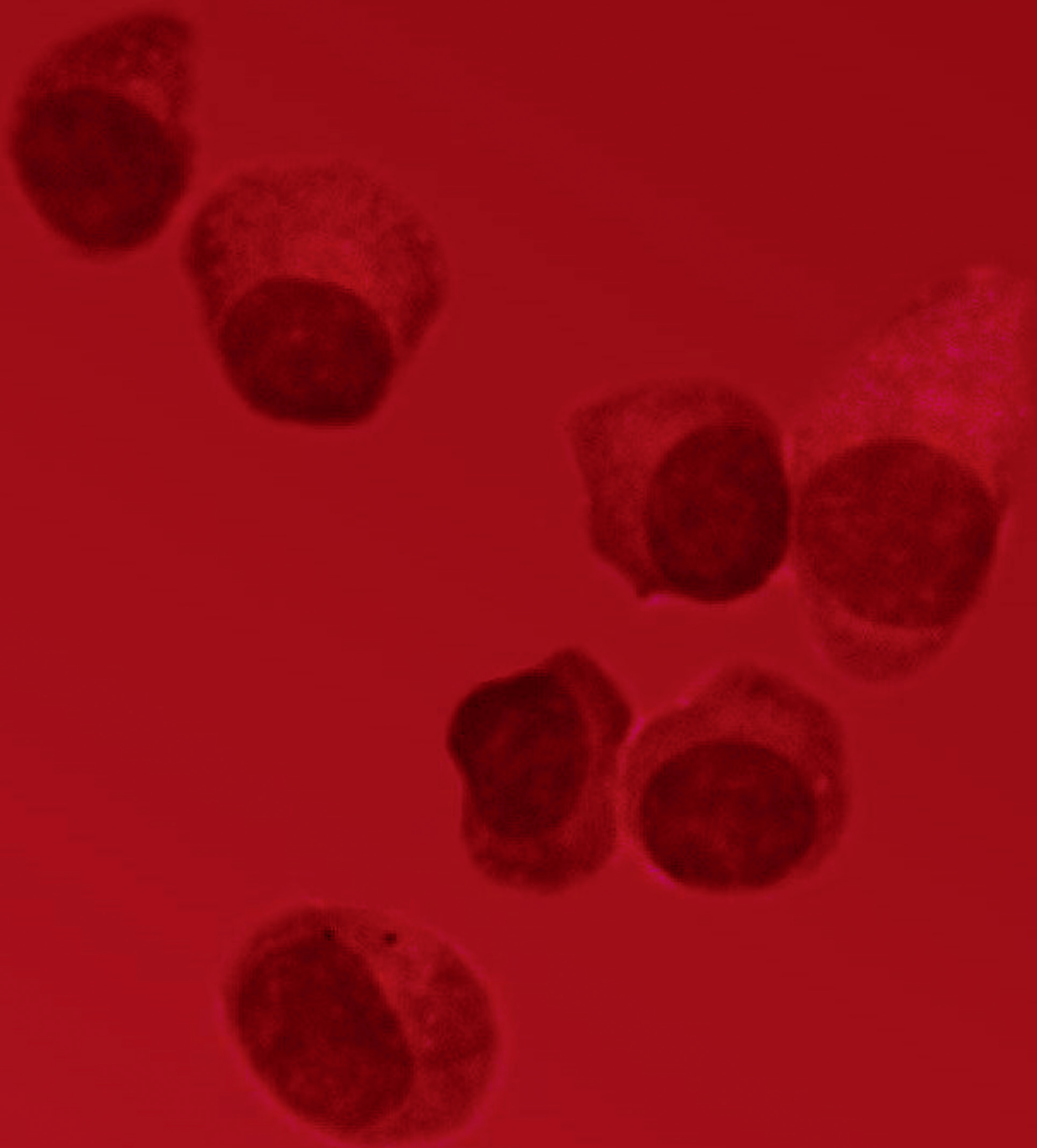


ÅRSRAPPORT 2008

Dansk Myelomatose Studie Gruppe og
Den Landsdækkende Myelomatose Database



Årsrapport 2008

for

**Dansk Myelomatose Studie Gruppe og den landsdækkende myelomatose
database**

Forord

Dette er den anden 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 cancer gruppe under Dansk Hæmatologisk Selskab (DHS).

Årsrapporten for DMSG henvender sig såvel til sundhedspersonale, afdelingsledelser, sygehusejere og politiske beslutningstagere, samt patienter. Rapporten udsendes til alle medlemmer af DHS, til de Medicinske Fakulteter, universitetsbibliotekerne, sygehus- og afdelingsledelser, sygehusejerne (regionerne), Sundhedsstyrelsen, Folketingets sundhedsudvalg, Kræftens Bekæmpelse, patientforeningen Dansk Myelomatose Forening og andre nationale og internationale samarbejdspartnere. Redaktører på årsrapporten er overlæge Niels Abildgaard, hæmatologisk afdeling, Odense Universitetshospital og overlæge Peter Gimsing, hæmatologisk afdeling, Rigshospitalet.

Etableringen af DMSG har været en afgørende faktor for at fremme national konsensus, kvalitetsudvikling og forskning indenfor myelomatose i Danmark; og vi har virkelig lykkedes med en lang række initiativer, som har gjort en forskel for diagnostik og behandling af patienter med myelomatose i Danmark, til glæde for såvel patienter og personalet på behandlingssiden. Et meget konkret eksempel herpå er udfærdigelsen af den sundhedsfaglige forløbsbeskrivelse for myelomatose ("kræftpakken") i 2008.

Et af de andre vigtige initiativer var etableringen af den nationale kliniske myelomatose database per 1. januar 2005. Analyser af de rapporterede data har allerede og vil fremtidigt i endnu højere grad medvirke til at skabe ensartet kvalitet i diagnostik og behandling på tværs af landet, og databasen vil qua sin omfattende størrelse fremtidigt kunne besvare en række epidemiologiske spørgsmål og vise betydningen af nye behandlinger.

Prognosen for patienter med myelomatose er bedret meget markant over en kort årrække både internationalt og nationalt. Den forbedrede prognose skyldes først og fremmest nye effektive medicinske behandlingsmuligheder. På nationalt plan har medlemmer af DMSG bidraget til, at denne udvikling er kommet hurtig til glæde for danske patienter gennem aktiv deltagelse i kliniske forskningsprotokoller og efterfølgende gennem udfærdigelse af nationale "early warnings" og mini-MTV'er, som har medvirket til hurtig implementering af nye medicinske behandlinger på et evidensbaseret grundlag.

Udvikling af ny medicin sker typisk med afsæt i eksperimentel laboratorieforskning, herunder specielt forskning i sygdommens biologi. Det understreger betydningen af laboratorieforskning. Der pågår i Danmark en meget aktiv forskning i biologiske aspekter ved myelomatose. Faktisk er der aktive myelomatoseforskere på internationalt niveau i alle landets regioner, og det har været medvirkende til at skabe et meget frugtbart samarbejde i DMSG, og vil også fremtidigt skabe nye forskningsmuligheder og synergieffekter.

En række andre opnåede resultater af DMSG samarbejdet vil blive resumeret i denne årsrapport.

Med andre ord – DMSG er allerede efter 4 års levetid blevet en succes med stor betydning for det daglige kliniske virke i Danmark.

God læselyst!

DMSG bestyrelse og databaseudvalg

Indholdsfortegnelse

1. Indledning.....	4
2. Organisation.....	5
3. Formål	7
4. Kliniske retningslinjer	8
5. Kliniske protokoller	8
6. Eksperimentel forskning.....	10
7. Biobank.....	11
8. Videnspredning	12
9. Internationalt samarbejde	13
10. Tidlig varslings.....	13
11. Klinisk database	15
11.1. Baggrund for myelomatose databasen.....	15
11.2. Dataindsamling og analyse	17
11.4. Revisionspåtegning.....	20
11.5. Indikatorer.....	22
11.5.A. Resultatindikatorer.....	23
A.1. Antal registrerede patienter totalt	23
A.2. Planlagt behandlede patienter.....	26
A.3. Korttidsmortalitet.....	28
A.5. 3-års og 5-års overlevelse.....	36
11.5.B. Procesindikatorer	40
B.1. Tidsrum fra diagnose til behandlingsdato	40
B.3. Antal patienter inkluderet i klinisk behandlings protokol.....	46
B.4. Patienter med en eller flere manglende oplysninger som indgår i prognostisk index (ISS).....	48
B.5. Højdosisk kemoterapi med stamcellestøtte (autolog stamcelle transplantation).....	49
B.6. Knoglesygdom og bisfosfonat behandling	52
11.6. Registreringsdata (kvalitet, grad)	55
11.6.A. Registrerede/forventede	55
11.7. Total overlevelse	57
11.7.A. Total overlevelse efter alder og region	58
11.7.B. Overlevelse efter 1. relaps	64
11.7.C. Betydning af prognostiske parametre.....	68
12. Publikationer:.....	73
Bilag A:	76
Internationalt Staging System (ISS) ved myelomatose.....	76
Bilag B.....	77
The International Myeloma Working Group uniform respons kriterier	77

1. Indledning

Lidt om myelomatose og behandling

Myelomatose er en alvorlig form for knoglemarvskræft, som årligt rammer ca. 300 personer i Danmark. Kræftcellerne udgøres af malignt transformerede plasmaceller (myelomceller), som prolifererer i knoglemarven. Plasmacellers normale funktion er at danne immunglobuliner (antistoffer), som er en vigtig del af forsvaret mod infektioner. Myelomcellerne har næsten altid bevaret denne evne til at danne immunglobulin, enten som komplet immunglobulin eller alene i form af en del-komponent heraf. Det dannede immunglobulin i de klonale maligne celler er identisk, også kaldet monoklonalt, og betegnes M-komponent. M-komponenten har ingen infektionsbeskyttende virkning. Derimod vil immunforsvaret næsten altid være nedsat hos patienter med myelomatose på grund af hæmning af de raske plasmaceller.

M-komponenten kan hos nogle patienter give anledning til følgesygdomme, herunder især hyppigt nyresvigt.

En anden hyppig følgesygdom hos patienter med myelomatose er en alvorlig form for knogleskørhed, som kan være tilstede generelt i skelettet eller vise sig lokalt som knogleskader medførende smerter og risiko for lav-energi knoglebrud.

Myelomatose er således ofte forbundet med flere komplekse symptomer på sygdom. Der vil ofte være én eller flere af følgende kliniske problemstillinger

- Knoglemarvssvigt med blodmangel og nedsat immunforsvar
- Knoglesmerter og lav-energi knoglebrud
- Forhøjet kalkindhold i blodet
- Nyresvigt

Årsagen til myelomatose er ukendt. Incidensen stiger med alderen, og gennemsnitsalderen er mellem 65 og 70 år, når diagnosen stilles.

Prognosen ved myelomatose er forbedret markant, især de sidste 10 år. Specielt har behandling med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte forbedret prognosen hos de forholdsvis yngre patienter (<65-70 år), 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 resultaterne af

de foreløbige behandlingsstudier indikerer, at fuld implementering af disse stoffer i den daglige klinik vil forbedre udsigterne for patienter med myelomatose yderligere.

Den forbedrede behandling 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. I den forbindelse er den understøttende og forebyggende behandling meget vigtig. Det gælder f.eks. behandling og forebyggelse af knoglesygdommen med bisfosfonater og forebyggelse af infektioner.

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 biokemikere, klinisk immunologer, radiologer, ortopædkirurger, nefrologer og andre fagpersoner og eksperter tilknyttet palliative enheder, smerteklinikker etc.

