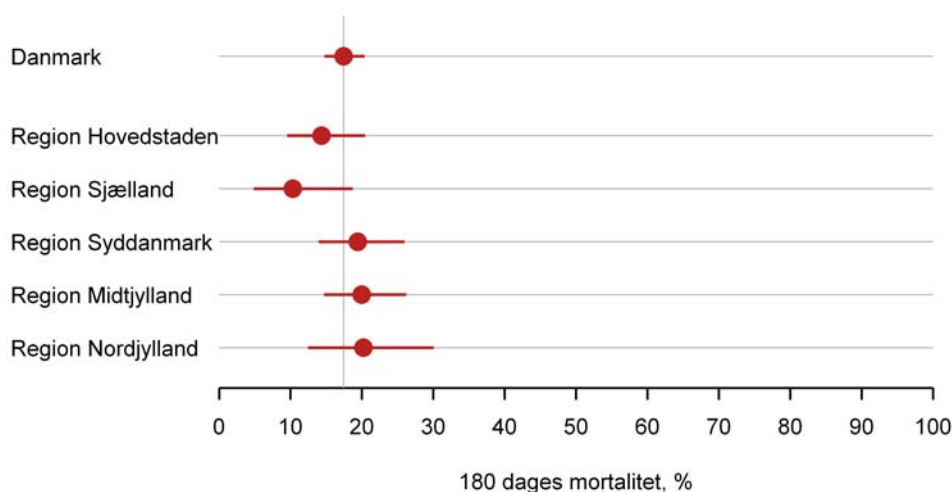
Kommentar: Ingen sikker forskel i 90 dages dødeligheden imellem regionerne.

Figur 4.

Dødelighed ved myelomatose indenfor 180 dage efter stillet diagnose fordelt på år og regioner.



Kommentar: Ingen sikker forskel i 180 dages dødeligheden i de 3 år.



Kommentar: Ingen sikker forskel i 180 dages dødeligheden mellem regionerne.

11.6.A.3. Behandlingsrespons

Vurderingen af behandlingsrespons foregår efter internationale retningslinier, som senest er reviderede i 2006 af 'The International Myeloma Working Group' og de nye responskriterier blev efterfølgende inkluderet i databasen (se bilag B). Med disse kriterier stilles specifikke krav til laboratorieanalyser, dels adgangen til bestemmelse af serum frie lette kæder, dels til immunfixation. Analysen serum frie lette kæder er nødvendig for at kunne dokumentere SCR (stringent CR) og anvendelse af immunfixation for at kunne dokumentere CR. Disse forskelle forklarer variationerne mellem årene og regionerne som fremgår af tabellerne 6-8. (SCR=stringent komplet respons, CR=komplet respons, VGPR='very good partiel respons', PR=partiel respons, MR=minor respons, SD='stable disease'. PD='progressive disease', NE=non-evaluerbar)

For at undgå forskelle som skyldes varierende adgang til ovennævnte laboratorieanalyser er angivet fordelingen af respons for VGPR eller bedre og PR eller bedre. Disse kriterier anvendes også ofte i internationalt publicerede kliniske forsøg. (tabel 10).

Tabel 7.

Respons efter første linie behandling fordelt på år i procent.

Behandlingsrespons efter 1. linie, fordelt på år, i procent								
	SCR	CR	VGPR	PR	MR	SD	PD	NE
2005	0.0	16.2	1.9	40.6	9.4	6.9	10.6	14.4
2006	0.6	8.9	10.7	44.0	6.0	5.4	5.4	19.0
2007	0.0	11.5	13.1	41.0	8.2	3.3	6.6	16.4
Total	0.3	12.3	7.5	42.2	7.7	5.7	7.7	16.7

Kommentar: Behandlingsrespons er som forventet i en landsdækkende uselekeret population med den begrænsning der afspejles i SCR og CR som kræver bestemmelse af hhv. frie lette kæder i serum og immunfixation; analyser som ikke tilbydes fra alle laboratorier. Der er ingen sikker forskel mellem årene.

Tabel 8.

Respons efter første linie behandling fordelt på regioner i procent.

Behandlingsrespons efter 1. linie, fordelt på regioner, i procent								
	SCR	CR	VGPR	PR	MR	SD	PD	NE
Region Hovedstaden	0.0	16.3	11.5	49.0	4.8	4.8	5.8	7.7
Region Sjælland	0.0	14.0	12.0	44.0	8.0	10.0	0.0	12.0
Region Syddanmark	1.0	15.2	6.7	36.2	7.6	5.7	14.3	13.3
Region Midtjylland	0.0	6.0	4.0	33.0	12.0	6.0	9.0	30.0
Region Nordjylland	0.0	7.1	0.0	64.3	3.6	0.0	0.0	25.0
Total	0.3	12.4	7.5	41.9	7.8	5.7	7.8	16.8

Kommentar: Kun region Syddanmark har rapporteret SCR, mens metoden til bestemmelse af frie lette kæder i serum først er ved at blive etableret og anvendt i de øvrige regioner.

Tabel 9.

Respons efter første linie behandling fordelt på aldersgrupper i procent.

Behandlingsrespons efter 1. linie, fordelt på alder, i procent								
	SCR	CR	VGPR	PR	MR	SD	PD	NE
< = 65 år	0.6	18.9	11.7	50.0	4.4	1.7	1.7	11.1
> 65 år	0.0	6.7	3.8	35.4	10.5	9.1	12.9	21.5
Total	0.3	12.3	7.5	42.2	7.7	5.7	7.7	16.7

Kommentar: Forventet bedre respons hos yngre patienter end for ældre (se i øvrigt kommentar til tabel 10).

Tabel 10.

Respons for hhv. VGPR eller bedre og PR eller bedre fordelt på alder.

Behandlingsrespons efter 1. linie, fordelt på alder i procent		
	> VGPR	> PR
<= 65 år	31.2	81.2
> 65 år	10.5	45.9
Total	20.1	62.3

Kommentar: Responsraterne er nok lidt lavere end hvad der rapporteres i internationale kliniske forsøg, men det kan forklares ved, at disse forsøg ikke er populationsbaserede, men er udført på selekterede patienter.

11.6.A.4. 3-års og 5-års overlevelse

Tabel 11.

3-års og 5-års overlevelse fordelt på aldersgrupper.

	3 års overlevelse	5 års overlevelse
Patienter <= 65 år	75%	Ikke nået
Patienter > 65 år	37%	Ikke nået
I alt	51%	Ikke nået

Kommentar: Det er endnu præliminært at angive overlevelse efter 3 år, da kun en mindre fraktion af patienterne har været observeret i 3 år.

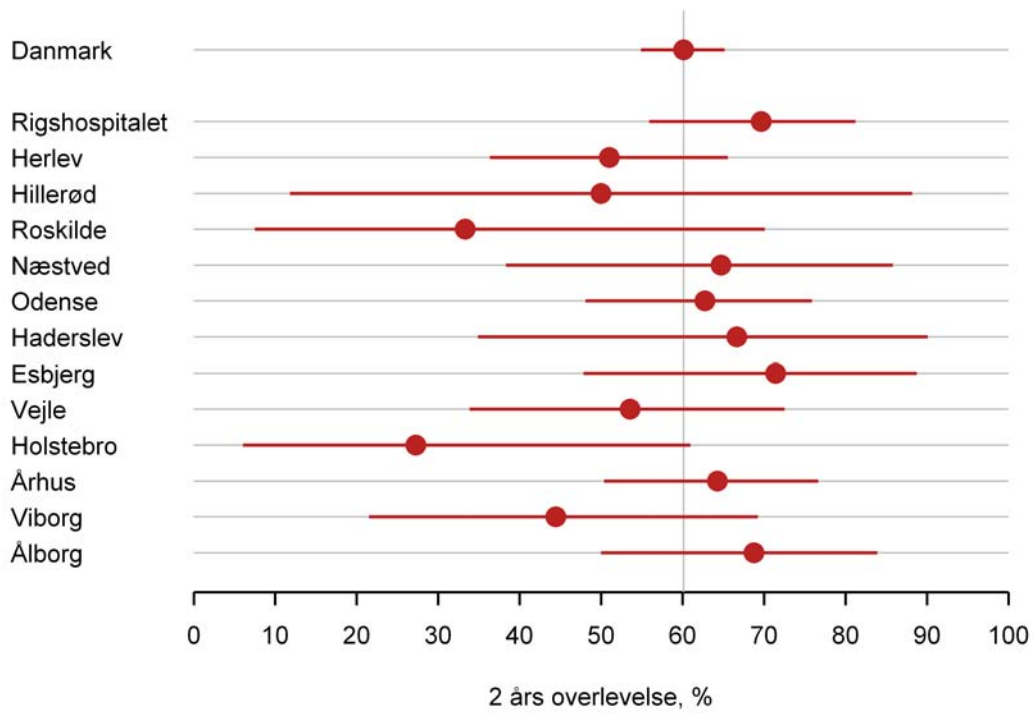
Patienter med myelomatose kan i dag ikke kureres, men der anvendes højdosis kemoterapi med stamcelle støtte (autolog stamcelle transplantation) hos yngre patienter (de fleste i alderen 18-65 år og enkelte patienter 66-70 år, hvis almen tilstand tillader det). For patienter i alderen 66-70 år er dokumentationen for højdosisbehandlingen mindre klar og der er tale om individuelle skøn, som kan variere fra afdeling til afdeling. Som surrogatindikator for kurativ behandling anvendes derfor patienter planlagt behandlet med højdosisbehandling opdelt i to alders grupper: 18-65 år og 66+ år:

På grund af databasens korte funktionstid anvender vi 2-års overlevelsedata til at sammenligne regioner og hospitaler. Da der som anført i indledningen er forskellig registreringspraksis for patienter som henvises til højdosisbehandling og for de sædvanligvis ældre patienter, som ikke kan gennemgå højdosisbehandling, er der foretaget en opdeling i patienter <=65 år og >65 år. Det fremgår, at der ikke er regionale eller hospitalsrelaterede forskelle (figur 5-7).

Indrapportering af dødsårsager er endnu for varierende til at kunne give meningsfulde informationer.

Figur 5.

2-års overlevelse fordelt på hospitaler



Kommentar: Der er ingen sikker forskel i 2 års overlevelsen på de rapporterende hospitaler med overlappning af alle 95 % konfidensintervaller.