Det blev i 2008 besluttet at ændre DMSG's vedtægter således, at bestyrelsen består af en repræsentant for hver af de 5 regioner. Vedtægtsændringen blev godkendt ved Dansk Hæmatologisk Selskab's generalforsamling marts 2009.

DMSG's 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

Peter Gimsing, overlæge, dr. med., hæmatologisk afdeling, Rigshospitalet, 2100 København Ø, peter.gimsing@rh.regionh.dk

Niels Frost Andersen, afdelingslæge, hæmatologisk afdeling, Århus Universitetshospital, Århus Sygehus THG, 8000 Århus C, nielande@rn.dk ,

Der afholdes årligt 2 plenummøder, hvor hele DMSG gruppen mødes. Plenummøderne 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 2005-2008 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
 - Torben Lüth Andersson, hæmatologisk laboratorium, Aalborg Sygehus
 - Birgitte Preiss, afdelingslæge, afdeling for klinisk patologi, Odense Universitetshospital
 - Emil Hermansen, læge, Ph.D. studerende, hæmatologisk laboratorium, Rigshospitalet.
 - Peter Gimsing, overlæge, dr. med., Rigshospitalet
 - Dan Kristensen, overlæge, Næstved Sygehus
 - Niels Frost Andersen, afdelingslæge, Århus Sygehus
 - Niels Abildgaard, overlæge, dr. med., Odense Universitetshospital

Biobankudvalget er nedlagt i 2009 efter godkendelse og start af DMSG Biobank.

- 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, plasmacelle leukæmi).
- 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 siden 2008 arbejdet på udfærdigelse af nationale evidensbaserede retningslinjer for diagnostik og behandling af myelomatose. Retningslinjerne blev færdiggjort i 2009 og vil årligt blive revideret med henblik på inklusion af nye forskningsresultater. Retningslinjerne er publiceret på DHS og DMSG's hjemmesider og kan downloades fra www.myeloma.dk.

DMSG har på opfordring fra Sundhedsstyrelsen udfærdiget den sundhedsfaglige forløbsbeskrivelse for myelomatose, som indgår i den fælles hæmatologiske kræftpakke forløbsbeskrivelse.

Udover ovenstående har DMSG i samarbejde med danske kæbekirurger udfærdiget retningslinje 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 også ses og downloades fra www.myeloma.dk.

Ansvarlig koordinator for kliniske retningslinjer er overlæge, dr. med., Niels Abildgaard, hæmatologisk afdeling, Odense Universitetshospital, mail: 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 2005-2008 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 højdosis behandling (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 vedligeholdelses-behandling 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 højdosisbehandlede 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) og samtidig proteasomhæmmerbehandling af patienter med relaps af myelomatose. En fase I/II undersøgelse (dansk multicenterstudium, principale investigatore Inge Marie Svane, Herlev Sygehus og Lene Meldgaard Knudsen, Odense Universitetssygehus)

Ansvarlige koordinatore for kliniske protokoller er overlæge, dr. med. Peter Gimsing, hæmatologisk afdeling, Rigshospitalet, mail: peter.gimsing@rh.regionh.dk og overlæge, dr. med., Niels Abildgaard, hæmatologisk afdeling, Odense Universitetshospital, mail: niels.abildgaard@ouh.regionsyddanmark.dk .

6. Eksperimentel forskning

Der er de seneste år opnået betydelig ny viden om de patogenetiske og patofysiologiske mekanismer, som muliggør kræftcellernes vækst og overlevelse. Disse landvindinger har forbedret diagnostik og prognostisering af sygdommen og forventes de kommende år også at forbedre behandlingen, f.eks. gennem implementering af individualiseret, målrettet behandling, såkaldt targeteret terapi.

Grundlaget for disse landvindinger er forskning, og der pågår både internationalt og 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 2005-2008 indenfor det laboratoriemæssige og præ-kliniske område:

- Den prognostiske betydning af gen-polymorfier 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, Malmö, Sverige)
- Angiogenese og angiogene faktorerers betydning for sygdomsprogression og prognose ved 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 investigatorer Thomas L. Andersen og Jean Marie Delaissé, Vejle Sygehus).

Ph.D.-studier:

- Biologiske mekanismer bag knoglesygdommen ved myelomatose (Jacob Haaber, Odense Universitetshospital; afsluttet og forsvaret 2008)
- Simvastatin og mevalonat pathway ved myelomatose; og det vaskulære remodelerende compartment (Theiss Esben Søndergaard, Vejle Sygehus, afsluttet og forsvaret 2008)
- Evolutoriske ændringer i cytogenetiske forandringer og genekspressionsprofiler ved myelomatose (Emil Hermansen, Rigshospitalet)
- Evaluering af metaboliske knoglemarkører ved myelomatose, herunder studier af bortezomib's påvirkning af osteoblaster og osteoklaster (Thomas Lund, Vejle Sygehus)
- YKL-40, prognose og knoglesygdom ved myelomatose (Anne Mylin, Rigshospitalet, København)
- Serum frie lette kæder ved myelomatose og andre plasmacelle sygdomme (Charlotte Toftmann Hansen, Sydvestjysk Sygehus, Esbjerg og Odense Universitetshospital)
- Virkningen af Resveratrol og dets analogers virkning på myelomatose og myelomatose relateret knogleomsætning (Katarzyna Kupisiwicz, Vejle Sygehus)
- Mekanismen bag dannelsen af myelom celle – osteoklast fusionsceller (Anne-Sofie Hobolt-Pedersen, Vejle Sygehus)
- Betydningen af osteoblast inhibitorer ved knoglesygdommen ved myelomatose (Ditte-Marie Horslev Merrild, Vejle Sygehus)

I årene fra 2005-2008 har forskningsaktiviteterne hos medlemmer i DMSG affødt en række peer-reviewed publikationer. Publikationslisten fra DMSG er anført bagerst i årsrapporten på side 66.

7. Biobank

Et af de definerede formål og opgaver for DMSG er at etablere og drive en nationalt forankret biobank, som er egnet til forskning og som er knyttet til de kliniske data, som rapporteres til den landsdækkende myelomatose database (LMDB).

DMSG nedsatte ved sin start i 2005 et udvalg til udarbejdelse af forslag til organisation af biobanken, logistik for indsamling, biomaterialets karakter, regler for udlevering, finansiering, publicering mv. Arbejdet i udvalget udmøntede sig i 2008 i udfærdigelse af vedtægter for ”DMSG Biobank”, som en organisation underlagt DMSG og dermed i den sidste ende Dansk Hæmatologisk Selskab. Vedtægterne beskriver detaljeret en national organisation med regional forankring af indsamling og opbevaring af

biomateriale, og med detaljeret beskrivelse af regler for udlevering af biomateriale fra biobanken og publikationsregler, som skal sikre at alle bidrag kompenseres. Den beskrevne organisering blev tiltrådt af et enig DMSG plenum i 2008, og vedtægterne for DMSG Biobank blev efterfølgende endelig godkendt ved DHS's generalforsamling i marts 2009.

DMSG Biobank har en bestyrelse bestående af *en repræsentant fra hver af regionerne* og består aktuelt af:

Henrik Gregersen (formand), overlæge, Ph.D., Aalborg Sygehus

Niels Frost Andersen, afdelingslæge, Århus Sygehus

Niels Abildgaard, overlæge, dr.med., Odense Universitetshospital

Dan Kristensen, overlæge, Næstved Sygehus

Niels Aage Tøffner Clausen, overlæge, dr.med., Herlev Sygehus

samt formanden for den kliniske myelomatose database:

Peter Gimsing, overlæge, dr.med., Rigshospitalet.

DMSG Biobank koordinerende laboratoriegruppe består af:

Torben Lüth Andersson, laboratorieleder, hæmatologisk laboratorium, Aalborg Sygehus

Birgitte Preiss, afdelingslæge, afdeling for klinisk patologi, Odense Universitetshospital

Emil Hermansen, læge, PhD-studerende, hæmatologisk laboratorium, Rigshospitalet

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 etableres på hjemmesiden ligeledes links til andre vigtige net-adresser.

Trykning og udsendelse af årsrapporterne fra DMSG er et andet vigtigt virkemiddel. Årsrapporten udsendes til alle medlemmer af DHS, til de Medicinske Fakulteter, universitetsbibliotekerne, sygehus- og afdelingsledelser, sygehusejerne (regionerne), Sundhedsstyrelsen, Folketingets sundhedsudvalg, Kræftens Bekæmpelse, patientforeningen Dansk Myelomatose Forening og andre nationale og internationale samarbejdspartnere.

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

Ansvarlig koordinator for vidensspredning 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.

DMSG har først og fremmest et nært samarbejde med den nordiske organisation Nordic Myeloma Study Group (NMSG). NMSG har de sidste 20 år gennemført kliniske studier med bred national deltagelse fra afdelinger i Norge, Sverige, Island og Danmark. Finland og de baltiske lande ventes i nær fremtid også formelt at tiltræde samarbejdet i NMSG (www.nordic-myeloma.org).

European Myeloma Network (EMN) er et europæisk netværk for forskere indenfor myelomatose (www.myeloma-europe.org). Samarbejdet indenfor EMN udvides i disse år og dette danner grundlag for flere europæisk funderet studier. Professor Hans E. Johnsen har fra starten været med i det europæiske samarbejde og er sekretær i organisationen.

I samarbejde med det britiske UK Myeloma Forum udfærdigedes i 2005 fælles retningslinjer (guidelines), som frem til udgivelse af den nationale danske retningslinje dannede basis for diagnostik og behandling af patienter med myelomatose i Danmark.

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

10. Tidlig varsling

DMSG udfærdiger årligt - i samarbejde med de øvrige sygdomsspecifikke hæmatologiske grupper i regi af fælles hæg-DMCG - nationale "early warnings" for ny behandling og diagnostik. Dette

arbejde er medvirkende til på et evidensbaseret grundlag at sikre hurtig implementering af nye medicinske behandlinger og ny diagnostik til glæde for danske patienter med myelomatose.

For 2009-2010 har DMSG udfærdiget mini-MTV'er for og til national varsling af:

- Bortezomib i kombination med dexamethason som ny induktionsbehandling af yngre myelomatose patienter før højdosis kemoterapi med stamcellestøtte (stamcelle transplantation)
- Bortezomib i kombination med melfalan og prednisolon til primær behandling af udvalgte ældre ikke-transplantationsegne patienter. Standard primær behandling hos den samlede ældre gruppe vil ellers være thalidomid i kombination med melfalan og prednisolon
- Lenalidomid-Dexamethason som mere udbredt anvendelse ved tilbagefald af myelomatose (primært varsling af øget økonomisk omkostning)
- Implementering af mere sensitive diagnostiske metoder (PCR og flowcytometri) til responsvurdering, prognostisering og monitorering af patienter med myelomatose.

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@rm.dk).

11. Klinisk database

11.1. Baggrund for myelomatose databasen

Organisationen 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 højdosisbehandling på centerafdeling.

Dette er den anden årsrapport fra den landsdækkende myelomatose database under Dansk Hæmatologisk Selskab. Myelomatose databasen er del af den fælles hæmatologiske database som også omfatter lymfom databasen og akut leukæmi databasen. Den fælles hæmatologiske database er etableret i KMS (klinisk målesystem) under Kompetence Center Øst (KCØ). Ansvarlige koordinator og formand for myelomatose databasen er overlæge, dr. med. Peter Gimsing, Rigshospitalet, København (peter.gimsing@rh.regionh.dk). Årsrapporten er udarbejdet på grundlag af en statistisk analyse af uddrag af data i oktober 2009. Analysen er foretaget af cand.scient. Tobias Wirenfeldt Klausen i tæt samarbejde med databasens arbejdsgruppe: Niels Abildgaard, Niels Frost Andersen, Henrik Gregersen, Peter Gimsing, Annette Vangsted. På baggrund af kommentarer fra arbejdsgruppen er denne version af årsrapporten blevet udarbejdet i fællesskab og endelig godkendt af DMSG's medlemmer.

Myelomatose databasen startede for indtastning maj 2005 med den hensigt at registrere alle patienter, som fik stillet diagnosen myelomatose, solitært myelom (ekstraossøst eller ossøst) eller plasmacelle leukæmi fra 1.1.2005. Der er rapporteret patienter fra alle 13 afdelinger med hæmatologisk funktion: Esbjerg, Haderslev, Herlev, Hillerød (indtil 2007), Holstebro, Næstved, Odense, Rigshospitalet, Roskilde, Vejle, Viborg, Ålborg og Århus. I nogle amter/regioner viderehenvises yngre patienter til centerafdelinger, som behandler patienterne i hele forløbet og står for rapportering til databasen i andre amter/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.

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

Der er taget initiativ til primært at få alle patienter anmeldt til databasen bl.a. gennem løbende rykkerlister, mens opfølgningen er fortsat ikke fuldstændig. Der er foretaget kontrol af registreringseffektiviteten ved samkørsel med Patologiregistret og Landspatientregistret. Årsrapporten er udarbejdet på baggrund af indrapporterede data pr. 1.10.2009. Dermed vil der mangle en del patienter for 2008, dels fordi de udsendte mankolister endnu ikke er blevet helt 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. Den forrige rapport omfattede overvejende data for diagnosen myelomatose, men antallet af de sjældnere sygdomme - solitært myelom (ekstraossøst eller ossøst) og plasmacelle leukæmi - er nu tilstrækkeligt til at de første overlevelsesdata for disse sygdomsgrupper kan præsenteres. Tilsvarende præsenteres for første gang overlevelsesdata for patienter efter første relaps af myelomatose.

11.2. Dataindsamling og analyse

Dataindsamling

Databasen baseres på registrering af registreringsskema, primærskema, sekundærskema og follow-up skema. Mens registreringsskemaet 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 1).

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

Statistisk analyse

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

11. 3. Konklusioner og anbefalinger

Samlede konklusioner

Denne årsrapport fra myelomatose databasen viser fortsat en rimelig registrering af nydiagnosticerede myelomatose patienter 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 2008 af forskellige årsager er relativt for lave i forhold til forventede anses tallene for 2006 og 2007 for repræsentative (sv.t. ca. 95 %). Det øgede antal registrerede patienter i 2007 i forhold til sidste rapport bekræfter en vis forsinkelse i registreringen. Der er desuden sket en forbedring af registreringen af patienter idet antallet af patienter registreret i 2008 er markant højere end for 2007 i sidste årsrapport. En samkøring med Cancerregistret og Landspatientregistret er gennemført for at optimere registreringen, og overlevelseshdata for patienter i Landspatientregistret adskiller sig ikke signifikant fra patienter registreret i myelomatose databasen. 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 som kunne indsendes, men som 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 4 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 tidlige 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 cytogenetiske undersøgelser vil øge antallet af undersøgte patienter og dermed give mulighed for at tage højde for disse vigtige parametre ved fremtidige sammenligninger af overlevelseshdata. 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 (TNT) 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). I denne rapport præsenteres data for overlevelse efter første relaps for patienter, hvor sekundær skemaer er rapporteret, og disse data kan være vigtige for at vurdere effekten af nye behandlingsprincipper, som oftest implementeres først hos patienter, som har oplevet relaps.

Myelomatose databasen 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 myelomatosebehandling, 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. DMSG har nedsat en arbejdsgruppe, som skal indsamle data for dødsårsager for disse patienter, for at skabe et grundlag for anbefalinger til en sådan behandlingspakke.

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. I denne årsrapport findes data for såvel regioner som for de enkelte afdelinger, og rapporten vil derfor kunne danne grundlag for, at hver afdeling kan vurdere om de lever op til gældende guidelines. Der vil derfor være mulighed for at dette vil kunne afspejle sig i de kommende årsrapporter.

For patienter under 65 år gennemfører ca. 15 % ikke en planlagt højdosisbehandling med stamcellestøtte. 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 højdosisbehandling 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 hvorvidt man vil gennemføre højdosisbehandling.

Denne årsrapport viser, at signifikant flere patienter, såvel yngre som ældre, opnår bedre respons, som internationalt anses for at være en surrogat parameter for overlevelse. De foreliggende data har dog endnu ikke vist en forbedring af den samlede overlevelse.

Anbefalinger og opfølgning:

- Der skal fortsat arbejdes på at alle patienter registreres mere tidstro, så man kan mindske det efterslæb, som er vist for 2007, selvom der er en bedring at spore for 2008. Samtidig skal indsendelse af primærskemaer også forbedres, så man får mere valide data for den gennemførte behandling og respons. (Ansvarlige: arbejdsgruppen og afdelingsledelserne).
- Arbejdsgruppen skal arbejde videre med at afklare hvorledes patienter, som ikke har fået indleveret sekundærskema skal indgå i analysen, så der kan foretages en vurdering af tid til progression. (Ansvarlige: arbejdsgruppen og afdelingsledelserne).
- Der er foretaget en ændring af klassifikationen af dødsårsager i efteråret 2008. Der skal fokuseres på om data i follow-up skemaet for patienter, der er afgået ved døden, giver mere valide data for dødsårsager. Specielt arbejdes der i en særlig arbejdsgruppe på at få en forklaring på den relative høje mortalitet hos ældre de første måneder efter diagnose. (Ansvarlige: arbejdsgruppen og afdelingsledelserne).
- Den relativt korte overlevelse for patienter over 65 år i forhold til data fra kliniske protokoller skal diskuteres med henblik på eventuelle mulige ændringer af rutiner, herunder implementering af nationale guidelines, så overlevelsen kan forbedres (Ansvarlige: arbejdsgruppen og DMSG's arbejdsgruppe).
- Man skal diskutere om der skal skrives guidelines for behandling af plasmacelle leukæmi. (Ansvarlige: arbejdsgruppen og DMSG).
- Der skal planlægges en mere præcis analyse af behandlingsrelateret mortalitet, som skal vurderes forskelligt for patienter som gennemgår højdosis kemoterapi med stamcellestøtte og for patienter som ikke kan tilbydes denne behandling (Ansvarlige: arbejdsgruppen).
- Afdelings/funktionsledelserne skal på baggrund af de specifikke data vurdere om deres retningslinier for bisfosfonatbehandling følges og om de lever op til DMSG's guidelines. (Ansvarlige: afdelingsledelserne).
- Enkelte afdelinger har fortsat 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 for hele hæmatologi databasen f.eks. i form af stikprøvekontrol af kildedata (journal) overfor registrerede data. (Ansvarlige: hæmatologi databasegruppen og statistiker).
- Der skal fortsat arbejdes på at udarbejde standardrapporter i KMS, så arbejdet med årsrapporteringen bliver reduceret og mere tidstro opdateret (Ansvarlige: arbejdsgruppen, KCØ, statistiker).
- Revisionspåtegningen pointerede at der skal arbejdes med målsætninger for de enkelte indikatorer, hvilket vil blive taget op ved DMSG's plenum forsamling (Ansvarlige: arbejdsgruppen for databasen).

11.4. Revisionspåtegning

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

10. maj 2010

Revisionspåtegning af Myelomatose databasens årsrapport for 2008

KCØ har gennemgået ovenstående udkast til årsrapport 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

Årsrapporten giver en god introduktion til databasens arbejdsområde, herunder de mange spændende projekter, der arbejdes på i regi af dansk myelomatose-gruppe. Det er ydermere glædeligt at se, at databasen arbejder mod at fastsætte standarder for de enkelte indikatorer, om end dette arbejde bør speedes op, da dette også blev anbefalet ved forrige revision. Dette arbejde vil hjælpe databasen til at finde områder, hvor der er potentiale til kvalitetsforbedringer. Det anbefales desuden, at databasen arbejder mod at præsentere justerede overlevelsesanalyser, hvori der særligt justeres for alder og prognostisk indeks.

Ad a) Det anbefales, at databasen i fremtidige årsrapporter adskiller tabeller og figurer, der beskriver populationen, fra indikatorresultaterne (de afdelingsspecifikke tal) for at gøre det nemmere for læseren at finde indikatorresultaterne.

Ad b) Det krav er ikke opfyldt for indikator RI-2, RI-6 og RI-7.

² Der kan i øvrigt henvises til http://www.kliniskedatabaser.dk/doks/753206650_11.05.2007_basiskrav_for_landsdaekkende_kliniske_kvalitetsdatabaser.pdf på side 12 og 13, hvor de formelle basiskrav til årsrapporterne er uddybet.

Ad c-d) Disse krav er opfyldt.

Ad e) Overordnet er dette krav opfyldt. Dog mangler variabelkompletheden at blive rapporteret, som ellers påkrævet.

Solvej Mårtensson
Cand.scient.san.publ.

Ole Terkelsen
Overlæge, ph.d.

11.5. Indikatorer

Ud af de 16 indikatorer for den fælles hæmatologiske database er ikke alle relevante for myelomatose databasen. Allogen transplantation er i øjeblikket ikke standardbehandling. Indtil videre anses ingen myelomatosebehandling for kurativ. På grund af databasens unge alder er 5 års overlevelsesresultater ikke tilgængelige og der anvendes alene 3 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 anden rapport. Der er ikke angivet komplikationer per patient i denne rapport og man diskuterer relevansen af en sådan registrering som resultatindikator. 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				RI-1
	Behandlet med kurativt sigte		Kun behandlede pt.	Kun behandlede pt.	RI-2
	Palliativt behandlet (% af total)				
Mortalitet < 1 måned efter iværksat cytostatisk behandling (med kurativt sigte)	Total antal		Nej		RI-3
Mortalitet < 3 måneder efter iværksat cytostatisk behandling.	Total antal				RI-4
Behandlingsrelateret mortalitet i komplet remission	Total antal				RI-5
Antal patienter der opnåede komplet remission efter første induktionsbehandling	Total antal				RI-6
Antal patienter der opnåede remission, komplet og partiel	Total antal		Nej		RI-7
Antal komplikationer/patient ved diagnose og recidiv/follow-up	Total antal		Nej		RI-8
Indlæggelsestid det første år, fra 1 indlæggelsesdag	Antal dage	LPR	LPR	LPR	RI-9
Sygdomsfri overlevelse (3 og 5 år)	Behandlet med kurativt sigte				RI-10
	Palliativt behandlet				
Overlevelse (3 og 5 år)	Behandlet med kurativt sigte				RI-11
	Palliativt behandlet				
Eventuel dødsårsag (fordeling)	Tidlig død, behandlingsrelateret død, Progressiv sygdom, Behandlingsrelateret død i CR, anden dødsårsag, usikker årsag.				RI-12

For hver indikator er angivet et referencenummer (#), som refereres ved gennemgangen af indikatorerne. Indikatorerne RI-5, RI-8, RI-9 og RI-12 er som anført og beskrevet i foregående afsnit ikke medtaget i denne årsrapport.