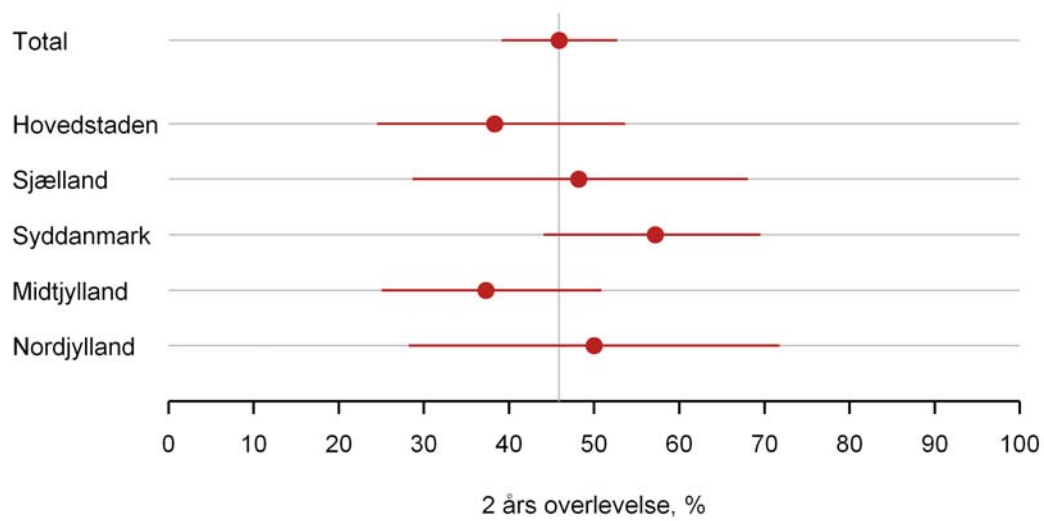
Figur 6.

2-års overlevelse fordelt på 2 aldersgrupper og regioner.

<= 65 år



> 65 år

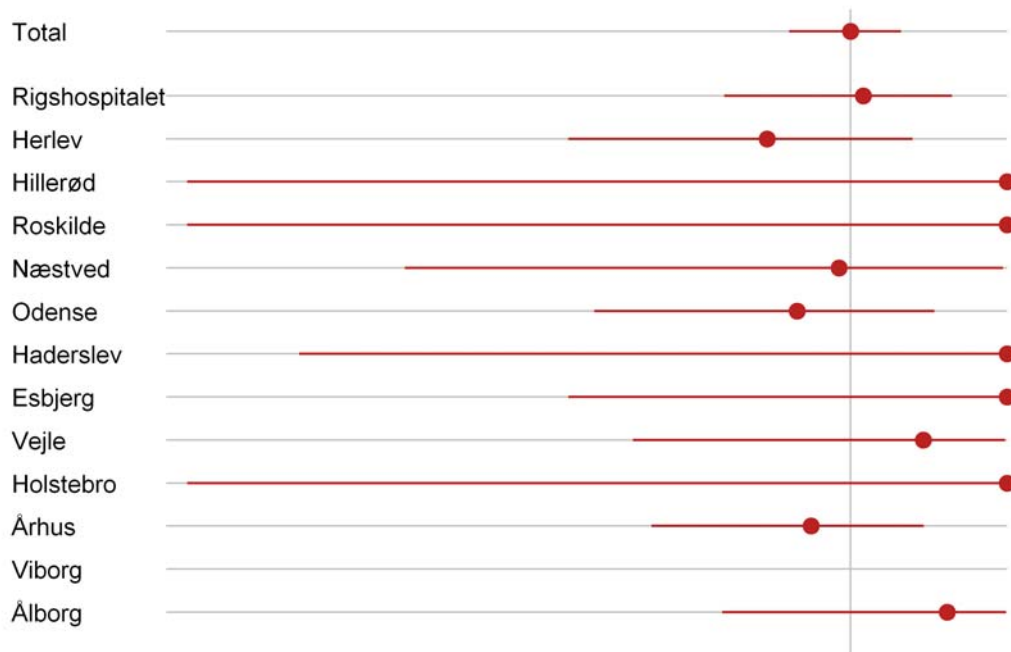


Kommentar: Ingen sikker forskel i 2 års overlevelse i regionerne hverken for ældre eller yngre patienter.

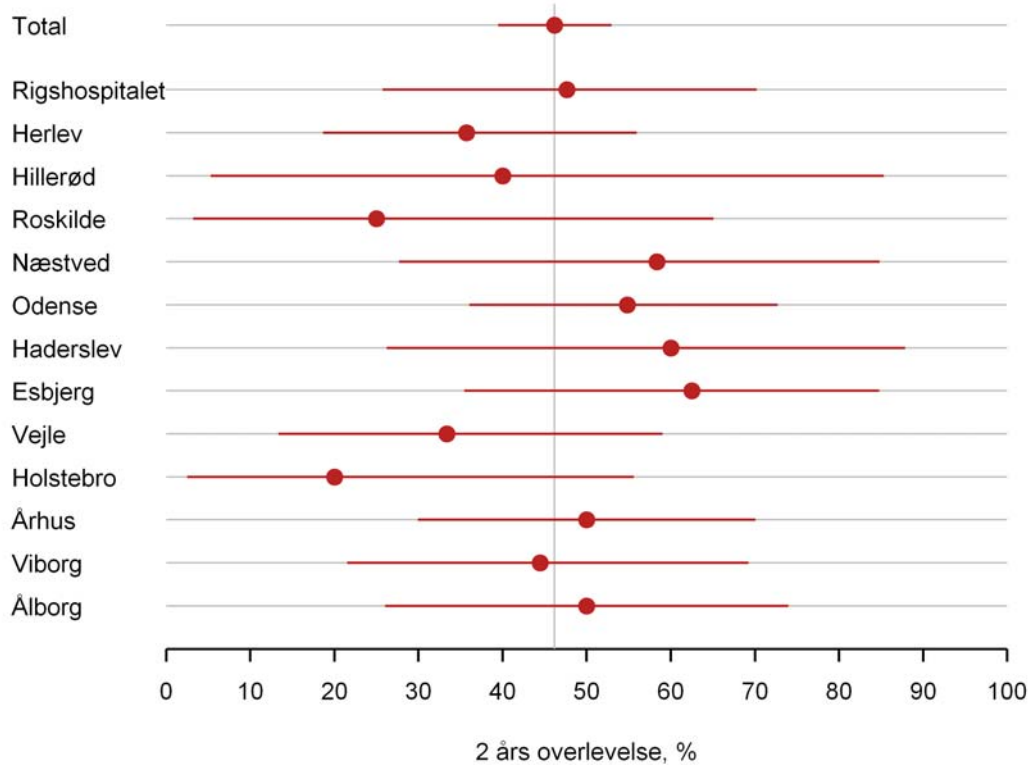
Figur 7.

2-års overlevelse fordelt på 2 aldersgrupper og hospitaler.

<= 65 år



> 65 år



Kommentar: Der er ingen sikker forskel i 2 års overlevelsen mellem hospitalerne, hverken for ældre eller yngre patienter.

11.6.B. Procesindikatorer

1.6.B.1. Tidsrum fra diagnose til behandlingsdato

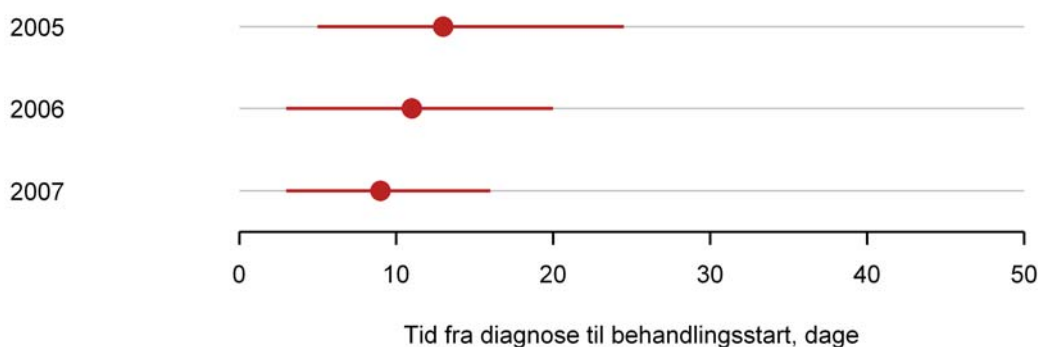
Diagnosedato er defineret som datoen for udførelsen af den diagnostiske knoglemarvsundersøgelse. Tid fra diagnose til behandlingsstart kommer fra registrering af primærskemaer. Der er registreret ca. 55 % af primærskemaerne.

På landsplan er den mediane tid fra diagnose til behandlingsstart 11 døgn. Heri indgår 7 hverdage (9 dage på grund af weekend) til besvarelse af diagnostisk knoglemarvsundersøgelse (Dansk Selskab for Patologisk Anatomi og Cytologi, www.dspac.org).

Der er ingen signifikant forskel på tid fra diagnose til behandlingsstart for hverken år eller regioner. Der er en tendens til, at der går kortere tid fra diagnose til behandlingsstart i perioden fra 2005 til 2007, og denne tendens ses i alle regioner.

Figur 8.

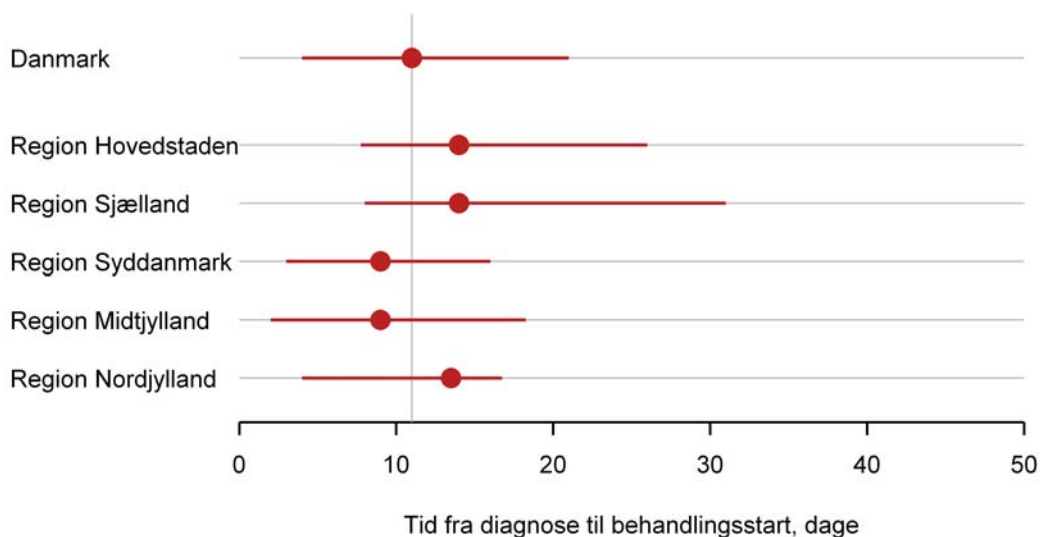
Tidsrum fra diagnose til behandlingsdato fordelt på år



Kommentar: Der er ingen signifikant forskel på tid fra diagnose til behandlingsstart i årene 2005 til 2007, selvom der er en tendens til, at der går kortere tid fra diagnose til behandlingsstart i perioden fra 2005 til 2007.

Figur 9.