Procesindikatorer

	Enhed	AL	LYFO	MM	#
Tidsrum fra diagnose til 1. behandlingsdato	Dage				PI-1
Patienter med diagnostisk cytogenetisk/fish specialundersøgelse	Total antal		Nej		PI-2
Antal patienter inkluderet i klinisk behandlings protokol	Total antal				PI-3
Antal patienter med 1 eller flere manglende oplysninger som indgår i prognostisk index	Total antal				PI-4
Transplantationer	Allogene transplantationer		Nej	Nej	
	Autologe transplantationer				PI-5

For hver indikator er angivet et referencenummer (#), som refereres ved gennemgangen af indikatorerne.

11.5.A. Resultatindikatorer

A.1. Antal registrerede patienter totalt

Indikator RI-1

Som nævnt tidligere er det forventeligt, at registreringen af patienter for 2008 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 med stamcellestøtte. Registrering af disse patienter er i flere tilfælde udført på centerafdelingerne. De ældre behandles lokalt. Utilstrækkelig bemanning på disse afdelinger har vanskeliggjort registreringen.

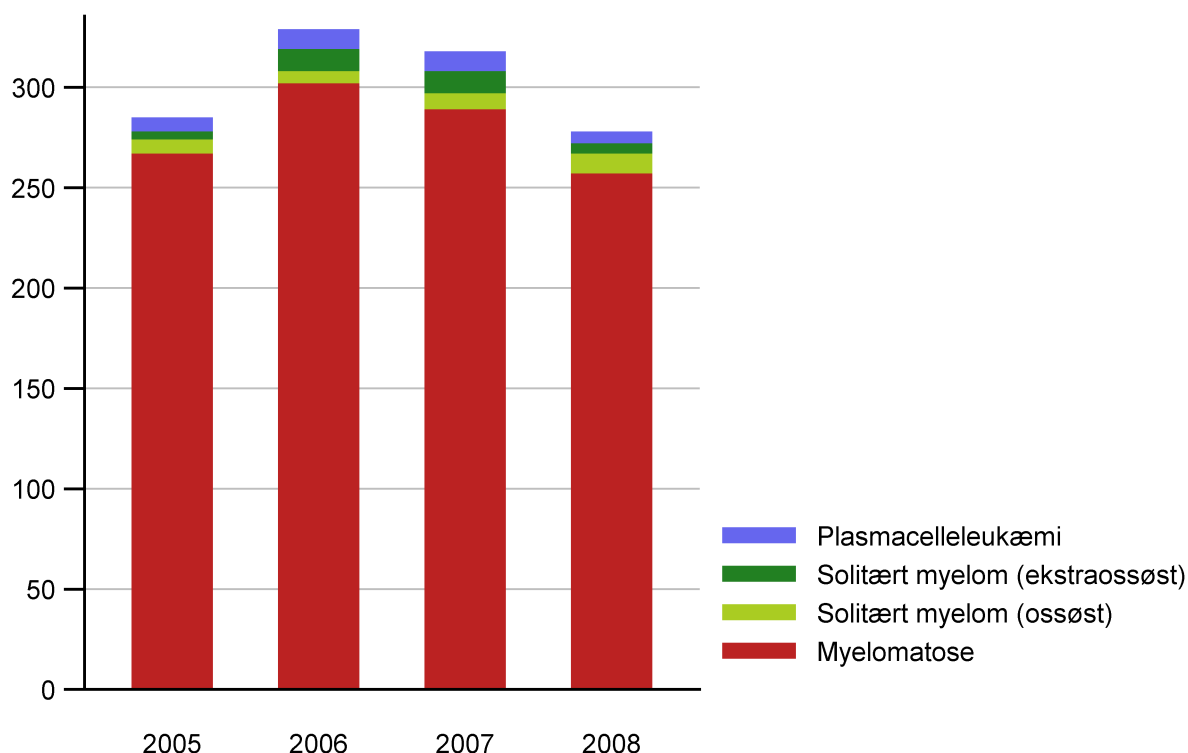
Der er i perioden 2005-2008 herudover sket omorganiseringer af de regionale hæmatologiske funktioner, hvilket afspejler sig i nedenstående opgørelser og den endelige specialeplanlægning er endnu ikke på plads, hvorfor der kan ske yderligere ændringer i de kommende år.

I figur 1 vises den årlige registrering af patienter med plasmacelle leukæmi, 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) medmindre andet er angivet.

Figur 1.

Antal registrerede nydiagnosticerede patienter opgjort efter diagnose; plasmacelleleukæmi, ekstraossøst solitært myelom, ossøst solitært myelom og myelomatose for patienter indrapporteret til myelomatose databasen i perioden 2005-2008.



Kommentar: Ifølge 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. For 2007 er antallet af registrerede patienter steget i forhold til den første rapport og giver forventning om, at antal patienter angivet for det aktuelle år 2008 også er for lavt på grund af forsinket rapportering. Alligevel er det tilfredsstillende, at mere end 270 patienter er registreret i 2008, mens der i sidste rapport blot var registreret ca. 225 patienter for 2007.

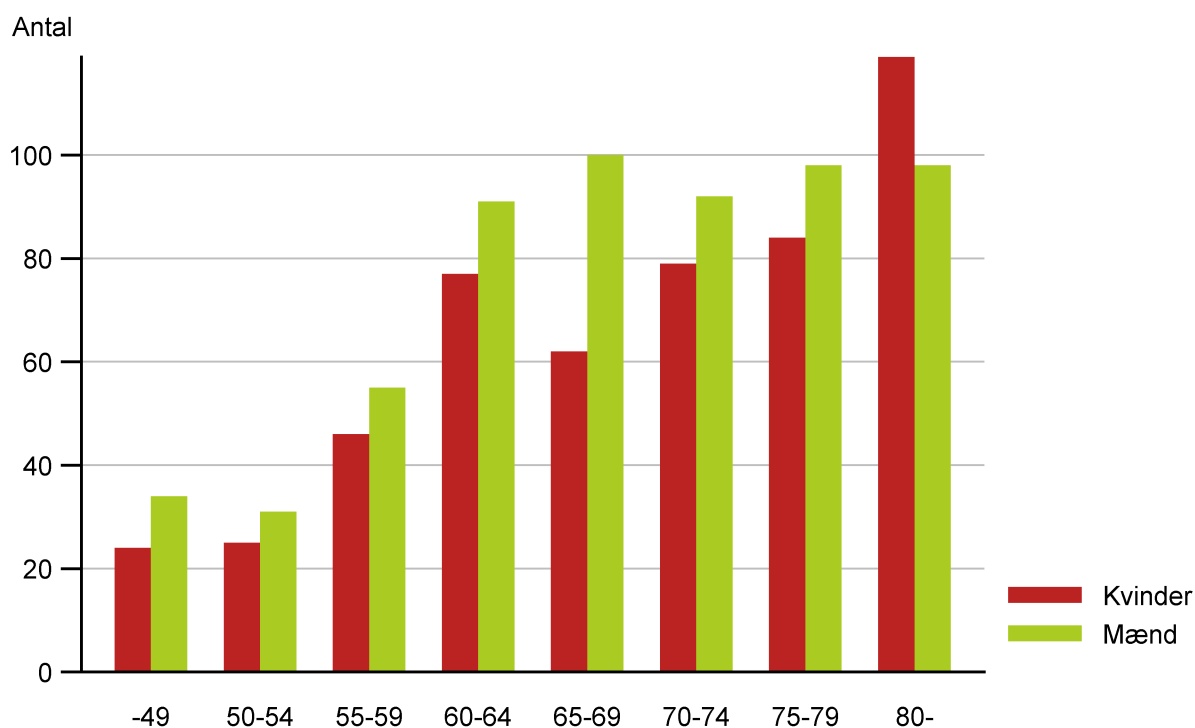
Tabel 2.

Aldersfordelingen af kvinder og mænd med nydiagnosticeret myelomatose, som er registreret i databasen i perioden 2005-2008

Aldersfordeling fordelt på køn					
Alder	Kvinder		Mænd		
	N	% i aldersgruppe	N	% i aldersgruppe	
-49	24	4.7	34	5.7	
50-54	25	4.8	31	5.2	
55-59	46	8.9	55	9.2	
60-64	77	14.9	91	15.2	
65-69	62	12.0	100	16.7	
70-74	79	15.3	92	15.4	
75-79	84	16.3	98	16.4	
80-	119	23.1	98	16.4	

Figur 2.

Histogram over antal nydiagnosticeret patienter med diagnosen myelomatose fordelt på alder og køn for patienter indrapporteret til myelomatose databasen i perioden 2005-2008.



Kommentar: Viser median alder ved diagnose for kvinder 71 år og for mænd 69 år. For hele populationen af patienter med diagnosen myelomatose er median alder 70 år

Tabel 3.

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

Antal nydiagnosticerede fordelt på år og afdeling					
	2005	2006	2007	2008	Total
Rigshospitalet	41	49	47	34	171
Herlev	39	34	41	40	154
Roskilde	11	10	14	14	49
Næstved	12	11	7	10	40
Odense	43	61	33	21	158
Esbjerg	19	13	15	15	62
Vejle	17	26	33	23	99
Holstebro	6	22	11	13	52
Århus	41	37	42	40	160
Viborg	15	12	15	12	54
Aalborg	23	27	31	35	116
Total	267	302	289	257	1115

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

Tabel 4.

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

Antal nydiagnosticerede fordelt på år og region					
	2005	2006	2007	2008	Total
Hovedstaden	44	69	67	66	246
Sjælland	40	35	42	32	149
Syddanmark	70	91	71	50	282
Midtjylland	62	73	75	76	286
Nordjylland	28	34	34	33	129
Total	244	302	289	257	1092

Kommentar: Patientens adresse er basis for placeringen i regionerne. For 23 patienter fra 2005 kunne man ikke angive regionen måske pga usikkerhed om regionsgrænser. Der er en konstant fordeling af antallet af nydiagnosticerede myelomatose patienter mellem regionerne.

A.2. Planlagt behandlede patienter

Indikator RI-2

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 5 og 6 viser andelen af patienter med myelomatose, hvor der på diagnostidspunktet planlægges start af aktiv behandling. Tabel 6 viser, at der er en regional ensartet vurdering af om patienterne skal starte behandling for myelomatose.

Tabel 5.

Fordeling af patienter med nydiagnosticeret myelomatose i perioden 2005-2008 ud fra planlægning af behandlingsstart og alder.

Andel planlagt behandlede, alder				
	Ja	% Ja	Nej	% Nej
-49	51	87.9	7	12.1
50-54	53	94.6	3	5.4
55-59	87	86.1	14	13.9
60-64	153	91.1	15	8.9
65-69	138	85.2	24	14.8
70-74	154	90.1	17	9.9
75-79	150	82.4	32	17.6
80-	169	77.9	48	22.1
Total	955	85.7	160	14.3

Kommentar: Som forventet er der flere ældre patienter hvor myelomatose specifik behandling fravælges, overvejende pga ko-morbiditet, mens de andre aldersgrupper overvejende afspejler, at der er patienter som ikke har behandlingskrævende sygdom (asymptomatisk myelomatose).

Tabel 6.

Fordeling af patienter med nydiagnosticeret myelomatose i perioden 2005-2008 ud fra planlægning af behandlingsstart og region.

Andel behandlede, region				
	Ja	% Ja	Nej	% Nej
Hovedstaden	209	85.0	37	15.0
Sjælland	135	90.6	14	9.4
Syddanmark	241	85.5	41	14.5
Midtjylland	242	84.6	44	15.4
Nordjylland	111	86.0	18	14.0
Total	938	85.9	154	14.1

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

I tabel 7 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 7.

Nydiagnosticerede patienter med myelomatose i perioden 2005-2008, som ikke planlægges behandlet selvom sygdommen vurderes behandlingskrævende. Patienterne er grupperet efter alder.