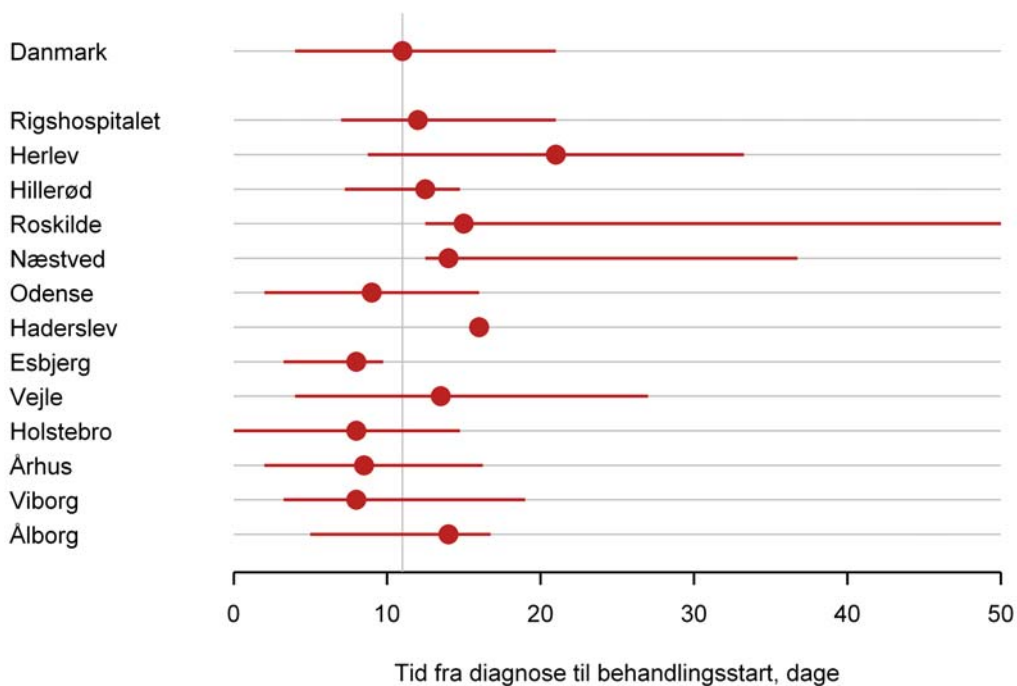
Tidsrum fra diagnose til behandlingsdato fordelt på regioner.



Kommentar: Der er ingen signifikant forskel på tid fra diagnose til behandlingsstart mellem regionerne

Figur 10.

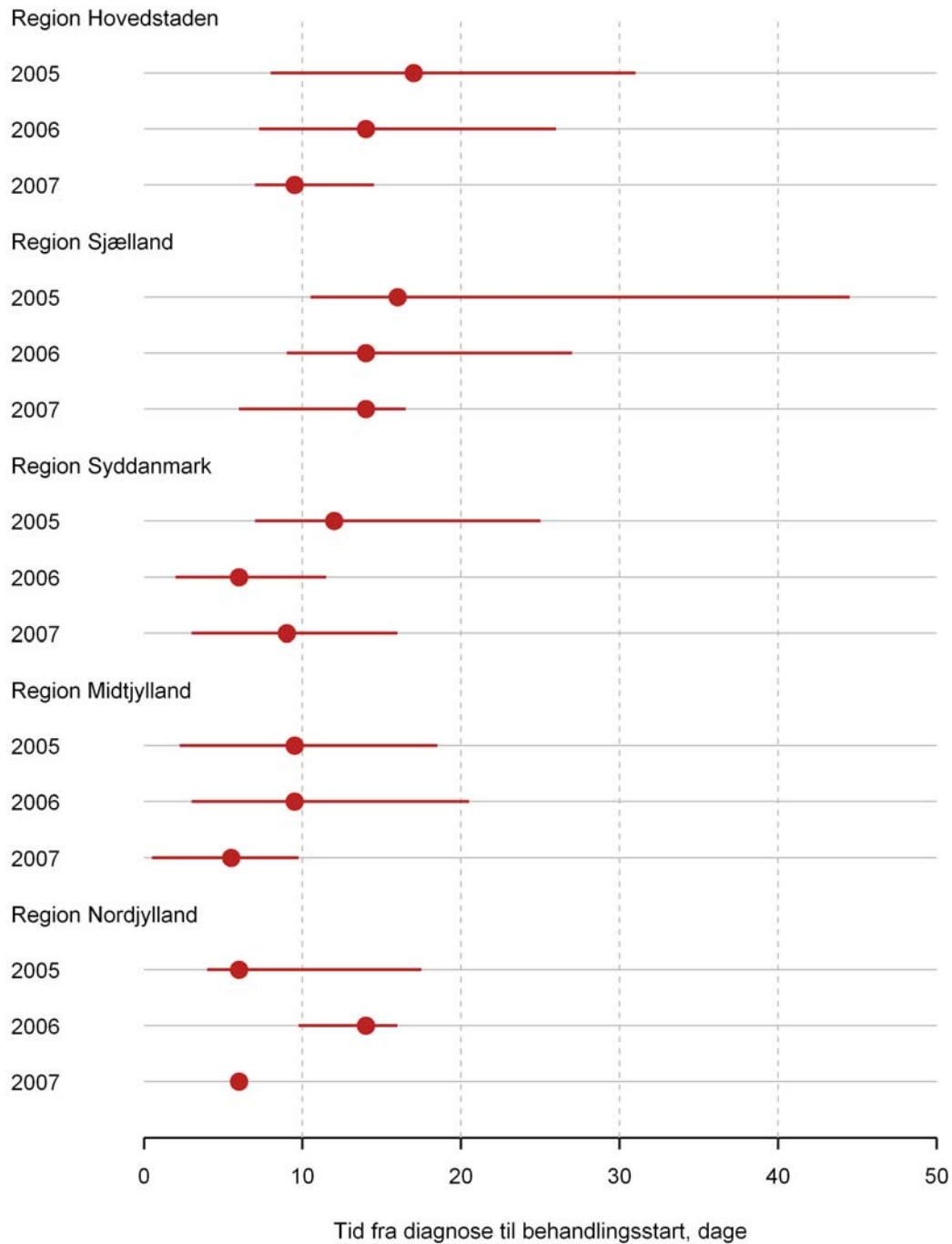
Tidsrum fra diagnose til behandlingsdato fordelt på hospitaler.



Kommentar: Der er ingen sikker forskel mellem de rapporterende afdelinger i tid fra diagnose til påbegyndelse af behandling.

Figur 11.

Tidsrum fra diagnose til behandlingsdato fordelt på år for hver region.



Kommentar: Der er stort set samme tendens til kortere tid fra diagnose til behandlingsstart fra 2005 til 2007 i alle regioner.

11.6.B.2. Patienter med diagnostisk cytogenetisk/FISH specialundersøgelse

Oplysning om cytogenetisk undersøgelse stammer fra registreringskemaerne. Det færre antal patienter i 2007 skyldes formentlig manglende registrering, idet ca. 40 % af det forventede antal patienter ikke er registreret.

Der er stor regional variation og stor forskel i anvendelsen af cytogenetisk diagnostik mellem de enkelte afdelinger. Dette skyldes, at diagnostisk cytogenetisk undersøgelse endnu ikke er etableret landsdækkende. Der er fremsendt "early warning" til de danske regioner med henblik på, at undersøgelserne skal indgå i standardudredningen af patienter med nydiagnosticeret myelomatose.

Table 12.

Andel af patienter undersøgt med cytogenetik eller FISH fordelt på år.

Andel patienter med gendiagnostik				
	Ja	% Ja	Nej	% Nej
2005	97	38.3	156	61.7
2006	112	39.9	169	60.1
2007	66	32.8	135	67.2
Total	275	37.4	460	62.6

Kommentar: Der er relativ konstant fraktion af patienterne, som får gennemført cytogenetik eller FISH på diagnosetidspunktet i perioden 2005 til 2007.

Table 13.

Andel af patienter undersøgt med cytogenetik eller FISH fordelt på regioner.

Gendiagnostik, fordelt på regioner				
	Ja	% Ja	Nej	% Nej
Region Hovedstaden	17	9.8	157	90.2
Region Sjælland	23	26.4	64	73.6
Region Syddanmark	136	75.6	44	24.4
Region Midtjylland	71	35.5	129	64.5
Region Nordjylland	26	29.2	63	70.8
Total	273	37.4	457	62.6

Kommentar: Der er stor regional variation i anvendelsen af cytogenetisk diagnostik.

Tabel 14.

Andel af patienter undersøgt med cytogenetik eller FISH fordelt på afdelinger.

Gendiagnostik, fordelt på afdelinger				
	Ja	% Ja	Nej	% Nej
Rigshospitalet	29	22.8	98	77.2
Herlev	1	1.1	86	98.9
Hillerød	3	30.0	7	70.0
Roskilde	0	0.0	10	100.0
Næstved	7	25.0	21	75.0
Odense	97	80.8	23	19.2
Haderslev	9	69.2	4	30.8
Esbjerg	26	65.0	14	35.0
Vejle	24	61.5	15	38.5
Holstebro	2	6.9	27	93.1
Århus	52	44.4	65	55.6
Viborg	0	0.0	39	100.0
Ålborg	25	32.9	51	67.1
Total	275	37.4	460	62.6

Kommentar: Der er stor forskel i anvendelsen af cytogenetisk diagnostik mellem de enkelte afdelinger.

11.6.B.3. Patienter med en eller flere manglende oplysninger som indgår i prognostisk index (ISS)

International staging system (ISS) er udarbejdet af International Myeloma Working Group i 2005 (P. Greipp et al)(se bilag A) og er et prognostisk index bestående af to blodprøver: albumin og beta-2-mikroglobulin. Med baggrund i ISS kan patienterne inddeles i 3 prognostiske grupper. I øjeblikket anvendes ISS ikke til konkret vejledning i valg af behandling, men er nødvendig for at kunne sammenligne behandlingsresultater.

Med implementering af ”akut kræftpakkeforløb” og nationale kliniske retningslinjer forventes det, at en betydelig større andel af nydiagnosticerede patienter vil få foretaget analyse af albumin og beta-2-mikroglobulin.

Tabel 15.

Andel af patienter undersøgt efter International staging system (ISS) fordelt på år.

Antal patienter med prognostisk index (ISS), årstal						
	Ja	% Ja	95% konfidensinterval	Nej	% Nej	95% konfidensinterval
2005	188	74.3	68.5 - 79.6	65	25.7	20.4 - 31.5
2006	225	80.1	74.9 - 84.6	56	19.9	15.4 - 25.1
2007	165	82.1	76.1 - 87.1	36	17.9	12.9 - 23.9
Total	578	78.6	75.5 - 81.6	157	21.4	18.4 - 24.5

Kommentar: Det er en stigende fraktion af patienter, som har fået bestemt parametre til vurdering af ISS. Der er tale om en signifikant stigning ($P=0,04$, Mann-Whitney test).

Tabel 16

Andel af patienter undersøgt efter International Staging System (ISS) fordelt på regioner.

Andel patienter med prognostisk index (ISS), fordelt på region				
	Ja	% Ja	Nej	% Nej
Region Hovedstaden	149	85.6	25	14.4
Region Sjælland	59	67.8	28	32.2
Region Syddanmark	148	82.2	32	17.8
Region Midtjylland	151	75.5	49	24.5
Region Nordjylland	68	76.4	21	23.6
Total	575	78.8	155	21.2

Kommentar: Der er nogen regional variation i gennemførelse af klassifikation i henhold til ISS. Dette afspejler formentlig at β -2-mikroglobulin ikke var tilbudt fra alle laboratorier i hele perioden.

Tabel 17

Andel af patienter undersøgt efter International Staging System (ISS) fordelt på afdelinger.

Andel patienter med prognostisk index (ISS), afdeling						
	Ja	% Ja	95% konfidensinterval	Nej	% Nej	95% konfidensinterval
Rigshospitalet	112	88.2	81.3 - 93.2	15	11.8	6.8 - 18.7
Herlev	74	85.1	75.8 - 91.8	13	14.9	8.2 - 24.2
Hillerød	7	70.0	34.8 - 93.3	3	30.0	6.7 - 65.2
Roskilde	2	20.0	2.5 - 55.6	8	80.0	44.4 - 97.5
Næstved	14	50.0	30.6 - 69.4	14	50.0	30.6 - 69.4
Odense	99	82.5	74.5 - 88.8	21	17.5	11.2 - 25.5
Haderslev	12	92.3	64.0 - 99.8	1	7.7	0.2 - 36.0
Esbjerg	34	85.0	70.2 - 94.3	6	15.0	5.7 - 29.8
Vejle	28	71.8	55.1 - 85.0	11	28.2	15.0 - 44.9
Holstebro	9	31.0	15.3 - 50.8	20	69.0	49.2 - 84.7
Århus	108	92.3	85.9 - 96.4	9	7.7	3.6 - 14.1
Viborg	19	48.7	32.4 - 65.2	20	51.3	34.8 - 67.6
Ålborg	60	78.9	68.1 - 87.5	16	21.1	12.5 - 31.9
Total	578	78.6	75.5 - 81.6	157	21.4	18.4 - 24.5

Kommentar: Der er betydelig variation mellem afdelingerne og forskellen er signifikant ($P < 0,0001$, Fisher Exact-test). Dette afspejler formentlig, at β -2-mikroglobulin ikke var tilbudt fra alle laboratorier i hele perioden.

11.6.B.4. Højdosiskemoterapi med stamcellestøtte (transplantation)

Højdosiskemoterapi med stamcellestøtte (transplantation) er standardbehandling til alle patienter under 65 år, samt til udvalgte patienter mellem 65 og 70 år. I opgørelsen er ca. 1/6 af patienterne ikke fundet egnet til denne behandling, formentlig på grund af ko-morbiditet.

Der er fra 2005-2007 planlagt transplantation for 240 patienter. Af de 240 er der registreret primærbehandling på 2/3 af patienterne, hvoraf 139 er transplanterede og 25 ikke er transplanterede. Årsagen til at ca. 15 % ikke er transplanterede er formentlig mortalitet inden transplantation, utilstrækkelig antal opsamlede stamceller, toksicitet under indledende behandling samt forværring af ko-morbiditet.

Variationen i antallet af transplanterede/ikke transplanterede mellem afdelingerne er ikke signifikant.

Selvom antallet af planlagte transplantationer som ventet er lavere i aldersgruppen 65-69 år, viser andelen af udførte højdosiskemoterapi behandlinger sig at være den samme i denne aldersgruppe som i de øvrige. Dette må tages som udtryk for at vurderingen af hvem der kan gennemføre transplantation i denne aldersgruppe er tilfredsstillende.

Tabel 18.

Andel af patienter planlagt behandlet med højdosiskemoterapi med stamcellestøtte fordelt på alder.

Planlagt højdosiskemoterapi med stamcellestøtte, fordelt på alder				
	Ja	% Ja	Nej	% Nej
-49	37	88.1	5	11.9
50-54	35	81.4	8	18.6
55-59	50	82.0	11	18.0
60-64	89	84.0	17	16.0
65-69	29	32.6	60	67.4
70-74	0	0.0	84	100.0
75-79	0	0.0	109	100.0
80-	0	0.0	100	100.0
Total	240	37.9	394	62.1

Kommentar: Andelen af patienter som planlægges behandlet med højdosiskemoterapi med stamcellestøtte er stort set ens indtil 65 år.

Tabel 19.

Andel af patienter, som har gennemført planlagt højdosis kemoterapi med stamcellestøtte fordelt på alder.

Udførte af planlagte højdosis kemoterapi med stamcellestøtte, fordelt på alder				
	Ja	% Ja	Nej	% Nej
-49	18	85.7	3	14.3
50-54	19	86.4	3	13.6
55-59	25	78.1	7	21.9
60-64	60	87.0	9	13.0
65-	17	85.0	3	15.0
Total	139	84.8	25	15.2

Kommentar: Gennemførligheden af højdosisbehandling er den samme i alle aldersgrupper som udtryk for, at vurderingen om patienter kan gennemføre behandlingen er den samme i alle aldersgrupper.

Tabel 20.

Andel af patienter, som reelt har gennemført planlagt højdosis kemoterapi med stamcellestøtte fordelt på år.

Udførte af planlagte højdosis kemoterapi med stamcellestøtte, fordelt på år				
	Ja	% Ja	Nej	% Nej
2005	53	85.5	9	14.5
2006	69	85.2	12	14.8
2007	17	81.0	4	19.0
Total	139	84.8	25	15.2

Kommentar: Der er ingen sikker forskel i gennemførelsen af højdosis behandling gennem de 3 år, men data for 2007 er ikke fuldstændige.

Tabel 21.

Andel af patienter, som reelt har gennemført planlagt højdosis kemoterapi med stamcellestøtte fordelt på regioner.

Udførte af planlagte højdosis kemoterapi med stamcellestøtte, fordelt på regioner				
	Ja	% Ja	Nej	% Nej
Region Hovedstaden	51	89.5	6	10.5
Region Sjælland	24	96.0	1	4.0
Region Syddanmark	27	84.4	5	15.6
Region Midtjylland	25	67.6	12	32.4
Region Nordjylland	10	90.9	1	9.1
Total	137	84.6	25	15.4

Kommentar: Gennemførligheden af højdosis behandling varierer noget mellem regionerne, men tallene er endnu små.

Tabel 22.

Andel af patienter, som reelt har gennemført planlagt højdosis kemoterapi med stamcellestøtte fordelt på afdelinger.

Udførte af planlagte højdosis kemoterapi med stamcellestøtte, fordelt på afdelinger				
	Ja	% Ja	Nej	% Nej
Rigshospitalet	55	93.2	4	6.8
Herlev	18	85.7	3	14.3
Hillerød	0	-	0	-
Roskilde	1	100.0	0	0.0
Næstved	3	100.0	0	0.0
Odense	24	80.0	6	20.0
Haderslev	1	100.0	0	0.0
Esbjerg	1	100.0	0	0.0
Vejle	1	33.3	2	66.7
Holstebro	0	-	0	-
Århus	27	75.0	9	25.0
Viborg	0	-	0	-
Ålborg	8	88.9	1	11.1
Total	139	84.8	25	15.2

Kommentarer: Der er store variationer mellem afdelingerne i gennemførligheden af planlagt højdosis behandling, men tallene er små og en stor del af patienterne registreres på centerafdelinger selvom diagnosen blev stillet decentralt.

11.6.B.5. Knoglesygdom og bisfosfonat behandling

Profylaktisk behandling med bisfosfonater har reduceret skeletkomplikationerne ved myelomatose og er anbefalet standard hos myelomatosepatienter med dokumenteret knogleinvolvering. På grund af bisfosfonaters nefrotoksiske effekt undlader man dog ofte behandlingen hos patienter med væsentlig nyresygdom.

Tabel 23.

Fordeling af graden af knogleforandringer ved nydiagnosticeret myelomatose fordelt på år.

Andel patienter med knogleforandringer								
	Ingen	%	Diffus	%	Enkelte	%	Multiple	%
2005	43	17.3	18	7.3	73	29.4	114	46.0
2006	56	20.3	26	9.4	57	20.7	137	49.6
2007	49	24.7	18	9.1	42	21.2	89	44.9
Total	148	20.5	62	8.6	172	23.8	340	47.1

Kommentar: Graden af knogleforandringer på diagnosetidspunktet er konstant gennem undersøgelsesperioden.

Tabel 24.

Andel af patienter med nydiagnosticeret myelomatose planlagt til bisfosfonatbehandling fordelt på graden af knogleforandringer.

Andel patienter planlagt behandlet med bisfosfonater, fordelt efter graden af knoglesygdom				
	Ja	% Ja	Nej	% Nej
Ingen	30	20.3	118	79.7
Diffus	36	58.1	26	41.9
Enkelte	98	57.0	74	43.0
Multiple	282	82.9	58	17.1
Total	446	61.8	276	38.2

Kommentar: Andelen af patienter med planlagt bisfosfonat behandling stiger med graden af knogleinvolvering, men er lavere end forventet.

Tabel 25.

Andel af patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som har startet bisfosfonatbehandling fordelt på graden af knogleforandringer.

Andel patienter behandlede med bisfosfonater, fordelt efter graden af knoglesygdom				
	Ja	% Ja	Nej	% Nej
Ingen	20	28.2	51	71.8
Diffus	16	55.2	13	44.8
Enkelte	57	59.4	39	40.6
Multiple	163	77.6	47	22.4
Total	256	63.1	150	36.9

Kommentar: Fordelingen af patienter med gennemført bisfosfonat behandling svarer til hvad der var planlagt afhængig af graden af knogleinvolvering.

11.7. Registreringsdata

Registrering af primærskemaer mangler i cirka 45 % af tilfældene (35 % af patienter planlagt til behandling). Dette kan delvis skyldes, at skemaer fra 2007 ikke har kunnet udfyldes, idet primærskema tidligst kan færdiggøres 6-12 måneder efter start af behandling.

Sekundær skema udfyldes først når patienten får tilbagefald, hvilket vil være cirka 1 år efter afsluttet primær behandling hos ældre og cirka 3 år hos yngre. Dette kan til dels forklare det lave antal indrapporterede skemaer.

Tabel 26.

Andel af registrerede patienter som har fået indleveret primærskema.

Andel patienter med primærskema, fordelt på afdelinger				
	Ja	% Ja	Nej	% Nej
Rigshospitalet	82	64.6	45	35.4
Herlev	43	49.4	44	50.6
Hillerød	5	50.0	5	50.0
Roskilde	7	70.0	3	30.0
Næstved	16	57.1	12	42.9
Odense	97	80.8	23	19.2
Haderslev	1	7.7	12	92.3
Esbjerg	11	27.5	29	72.5
Vejle	18	46.2	21	53.8
Holstebro	14	48.3	15	51.7
Århus	74	63.2	43	36.8
Viborg	13	33.3	26	66.7
Ålborg	25	32.9	51	67.1
Total	406	55.2	329	44.8

Kommentar: Indleveringen af primærskemaer varierer meget mellem afdelingerne, men er generelt for lav.

Tabel 27.

Andel af registrerede patienter som har fået indleveret sekundærskema.

Antal patienter med sekundærskema, fordelt på afdelinger				
	Ja	% Ja	Nej	% Nej
Rigshospitalet	13	10.2	114	89.8
Herlev	9	10.3	78	89.7
Hillerød	1	10.0	9	90.0
Roskilde	0	0.0	10	100.0
Næstved	3	10.7	25	89.3
Odense	26	21.7	94	78.3
Haderslev	0	0.0	13	100.0
Esbjerg	2	5.0	38	95.0
Vejle	7	17.9	32	82.1
Holstebro	3	10.3	26	89.7
Århus	7	6.0	110	94.0
Viborg	0	0.0	39	100.0
Ålborg	0	0.0	76	100.0
Total	71	9.7	664	90.3

Kommentar: Andelen af indleverede sekundærskemaer er relativt lav og enkelte afdelinger har aldrig indleveret sekundærskemaer. Det er ikke i øjeblikket muligt at vurdere, hvor mange skemaer der burde være indleveret.