Patienter uden planlagt behandling på trods af behandlingskrævende sygdom				
	Ja	% Ja	Nej	% Nej
-49	1	14.3	6	85.7
50-54	0	0.0	3	100.0
55-59	1	9.1	10	90.9
60-64	0	0.0	13	100.0
65-69	0	0.0	18	100.0
70-74	1	6.7	14	93.3
75-79	4	21.1	15	78.9
80-	9	29.0	22	71.0
Total	16	13.7	101	86.3

Tabel 8.

Antal patienter ældre end 75 år med nydiagnosticeret myelomatose i perioden 2005-2008 med planlagt behandling, fordelt på regioner.

Andel planlagt behandlede fordelt på regioner, kun pt. over 75 år				
	Ja	% Ja	Nej	% Nej
Hovedstaden	66	80.5	16	19.5
Sjælland	34	85.0	6	15.0
Syddanmark	87	79.1	23	20.9
Midtjylland	85	81.0	20	19.0
Nordjylland	41	80.4	10	19.6
Total	313	80.7	75	19.3

Kommentar: Som forventet er det fortrinsvist ældre patienter over 80 år (ca. 29 %) og i aldersgruppen 75-79 år (ca. 21%), 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. Der er ikke fundet ændring i forhold til sidste årsrapport.

A.3. Korttidsmortalitet

Indikator RI-3 og RI-4

De fleste patienter med myelomatose har 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.

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

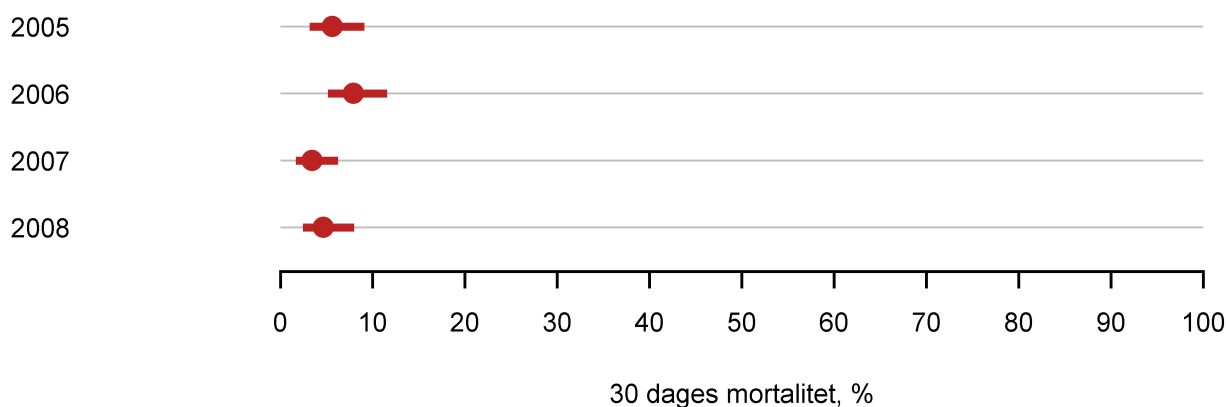
Disse aspekter er årsagen til, at der ved myelomatose ses en ikke ubetydelig forekomst af tidlige dødsfald.

Figur 3, figur 4 og figur 5 viser dødelighed hos patienter med myelomatose efter 30 dage (figur 3), 90 dage (figur 4) og 180 dage (figur 5) fordelt på årstal og regioner. Dødeligheden efter 30, 90 og 180 dage er uændret i registreringsperioden, og der ingen regionsvise forskelle.

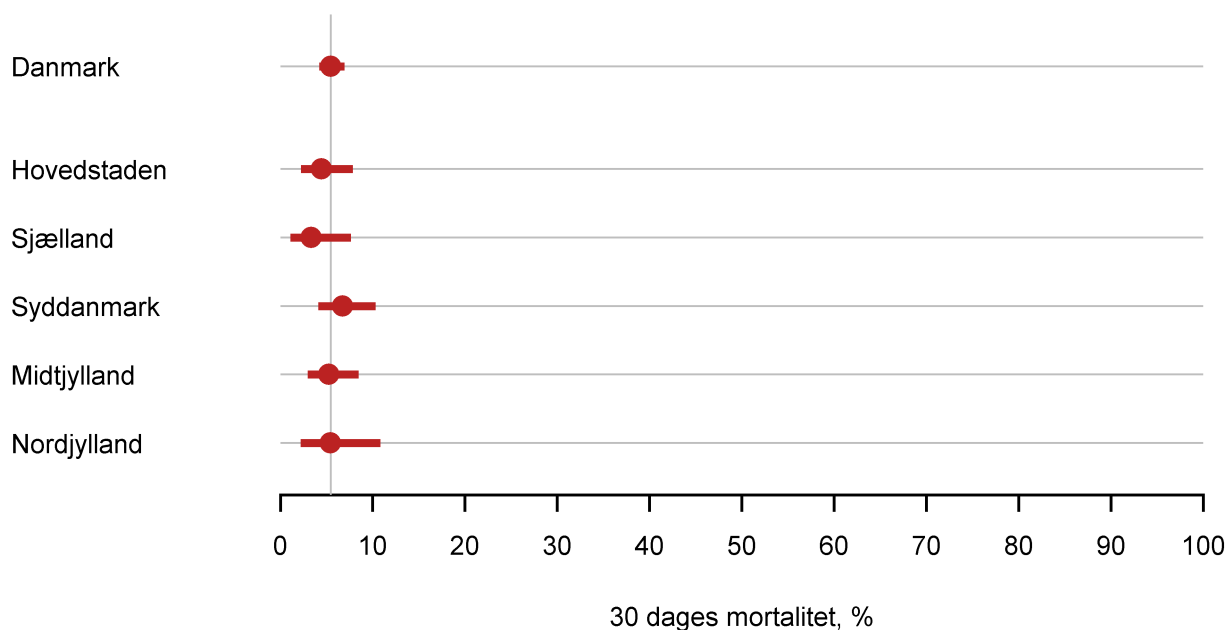
30-dages mortalitet (RI-3)

Figur 3.

Dødelighed hos nydiagnostiserede patienter med myelomatose indenfor 30 dage efter at diagnosen er stillet fordelt på år og regioner, for patienter indrapporteret til databasen i perioden 2005-2008. I figuren, som viser dødeligheden for patienter fordelt på regioner, er patienterne anført i henhold til den region, hvor de har hjemadresse. Der kan således være patienter i en region, som har modtaget behandlingen i en anden region.



Kommentar: Der er ingen forskel i 30 dages dødeligheden i de 4 år.

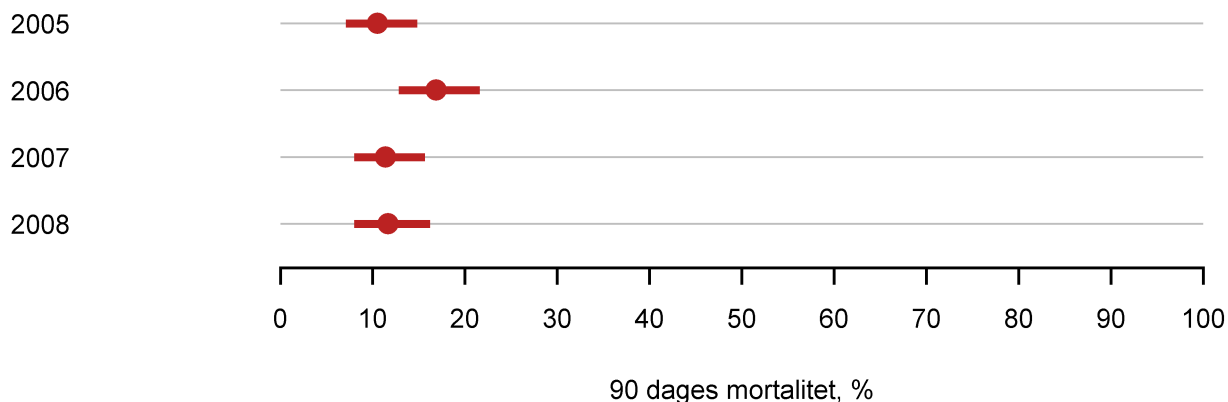


Kommentar: Der er ingen forskel i 30 dages dødeligheden imellem regionerne og mortaliteten er relativt konstant ca. 6%. Den lodrette linje viser landsgennemsnittet.

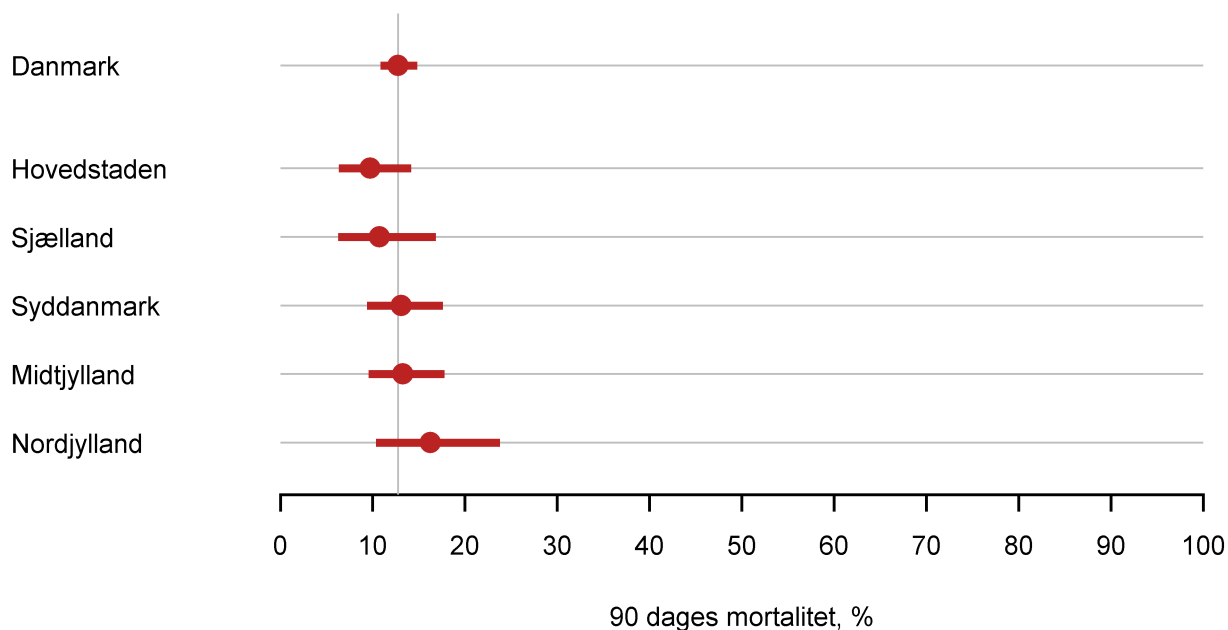
90-dages mortalitet (RI-4)

Figur 4.

Dødelighed hos nydiagnostiserede patienter med myelomatose indenfor 90 dage efter at diagnosen er stillet fordelt på år og regioner, for patienter indrapporteret til databasen i perioden 2005-2008. I figuren, som viser dødeligheden for patienter fordelt på regioner, er patienterne anført i henhold til den region, hvor de har hjemadresse. Der kan således være patienter i en region, som har modtaget behandlingen i en anden region.



Kommentar: Der er ingen forskel i 90 dages dødeligheden i de 4 år.