Tabel 28.

Andel af registrerede patienter som har fået indleveret follow-up-skema.

Andel patienter med follow-up-skema, fordelt på afdelinger				
	Ja	% Ja	Nej	% Nej
Rigshospitalet	12	9.4	115	90.6
Herlev	17	19.5	70	80.5
Hillerød	3	30.0	7	70.0
Roskilde	3	30.0	7	70.0
Næstved	13	46.4	15	53.6
Odense	44	36.7	76	63.3
Haderslev	0	0.0	13	100.0
Esbjerg	11	27.5	29	72.5
Vejle	8	20.5	31	79.5
Holstebro	10	34.5	19	65.5
Århus	26	22.2	91	77.8
Viborg	9	23.1	30	76.9
Ålborg	13	17.1	63	82.9
Total	169	23.0	566	77.0

Kommentar: Ud fra en 2 års mortalitet på ca. 40 % ville man have forventet væsentlig flere follow-up-skemaer (ca. 300).

11.8. Total overlevelse

Der ses betydelig forskel i medianoverlevelsen for gruppen af patienter under og over 65 år. For gruppen under 65 år er medianoverlevelse ikke nået. Dette er i overensstemmelse med overlevelsesdata rapporteret i internationale studier. Yngre patienter tilbydes højdosis kemoterapi med stamcellestøtte, hvilket forklarer den bedre overlevelse for denne gruppe.

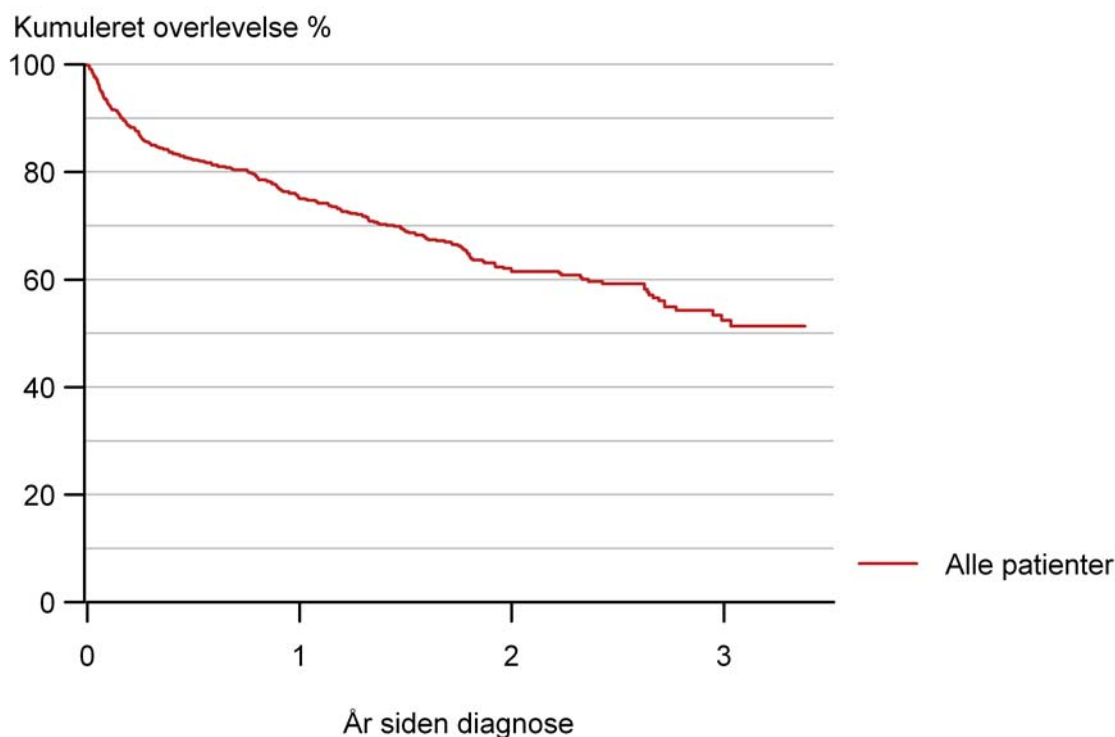
Den samlede mediane overlevelse for gruppen af patienter over 65 år er 2 år, hvilket er lavere end de 3 år, der ofte rapporteres i kliniske studier omfattende denne aldersgruppe.

Databasen er populationsbaseret, hvilket betyder, at alle patienter uanset alder og ko-morbiditet er indrapporteret. I gruppen af patienter over 65 år udgør de meget ældre (> 80 år) mere end 25 %. Meget ældre patienter har en dårligere prognose, hvilket fremgår af Figur 15. Denne gruppe af meget ældre patienter indgår sjældent i internationale studier.

11.8.A. Total overlevelse efter alder og region

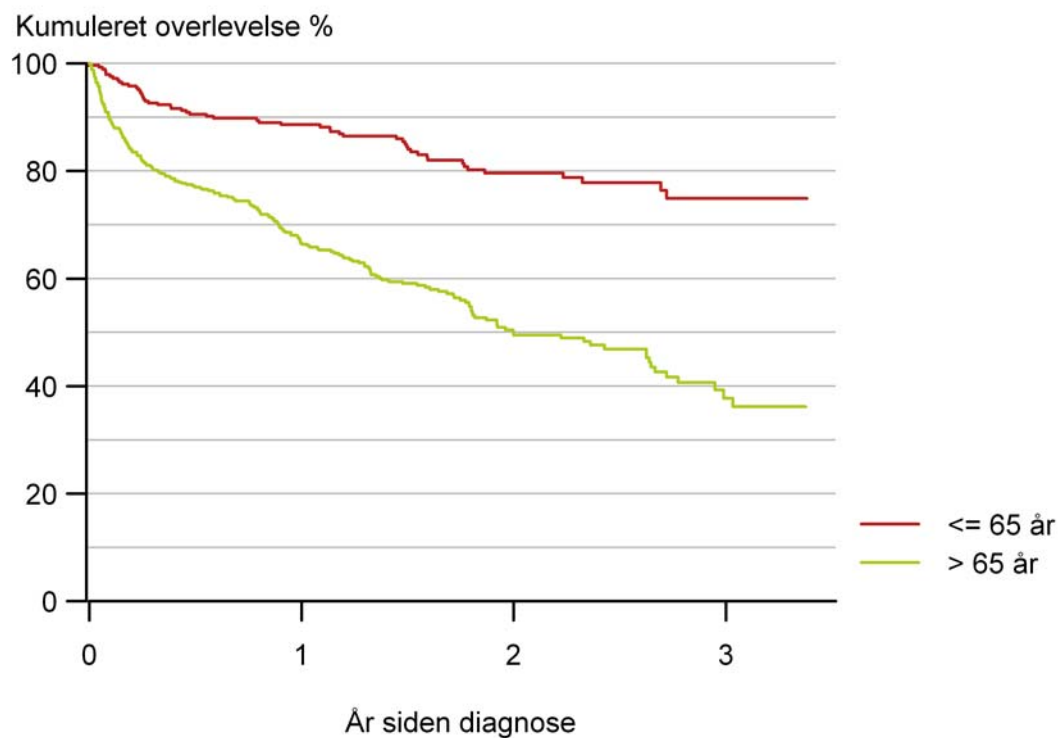
Figur 12.

Samlet overlevelse for alle patienter indrapporteret til myelomatedatabasen for perioden 2005-07.



Figur 13.

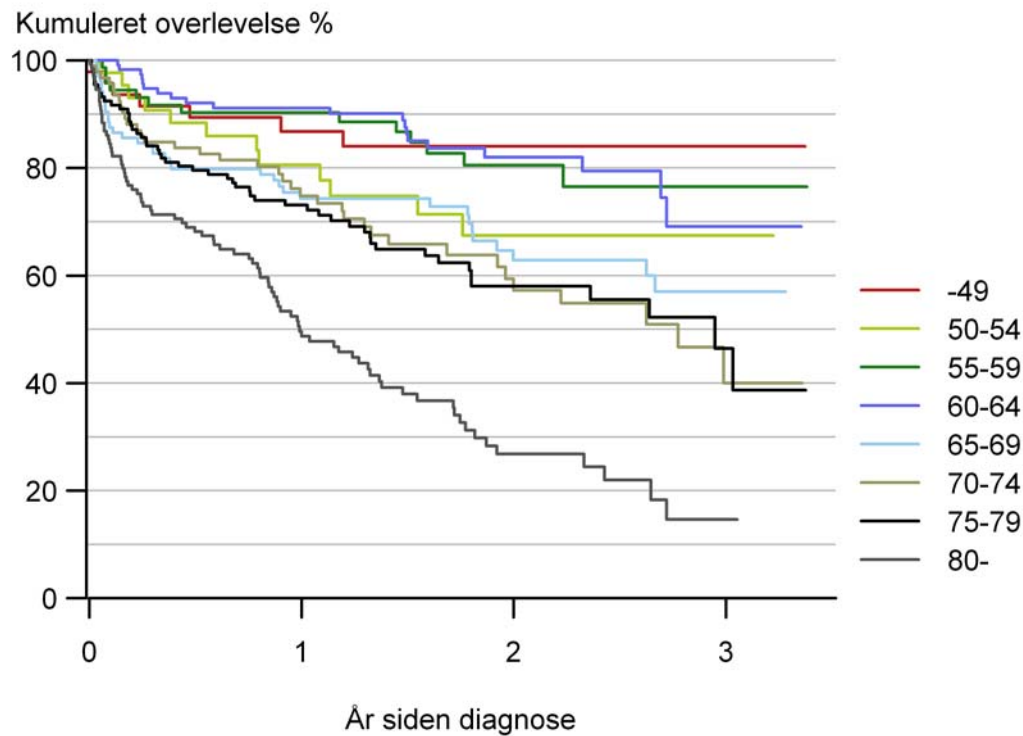
Overlevelse for patienter opdelt efter alder – hhv. over 65 år og 65 år eller derunder - indrapporteret til myelomatedatabasen for perioden 2005-2007.



Kommentar: Der er markant overlevelsesforskel mellem de to aldersgrupper og forskellen afspejler blandt andet effekten af højdosisbehandling med stamcellestøtte, men også, at en del ældre patienter ikke behandles på grund af ko-morbiditet.

Figur 14.

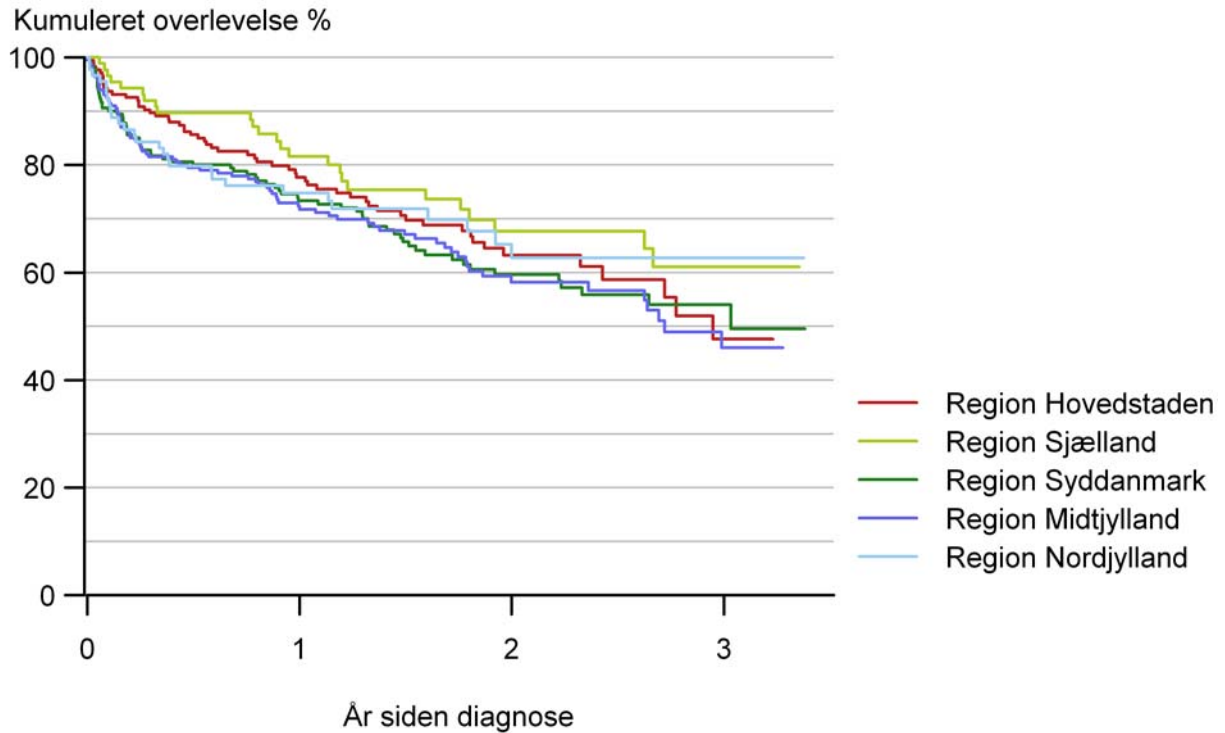
Overlevelse for patienter fordelt på forskellige aldersgrupper indrapporteret til myelomatedatabasen for perioden 2005-2007



Kommentar: Overlevelsen blandt myelomatose patienter aftager signifikant ($P=0.0001$) med stigende alder som følge af ko-morbiditet og behandlingsintensitet. Det er endnu usikkert, om sygdommens biologi varierer med alderen.

Figur 15.

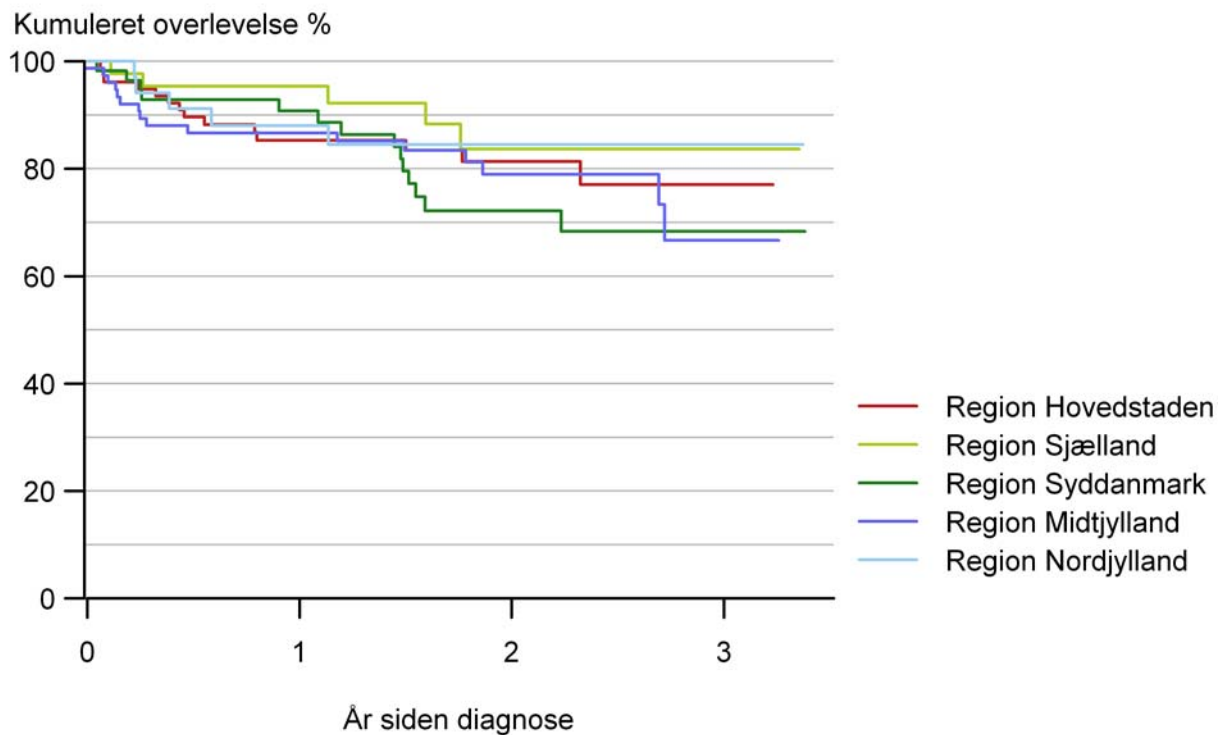
Samlet overlevelse for patienter fordelt på regioner indrapporteret til myelomatosedatabasen for perioden 2005-2007.



Kommentar: Der er ingen forskel i overlevelsen mellem regionerne ($P=0,3$)

Figur 16.

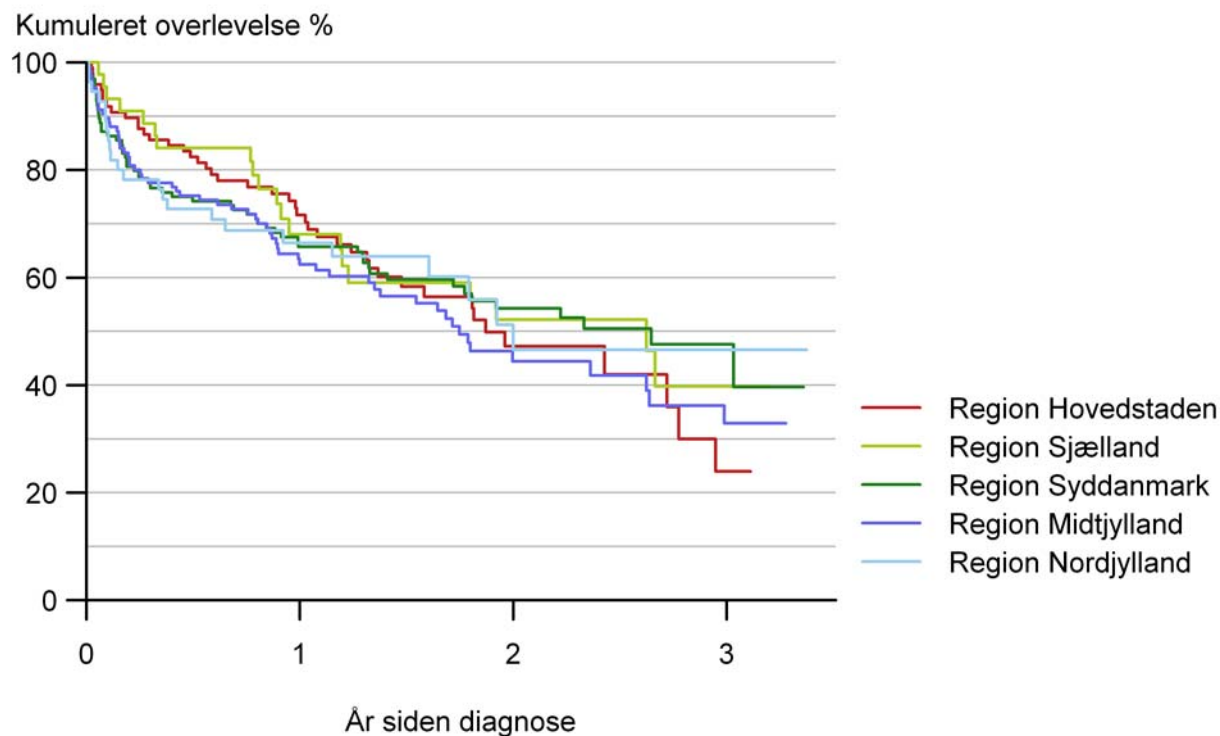
Overlevelse for patienter på 65 år og derunder fordelt på regioner indrapporteret til myelomatosedatabasen for perioden 2005-2007.



Kommentar: Der er ingen forskel i overlevelsen mellem regionerne ($P=0,6$)

Figur 17.

Overlevelse for patienter over 65 år fordelt på regioner indrapporteret til myelomatosedatabasen for perioden 2005-2007.



Kommentar: Der er ingen forskel i overlevelsen mellem regionerne ($P=0,9$)

Konklusion

Der er ingen regionale forskelle i overlevelsen, hvilket afspejler udstrakt grad af konsensus omkring varetagelse af patienter med myelomatose.

Overlevelsen for myelomatose patienter i Danmark under 65 år er i overensstemmelse med overlevelsesdata rapporteret i internationale studier.

Den dårligere overlevelse for patienter over 65 år sammenlignet med internationale data er umiddelbart forklaret ved brugen af populationsbaserede data. Det rejser spørgsmålet om muligheden for forbedring af prognosen for denne gruppe af patienter.

Til dette arbejde vil en subgruppeanalyse af de ældre patienter være formålstjenlig. En valid subgruppeanalyse forudsætter dog høj grad af indrapportering til databasen.

11.8.B. Betydning af prognostiske parametre

11.8.B.1. ISS

Fordelingen af sygdomsstadium ved nydiagnosticeret myelomatose svarer til internationale erfaringer og er konstant fra år til år. Den prognostiske værdi svarer også til internationale erfaringer, men er dog mindre markant for den yngste aldersgruppe end i gruppen af patienter over 64 år. For patienter som ikke har fået gennemført laboratorieundersøgelser, som er nødvendige for stadietinddelingen, synes prognosen at svare til det højeste stadie (ISS III), hvilket kan afspejle, at denne gruppe omfatter de dårligste patienter, som indlægges akut i vagtperioder. I vagtperioder kan man vælge at starte behandling hos de dårligste patienter, selvom ikke alle nødvendige blodprøver er taget.

Tabel 29.