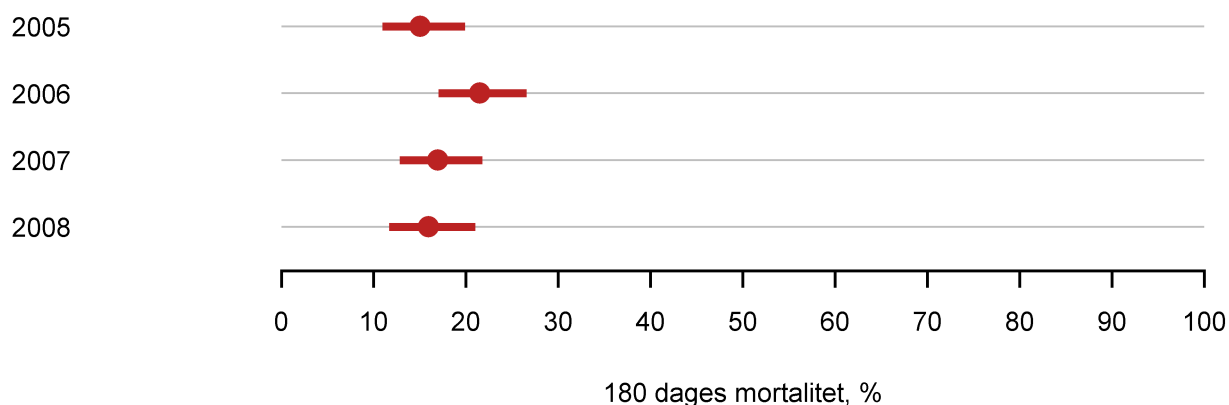


Kommentar: Der er ingen forskel i 90 dages dødeligheden imellem regionerne. Den lodrette linje viser landsgennemsnittet

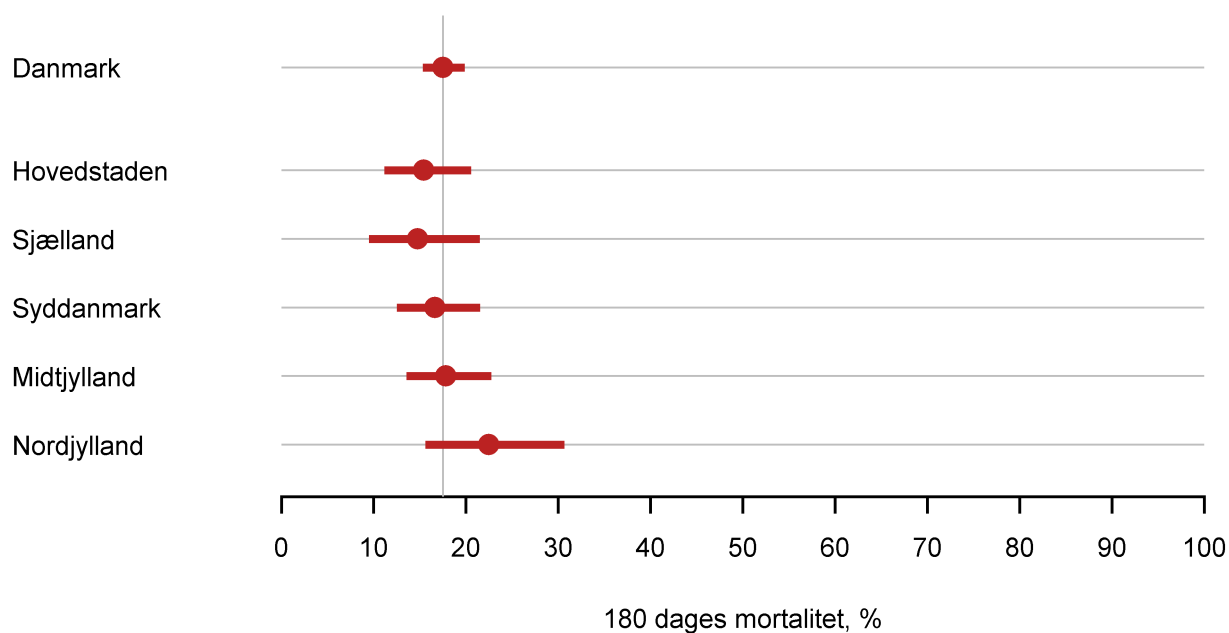
180-dages mortalitet

Figur 5.

Dødelighed hos nydiagnostiserede patienter med myelomatose indenfor 180 dage efter at diagnosen er stillet fordelt på år og regioner, for patienter indrapporteret i til myelomatose databasen i perioden 2005-2008. I figuren, som viser dødeligheden for patienter fordelt på regioner, er patienterne anført i henhold til den region, hvor de har hjemadresse. Der kan således være patienter i en region, som har modtaget behandlingen i en anden region.



Kommentar: Der er ingen forskel i 180 dages dødeligheden i de 4 år.



Kommentar: Der er ingen forskel i 180 dages dødeligheden mellem regionerne. Den lodrette linje viser landsgennemsnittet

Tabel 9. Dødelighed fordelt på afdelinger for patienter på 65 år og yngre.

30-, 90- og 180-dages dødelighed, fordelt på afdelinger, patienter ≤ 65 år								
		30 dage		90 dage		180 dage		N
		Ja	%Ja	Ja	%Ja	Ja	%Ja	
Rigshospitalet	2005-07	1	1.1	3	3.7	6	7.4	81
	2008	0	0	1	7.1	1	7.1	14
	Total	1	1.1	4	4.2	7	7.4	95
Herlev	2005-07	2	5.9	2	5.9	5	14.7	34
	2008	0	0	0	0	1	10	10
	Total	2	4.5	2	4.5	6	13.6	44
Roskilde	2005-07	0	0	1	10	2	20	10
	2008	0	0	0	0	0	0	4
	Total	0	0	1	7.1	2	14.3	14
Næstved	2005-07	0	0	0	0	0	0	9
	2008	0	0	1	14.3	1	14.3	7
	Total	0	0	1	6.2	1	6.2	16
Odense	2005-07	1	2.0	2	3.9	5	9.8	51
	2008	0	0	0	0	0	0	10
	Total	1	1.6	2	3.3	5	8.2	61
Esbjerg	2005-07	0	0	0	0	0	0	7
	2008	0	0	0	0	0	0	5
	Total	0	0	0	0	0	0	12
Vejle	2005-07	0	0	0	0	0	0	23
	2008	1	11.1	1	11.1	1	11.1	9
	Total	1	3.1	1	3.1	2	6.2	32
Holstebro	2005-07	0	0	1	25	1	25	4
	2008	0	-	0	-	0	-	0
	Total	0	0	1	25	1	25	4
Århus	2005-07	1	1.7	5	8.5	8	13.6	59
	2008	0	0	0	0	0	0	21
	Total	1	1.2	5	6.2	8	10	80
Viborg	2005-07	0	0	0	0	0	0	4
	2008	0	0	0	0	0	0	1
	Total	0	0	0	0	0	0	5
Aalborg	2005-07	0	0	2	5.9	3	8.8	34
	2008	0	0	2	15.4	2	15.4	13
	Total	0	0	4	8.5	5	10.6	47

Kommentar: Der er ingen forskel mellem afdelingerne i dødeligheden for yngre patienter

Tabel 10. Dødelighed fordelt på afdelinger for patienter over 65 år.

30-, 90- og 180-dages dødelighed, fordelt på afdelinger, patienter > 65 år								
		30 dage		90 dage		180 dage		N
		Ja	%Ja	Ja	%Ja	Ja	%Ja	
Rigshospitalet								
	2005-07	2	2.7	4	5.3	6	8.0	55
	2008	2	10	2	10	2	10	20
	Total	4	5.3	6	8	8	10.7	75
Herlev								
	2005-07	5	6.3	12	15.0	18	22.5	80
	2008	2	6.7	7	23.3	9	30	30
	Total	7	6.4	19	17.3	27	24.5	110
Roskilde								
	2005-07	3	12.0	7	28.0	7	28.0	25
	2008	0	0	2	20	3	30	10
	Total	3	8.6	9	25.7	10	28.6	35
Næstved								
	2005-07	2	9.5	3	14.3	6	28.6	21
	2008	0	0	0	0	0	0	3
	Total	2	8.3	3	12.5	6	25	24
Odense								
	2005-07	8	17.4	17	19.8	20	23.3	86
	2008	1	9.1	2	18.2	2	18.2	11
	Total	9	9.3	19	19.6	22	22.7	97
Esbjerg								
	2005-07	6	15.0	9	22.5	9	22.5	40
	2008	0	0	0	0	2	20	10
	Total	6	12	9	18	11	22	50
Vejle								
	2005-07	4	8.6	8	15.1	10	18.9	53
	2008	1	7.1	2	14.3	2	14.3	14
	Total	5	7.5	10	14.9	12	17.9	67
Holstebro								
	2005-07	3	5.6	9	25.7	12	34.3	35
	2008	1	7.7	1	7.7	2	15.4	13
	Total	4	8.3	10	20.8	14	29.2	48
Århus								
	2005-07	5	8.2	10	16.4	13	21.3	61
	2008	1	5.3	3	15.8	3	15.8	19
	Total	6	7.5	13	16.2	16	20	80
Viborg								
	2005-07	4	10.5	7	18.4	9	23.7	38
	2008	0	0	1	9.1	1	9.1	11
	Total	4	8.2	8	16.3	10	20.4	49
Aalborg								
	2005-07	2	4.3	10	21.3	13	27.7	47
	2008	3	13.6	5	22.7	9	40.9	22
	Total	5	7.2	15	21.7	22	31.9	69

Kommentar: Den lavere dødelighed på Rigshospitalet afspejler formentlig, at der er blevet henvist patienter over 65 år, som skønnedes kandidater til højdosisebehandling, direkte til Rigshospitalet fra de tidligere Frederiksborg og Vestsjællands amter. I øvrigt er der ikke forskel på dødeligheden for patienter over 65 år.

A.4. Behandlingsrespons

Indikatorerne RI-6 og RI-7

Vurderingen af behandlingsrespons foregår efter internationale retningslinier, som senest er reviderede i 2006 af International Myeloma Working Group (IMWG) 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. Det forklarer variationerne mellem årene og regionerne som fremgår af tabellerne 11-15 (SCR=stringent komplet respons, CR=komplet respons, VGPR='very good partiel respons', PR=partiel respons, MR=minor respons, SD='stable disease', PD='pogressive 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 (tabel 14-15). Disse kriterier anvendes også ofte i internationalt publicerede kliniske forsøg.

Tabel 11.

Respons efter første linie behandling for patienter med nydiagnosticeret myelomatose i årene 2005-2008, fordelt på år i procent.

Behandlingsrespons efter 1. linie, årstal, procent								
	SCR	CR	VGPR	PR	MR	SD	PD	NE
2005	0.5	15.0	4.9	40.3	9.7	6.8	9.7	13.1
2006	0.9	9.8	10.3	44.4	6.0	4.7	5.6	18.4
2007	1.5	8.7	19.9	35.2	5.1	6.6	8.2	14.8
2008	4.1	7.4	25.7	28.4	3.4	8.8	5.4	16.9
Total	1.5	10.5	14.2	38.0	6.2	6.5	7.3	15.8

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 tendens til bedre respons de seneste år og det kan afspejle såvel bedre behandlingseffekt, som større udbredelse af analysemetoderne.

Tabel 12.

Respons efter første linie behandling for patienter med nydiagnosticeret myelomatose i årene 2005-2008, fordelt på regioner i procent. Patienterne er anført i henhold til den region, hvor de har hjemadresse. Der kan således være patienter i en region, som har modtaget behandlingen i en anden region.