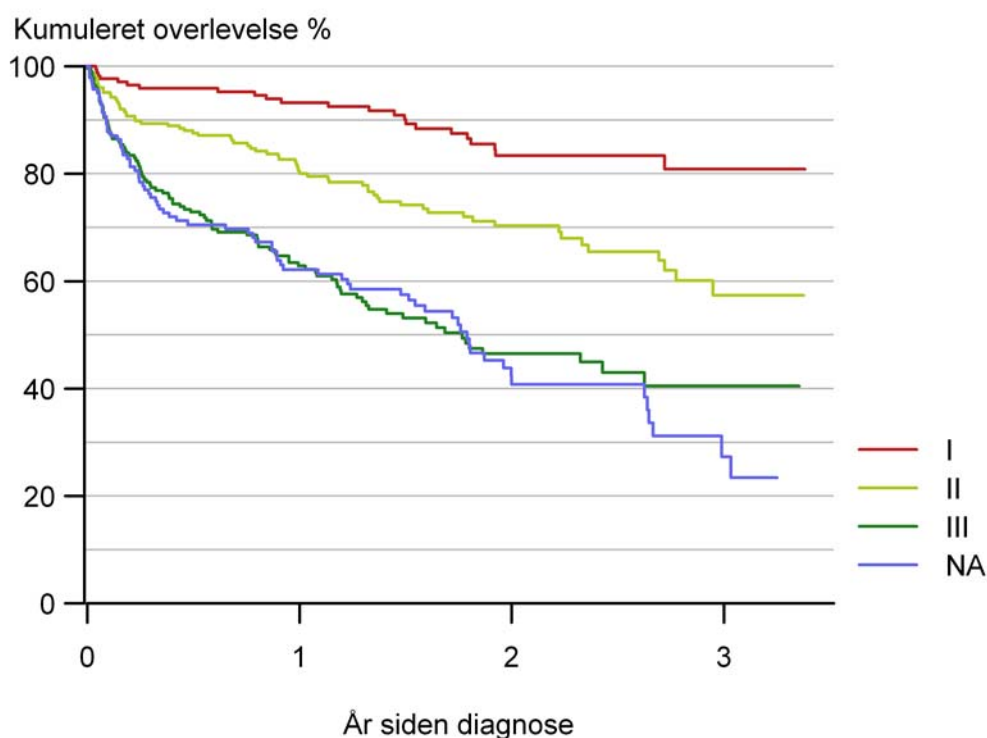
Fordelingen af myelomatose patienter på ISS grupper og ikke placerbare (NA).

Fordeling af ISS, år								
	I	% I	II	% II	III	% III	NA	% NA
2005	59	23.3	76	30.0	64	25.3	54	21.3
2006	68	24.2	84	29.9	76	27.0	53	18.9
2007	44	21.9	66	32.8	59	29.4	32	15.9
Total	171	23.3	226	30.7	199	27.1	139	18.9

Kommentar: Fordelingen i prognostiske grupper i henhold til ISS er som forventet og ens gennem perioden.

Figur 18.

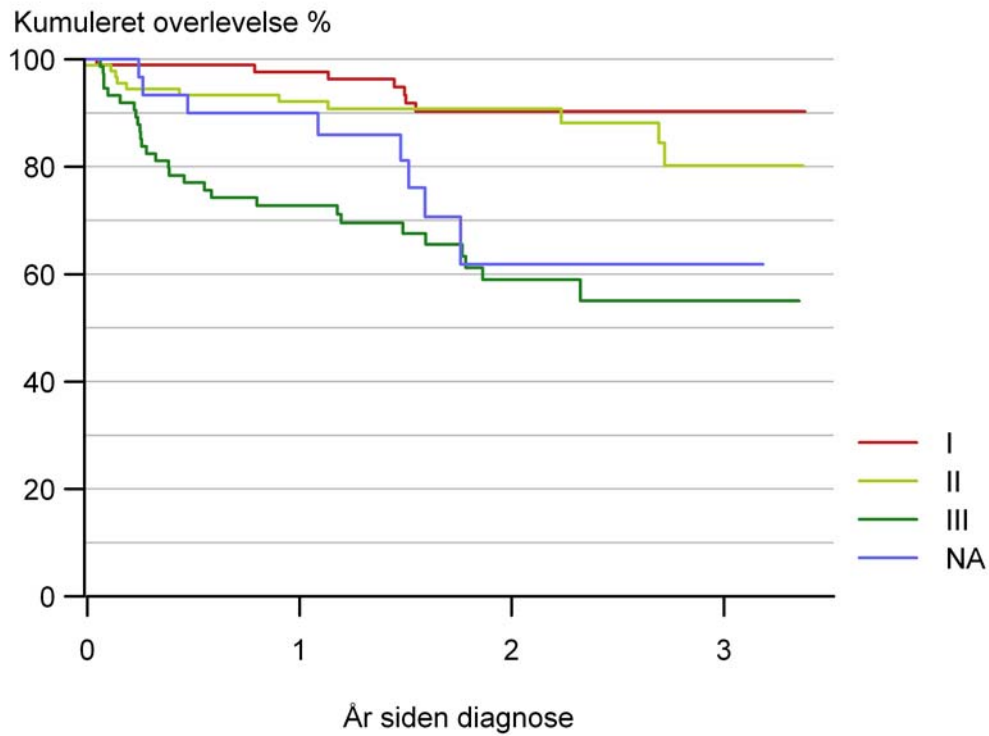
Overlevelsen for alle patienter fordelt efter stadium (ISS I, II og III) og patienter, som ikke havde data for stadietinddeling (NA).



Kommentar: Den prognostiske værdi af ISS dokumenteres i denne årsrapport.

Figur 19.

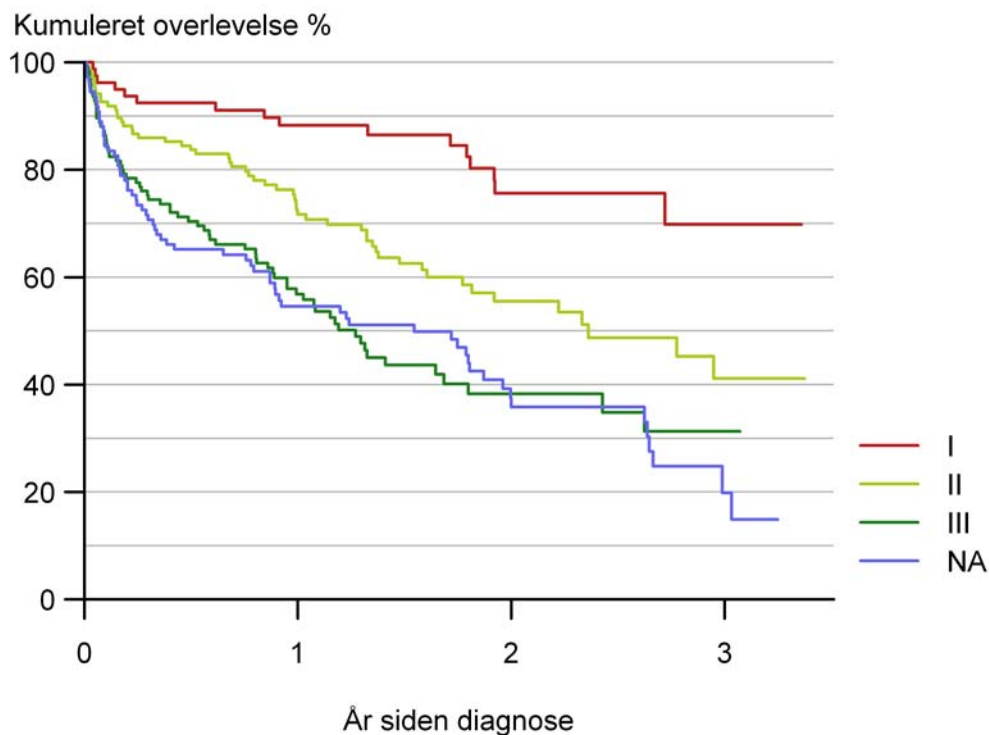
Overlevelsen for patienter op til 65 år fordelt efter stadium (ISS I, II og III) og for patienter, som ikke havde data for stadiet (NA).



Kommentar: Forskellen mellem ISS I og ISS II er forsvundet i den yngre aldersgruppe.

Figur 20.

Overlevelsen for patienter over 65 år fordelt efter stadium (ISS I, II og III) og for patienter, som ikke havde data for stadiet (NA).



Kommentar: Den prognostiske værdi af ISS dokumenteres i den ældre patient population.

11.8.B.2. LDH forhøjelse

Forhøjet LDH er relativt sjælden (5-6 %) ved nydiagnosticeret myelomatose og konstant fra år til år, men er forbundet med betydelig prognostisk betydning.

Tabel 21.

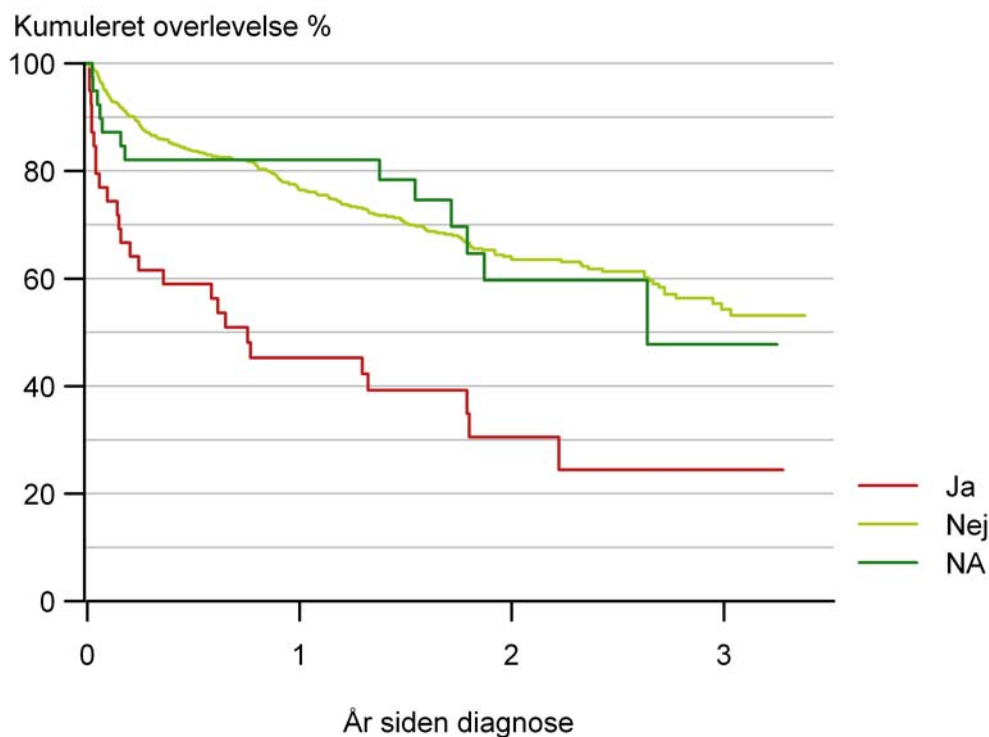
Andelen af patienter med forhøjet LDH og patienter som ikke har fået målt LDH.

Andel patienter med forhøjet LDH						
	Ja	% Ja	Nej	% Nej	NA	% NA
2005	15	5.9	224	88.5	14	5.5
2006	14	5.0	253	90.0	14	5.0
2007	10	5.0	180	89.6	11	5.5
Total	39	5.3	657	89.4	39	5.3

Kommentar: Der er relativt få patienter, som har forhøjet LDH ved diagnostetidspunktet. Der er ingen ændring gennem årene.

Figur 22.

Overlevelsen for alle patienter fordelt efter normal eller forhøjet LDH og for patienter hvor der ikke er registreret LDH (NA).



Kommentar: Forhøjet LDH har markant prognostisk betydning.

11.9. Bilag til databaserapporten

Bilag A:

International Staging System (ISS) ved myelomatose

Greipp,P.R., San Miguel,J., Durie,B.G., Crowley,J.J., Barlogie,B., Blade,J., Boccadoro,M., Child,J.A., Avet-Loiseau,H., Kyle,R.A. et al. International staging system for multiple myeloma. *J.Clin.Oncol.* 2005;23:3412-3420.

Stadie	Kriterier
I	S- β_2 mikroglobulin <3.5 mg/l (296 nmol/l) og S-albumin > 35 g/l (532 μ mol/l)
II	S- β_2 mikroglobulin >3.5 mg/L, men <5.5 mg/l, eller S-albumin < 35 g/l
III	Serum β_2 mikroglobulin > 5.5 mg/l (465 nmol/l)

Bilag B:

The International Myeloma Working Group Uniform Respons Kriterier.

Durie,B.G., Harousseau,J.L., Miguel,J.S., Blade,J., Barlogie,B., Anderson,K., Gertz,M., Dimopoulos,M., Westin,J., Sonneveld,P. et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20:1467-1473

Respons subkategori	Responskriterier ^a
CR	Negativ immunfixation på serum- og urin elektroforese og totalt svind af ekstraossøse plasmacytomer og ≤ 5 % plasma celler i knoglemarv ^b
Stringent CR (SCR)	SCR defineres som ovenfor plus normal serum FLC ratio og ingen klonale celler i knoglemarv ^b ved immunohistokemi eller immunfluorescence ^c
VGPR	Serum og urin M-komponent tilstede ved immunfixation men ikke på elektroforese, eller ≥ 90 % reduktion i serum M-komponent plus urin M-komponent < 100 mg per 24 timer
PR	≥ 50 % reduktion af serum M-komponent og reduktion i 24-timers urin M-komponent med ≥ 90 % eller til < 200 mg per 24 timer. Hvis serum og urin M-komponent ikke måles, kræves ≥ 50 % reduktion af differencen mellem involveret og ikke involverede FLC niveau i stedet for M-komponent kriterier. Hvis serum og urin M-komponent ikke kan måles, og serum FLC også er normal, kræves ≥ 50 % reduktion i plasma celle infiltrationsgraden i knoglemarven, forudsat at baseline plasma celle procenten var ≥ 30 %. Derudover skal eventuelle ekstraossøse plasmocytomer, der var tilstede ved baseline, reduceres ≥ 50 % i størrelse
SD (anbefales ikke som indikator for respons; stabil sygdom beskrives bedst som ved tid til progression)	Tilfredsstillende ikke kriterierne for stringent CR, CR, VGPR, PR eller progressiv sygdom

Forkortelser: CR, komplet respons; FLC, frie lette kæder; PR, partial respons; SD, stabil sygdom; SCR, stringent komplet respons; VGPR, 'very good partial response'.

^a Alle respons kategorier kræver to konsekutive målinger før iværksættelse af nogen form for ny behandling; for CR, PR og SD kategorierne yderligere, at der ikke er påvist progression af tidligere kendte eller forekomst af nye knogleforandringer på eventuelle røntgen-undersøgelser. Røntgen af skelet kræves dog ikke gennemført for at tilfredsstillende disse responskriterier.

^b Bekræftelse ved gentagelse af knoglemarvsundersøgelse er ikke krævet.

^c Tilstedeværelse eller fravær af klonale celler baseres på k/λ ratio. En abnorm k/λ ratio ved immunohistokemi og/eller immunofluorescence kræver et minimum af 100 plasma celler til analyse. En abnorm ratio, der reflekterer tilstedeværelsen af en abnorm klon er k/λ på $>4:1$ eller $<1:2$. Alternativt, kan fravær af klonale plasma celler baseres på undersøgelse af fænotypiske aberrante PC. Sensitivitetsgrænse er 10^{-3} (mindre end én aberrant PC blandt total 1000 PC). Eksempler på aberrante fænotyper omfatter: (1) $CD38^{+dim}$, $CD56^{+strong}$, $CD19^{-}$ og $CD45^{-}$; (2) $CD38^{+dim}$, $CD138^{+}$, $CD56^{++}$ og $CD28^{+}$; eller (3) $CD138^{+}$, $CD19^{-}$, $CD56^{++}$, $CD117^{+}$.

12. Referencer:

Videnskabelige publikationer fra medlemmer af DMSG i årene 2005 til 2007:

2005:

Andersen, NF; Standal, T; Nielsen, JL; Heickendorff, L; Sørensen, FB; Abildgaard, N. Syndecan-1 and angiogenic cytokines in multiple myeloma: correlation with bone marrow angiogenesis and survival. **British Journal of Haematology**, 2005; 128: 210-217.

Boissy, P; Andersen, TL; Abdallah, BM; Kassem, M; Plesner, T; Delaissé, JM. Resveratrol inhibits myeloma cell growth, prevents osteoclast formation, and promotes osteoblast differentiation. **Cancer Res**, 2005; 65: 9943-52.

Carlson, K; Hjorth, M; Knudsen, LM, for the Nordic Myeloma Study Group. Toxicity in standard melphalan-prednisone therapy among myeloma patients with renal failure – a retrospective analysis and recommendations for dose adjustment. **British Journal of Haematology**, 2005; 128: 631-5.

Hudlebusch, HR, Theilgaard-Monch, K, Lodahl, M, Johnsen, HE, Rasmussen, T. Identification of ID-1 as a potential target gene of MMSET in multiple myeloma. **British Journal of Haematology**, 2005; 130: 700-8.

Knudsen, LM; Nielsen, B; Gimsing, P; Geisler, C. Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: Outcome in patients with renal failure. **European Journal of Haematology**, 2005; 74: 1-7.

2006:

Bonhorst, J; Knudsen, LM; Rasmussen, T; Moen, SH; Fløttum, M; Sundan, A; Espevik, T. Proliferation and survival in multiple myeloma cells due to Toll-like receptor expression. **Leukemia** 2006; 20: 1138-44.

Chabanova, E; Johnsen, HE; Knudsen, LM; Larsen, L; Løgager, V; Yingru, S. Magnetic resonance investigation of bone marrow following priming and stem cell mobilization. **Magnetic Resonance in Medicine** 2006; 24: 1364-70.

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: 62-67.

Lenhoff, S; Hjorth, M; Westin, J; Brinch, L; Bäckström, B; Carlson, K; Christiansen, I; Dahl, IM; Gimsing, P; Hammerström, J; Johnsen, HE; Juliusson, G; Linder, O; Mellqvist, UH; Nesthus, I; Nielsen, JL; Tangen, JM; Turesson, I; for the Nordic Myeloma Study Group. The impact of age on survival after intensive therapy for multiple myeloma: a population-based study by the Nordic Myeloma Study Group. **British Journal of Haematology**, 2006; 133: 389-96.

Lenhoff, S; Hjorth, M; Turesson, I; Westin, J; Gimsing, P; Wislöff, F; Ahlberg, L; Carlson, K; Christiansen, I; Dahl, IM; Forsberg, K; Brinch, L; Hammerström, J; Johnsen, HE; Knudsen, LM; Linder, O; Mellqvist, UH; Nesthus, I; Nielsen, JL; for the Nordic Myeloma Study Group. Intensive therapy for multiple myeloma in patients younger than 60 years. Long-term results focusing on the effect of the degree of response on survival and relapse pattern after transplantation. **Haematologica**, 2006; 91: 1228-33.

Mylin, AK; Rasmussen, T; Johansen, TS; Knudsen, LM; Nørgaard, PH; Lenhoff, S; Dahl, IM; Johnsen, HE; for the Nordic Myeloma Study Group. Serum YKL-40 concentration in newly diagnosed multiple myeloma patients and YKL-40 expression in malignant plasma cells. **European Journal of Haematology, 2006; 77: 416-24.**

Roer, O; Hammerstrøm, J; Lenhoff, S; Mylin, AK; Knudsen, LM; Rasmussen, T; Johnsen, HE; for the Nordic Myeloma Study Group. Quality assessment of autografting by probability evaluation: model estimation by clinical end-points in newly diagnosed multiple myeloma patients. **Cytotherapy, 2006; 8: 79-88.**

Smith, A; Wisloff, F; Samson, D et al. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. **British Journal of Haematology, 2006, 132: 410-451.**

Vangsted, A; Gimsing, P; Clausen, T.W; Andersen Nexø, A; Wallin, H; Andersen, P; Hokland, P; Lillevang, S.T. and Vogel, U. Polymorphism in the genes CD3EAP, ERCC2 and XRCC3 influences treatment outcome in Multiple Myeloma undergoing autologous bone marrow transplantation. **International Journal of Cancer, 2006; 120: 1036-1045.**

2007:

Andersen, TL; Boissy, P; Sondergaard, TE; Kupisiewicz, K; Plesner, T; Rasmussen, T; Haaber, J; Kølvrå, S; Delaissé, JM. Osteoclast nuclei of myeloma patients show chromosome translocations specific for the myeloma cell clone: a new type of cancer-host partnership? **Journal of Pathology, 2007; 211: 10-7.**

Brandslund, I; Poulsen, JH; Petersen, PH; Pedersen, ML; Gerdes, LU; Plum, I. Ens referenceintervaller og harmoniserede resultater inden for klinisk biokemi i de nordiske lande - der er lys forude. **Ugeskrift For Læger, 2007; 169: 1216-1218.**

Christensen, JH; Abildgaard, N; Plesner, T; Nibe, A; Nielsen, O; Sørensen, AG; Kerndrup, GB. Leukemia/Lymphoma Study Group, Region of Southern Denmark. Interphase fluorescence in situ hybridization in multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance without and with positive plasma cell identification: analysis of 192 cases from the Region of Southern Denmark. **Cancer Genetics Cytogenetics, 2007; 174: 89-99.**

D'Sa, S; Abildgaard, N; Tighe, J; Shaw, P; Hall-Craggs, M. Guidelines for the use of imaging in the management of myeloma. **British Journal of Haematology, 2007;137:49-63.**

Rendtlew, J; Danielsen, JM; Knudsen, LM; Dahl, IM; Lodahl, M; Rasmussen, T. Dysregulation of CD47 and the ligands thrombospondin 1 and 2 in multiple myeloma. **British Journal of Haematology, 2007 ; 138: 756-60.**

Standal, T; Abildgaard, N; Fagerli, UM; Stordal, B; Hjertner, O; Borset, M; Sundan, A. HGF inhibits BMP-induced osteoblastogenesis: possible implications for the bone disease of multiple myeloma. **Blood, 2007; 109: 3024-30.**

Svane, IM; Nikolajsen, K; Johnsen, HE. Antigen-specific T-cell immunity in multiple myeloma patients is restored following high-dose therapy: implications for timing of vaccination. **Scandinavian Journal of Immunology, 2007; 66: 465-75.**