Behandlingsrespons efter 1. linie, region, procent								
	SCR	CR	VGPR	PR	MR	SD	PD	NE
Hovedstaden	0.5	11.5	21.9	42.6	4.4	5.5	6.0	7.7
Sjælland	4.2	10.1	15.1	40.3	4.2	5.9	4.2	16.0
Syddanmark	2.5	15.8	11.3	32.0	7.4	6.4	10.3	14.3
Midtjylland	0.6	4.7	11.8	36.1	8.3	7.7	9.5	21.3

Nordjylland	0.0	5.4	10.8	44.1	6.5	6.5	1.1	25.8
Total	1.6	10.2	14.5	38.2	6.3	6.4	7.0	15.9

Kommentar: Flere regioner har rapporteret SCR, mens metoden til bestemmelse af frie lette kæder i serum fortsat er under implementering i afdelinger i de øvrige regioner.

Tabel 13.

Respons efter første linie behandling for patienter med nydiagnosticeret myelomatose i årene 2005-2008, fordelt på aldersgrupper i procent.

Behandlingsrespons efter 1. linie, alder, procent								
	SCR	CR	VGPR	PR	MR	SD	PD	NE
<= 65 år	3.5	19.4	17.5	41.4	3.2	2.5	2.2	10.2
> 65 år	0.2	4.5	11.9	35.7	8.3	9.1	10.6	19.6
Total	1.5	10.5	14.2	38.0	6.2	6.5	7.3	15.8

Kommentar: Forventet bedre respons hos yngre patienter end for ældre (se i øvrigt kommentar til tabel 12)

Tabel 14.

Respons efter første linie behandling for patienter med nydiagnosticeret myelomatose i årene 2005-2008, for hhv. "VGPR eller bedre" og "PR eller bedre" fordelt på aldersgrupper.

Behandlingsrespons efter 1. linie, alder, procent		
	\geq VGPR	\geq PR
Patienter <= 65 år	40.4	81.8
Patienter > 65 år	16.6	52.3
Total	26.2	64.2

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.

Tabel 15.

Respons efter første linie behandling for patienter med nydiagnosticeret myelomatose i årene 2005-2008, for hhv. "VGPR eller bedre" og "PR eller bedre" fordelt på aldersgrupper og diagnose år.

Behandlingsrespons efter 1. linie, alder og årstal, procent			
	Diagnoseår	\geq VGPR	\geq PR
Patienter \leq 65 år	2005-2006	32.8	83.6
	2007-2008	52.0	79.2
Patienter > 65 år	2005-2006	11.6	47.8
	2007-2008	22.4	57.5
Total	2005-2006	20.7	63.2
	2007-2008	33.1	65.4

Kommentar: Der er signifikant forbedret respons for både yngre og ældre patienter. Der er sammenhæng mellem år og " \geq VGPR" ($P < 0.0001$) men ikke mellem år og " \geq PR" ($P=0.2$) (Mantel-Haenszel chi-squared test, hvor der ses samlet på de to aldersgrupper men tages højde for evt. forskelle i aldersfordeling på de to tidspunkter).

A.5. 3-års og 5-års overlevelse

Indikator RI-11

Patienter med myelomatose kan i dag ikke kureres, men der anvendes høj-dosis behandling med stamcellestøtte ('autolog stamcelletransplantation') hos yngre patienter (de fleste i alderen 18-65 år og enkelte patienter 66-70 år, hvis almentilstand tillader det). For patienter i alderen 66-70 år er dokumentationen for højdosisbehandling 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, og der vælges at opdele patienterne i de to alders grupper: 18-65 år og 66+ år.

Tabel 16.

3-års overlevelse for patienter med nydiagnosticeret myelomatose i årene 2005-2008 fordelt på aldersgrupper.

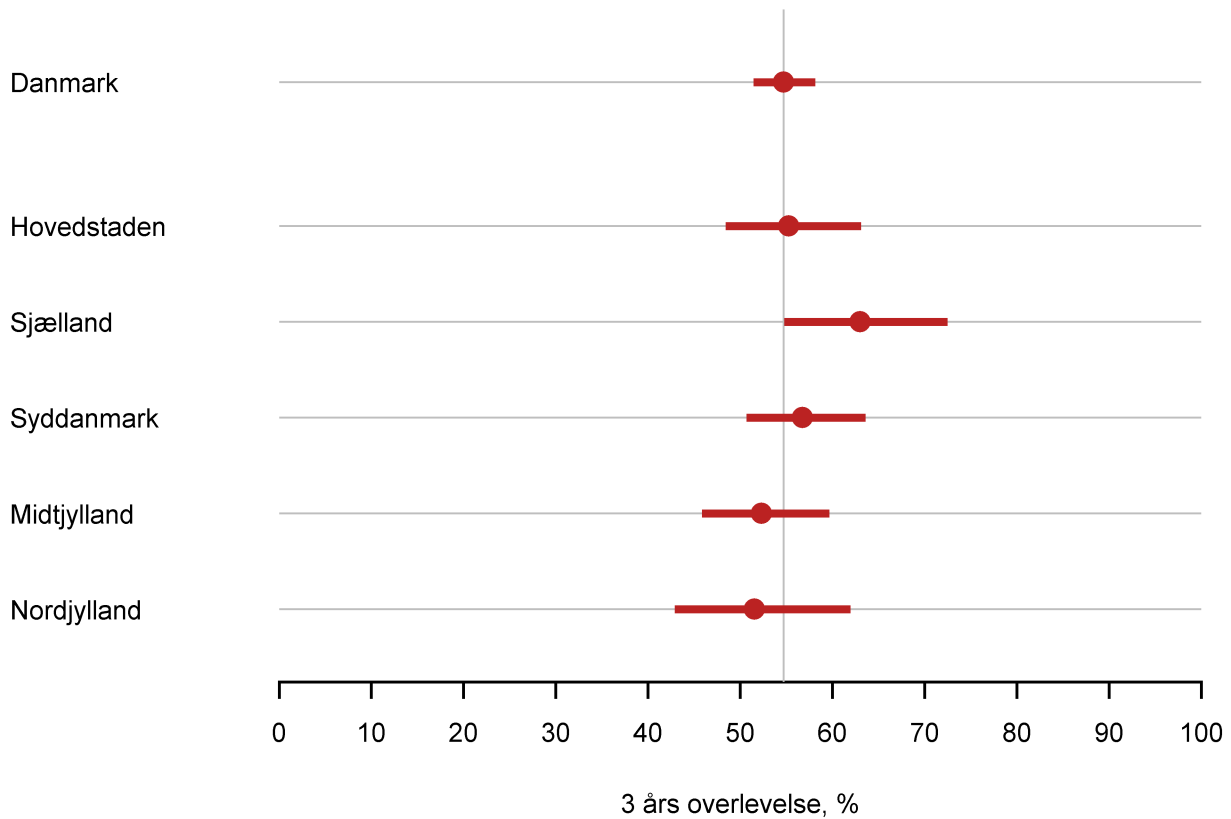
3-års og 5-års overlevelse, aldersgrupper		
	3-års overlevelse	5-års overlevelse
Patienter <= 65 år	74 %	Ikke nået
Patienter > 65 år	43 %	Ikke nået
Total	55 %	Ikke nået

Kommentar: Overlevelse efter 3 år viser forventet lavere overlevelse for patienter over 65 år og afspejler blandt andet, at en del ældre patienter ikke behandles på grund af ko-morbiditet. Populationen adskiller sig således væsentligt fra patienter, som rapporteres i publicerede klinisk kontrollerede undersøgelser.

Figur 6–8 viser 3-års overlevelseshdata for regioner og hospitaler. Da der som anført i indledningen er forskellig registreringspraksis for patienter, som henvises til højdosisbehandling, og for de ældre patienter, som oftest 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. Indrapportering af dødsårsager er endnu for varierende til at kunne give meningsfulde informationer.

Figur 6

3-års overlevelse efter diagnosetidspunktet for patienter med myelomatose fordelt på regioner for patienter indrapporteret til databasen i perioden 2005-2008. Patienterne er anført i henhold til den region, hvor de har hjemadresse. Der kan således være patienter i en region, som har modtaget behandlingen i en anden region.



Kommentar: Der er ingen forskel i 3-års overlevelsen mellem regionerne. Den lodrette linje viser landsgennemsnittet

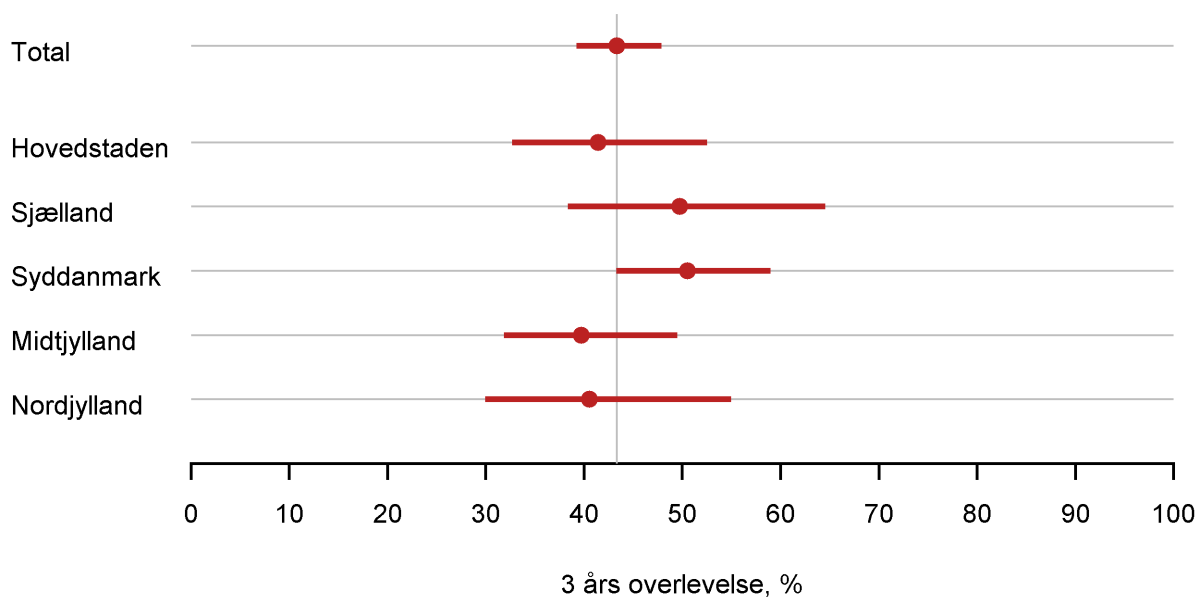
Figur 7.

3-års overlevelse efter diagnosetidspunktet for patienter med myelomatose fordelt på patienter yngre eller lig med 65 år og for patienter ældre end 65 år. Patienterne er anført i henhold til den region, hvor de har hjemadresse. Der kan således være patienter i en region, som har modtaget behandlingen i en anden region. Resultatet er baseret på patienter indrapporteret til databasen i perioden 2005-2008.

<= 65 år



> 65 år

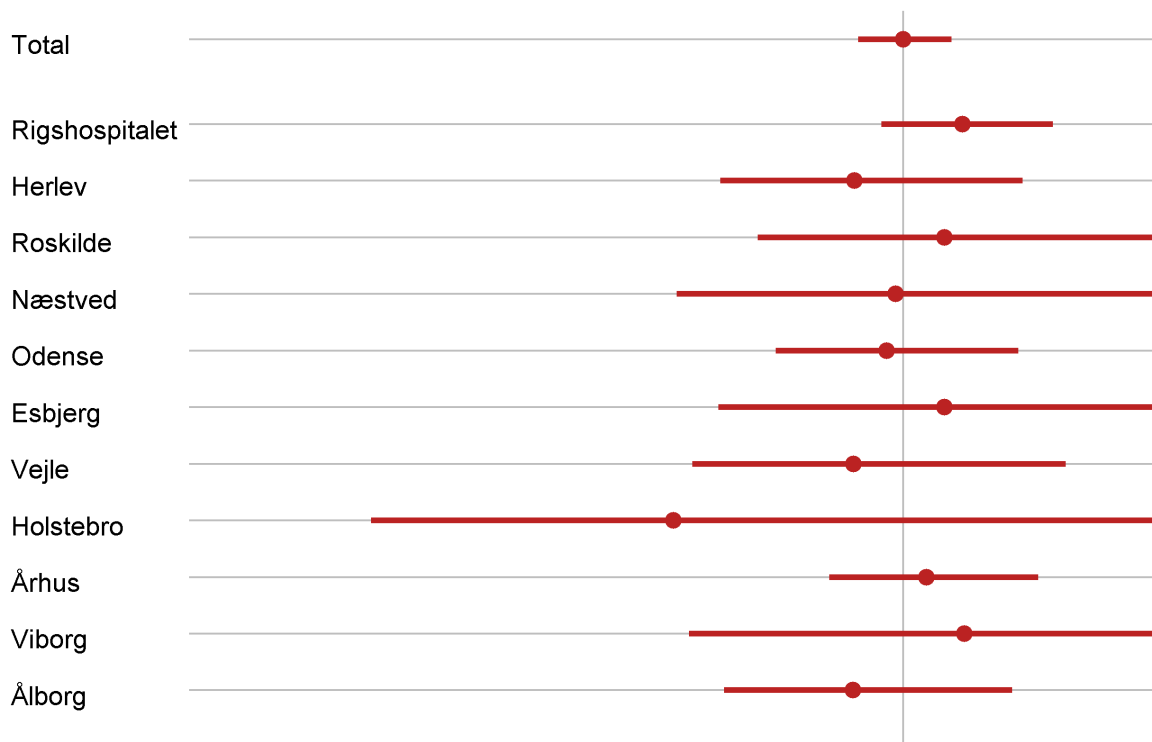


Kommentar: Der er ingen forskel i 3-års overlevelse mellem regionerne hverken for ældre eller yngre patienter. Den lodrette linje viser landsgennemsnittet

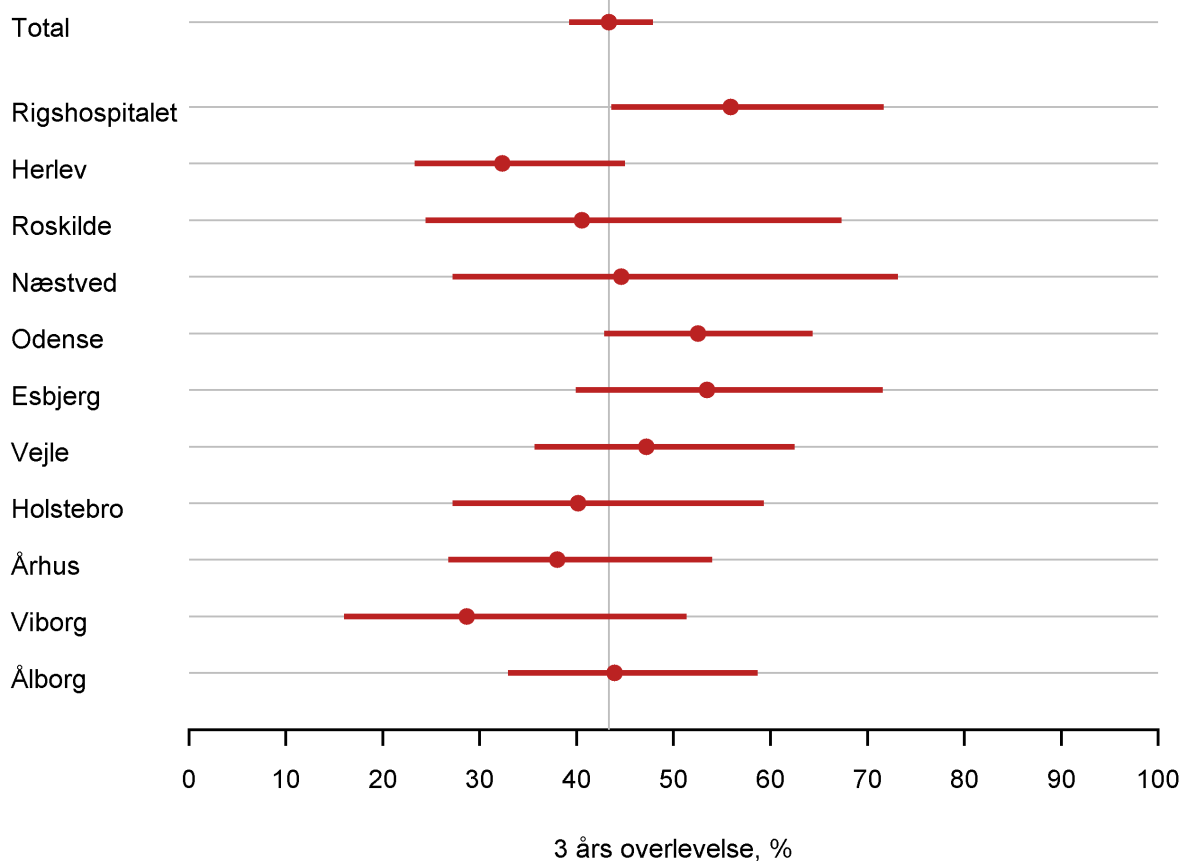
Figur 8.

3-års overlevelse efter diagnosetidspunktet for patienter med myelomatose fordelt på patienter yngre eller lig med 65 år og for patienter ældre end 65 år fordelt på hospitaler. Resultatet er baseret på patienter indrapporteret til databasen i perioden 2005-2008.

<= 65 år



> 65 år



Kommentar: Der er ingen sikker forskel i 3 års overlevelse mellem hospitalerne, hverken for ældre eller yngre patienter. For Region Sjælland figurerer flere patienter, der er henvist til autolog stamcelle transplantation i tallene opgjort fra Rigshospitalet. Den lodrette linje viser landsgennemsnittet

11.5.B. Procesindikatorer

B.1. Tidsrum fra diagnose til behandlingsdato

Indikator PI-1

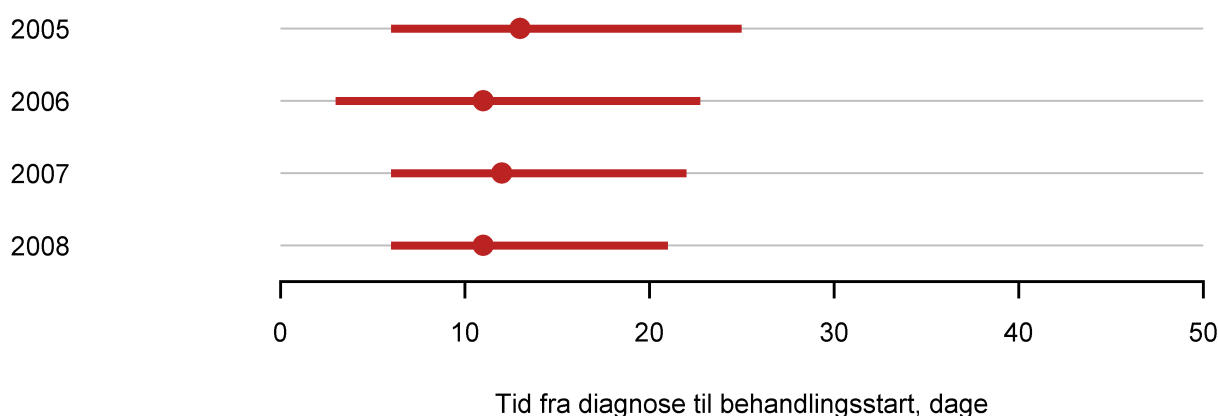
Diagnosedatoen er defineret som datoen for udførelsen af den diagnostiske knoglemarvsundersøgelse. Tid fra diagnose til behandlingsstart kommer fra registrering af primærskemaer. Der er registreret ca. 55 % af primærskemaerne.

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 kan være forskellig praksis fra afdeling til afdeling, idet nogle intern medicinske afdelinger selv tager knoglemarv og først henviser patienter, når svaret foreligger, mens andre henviser til hæmatologisk afdeling, som udfører den diagnostiske marv. Denne praksis kan give forlænget tid til behandlingsstart.

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 2008, og denne tendens ses i alle regioner.

Figur 9.

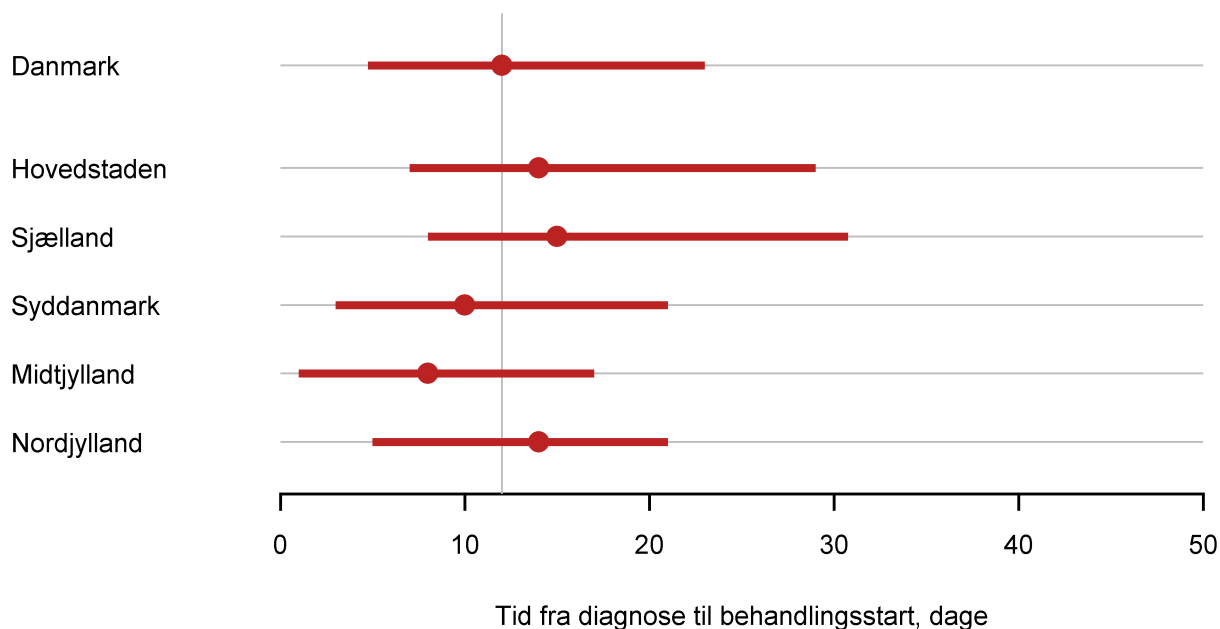
Tidsrum fra diagnosen myelomatose er stillet til dato for start på behandling fordelt på år for patienter indrapporteret i til myelomatose databasen i perioden 2005-2008. Datoen for stillet diagnose er defineret som datoen for udført knoglemarvsundersøgelse. Der vil derfor altid være en tidsforsinkelse på diagnosen svt. svartid på knoglemarvsundersøgelsen.



Kommentar: Der er ingen ændring i tidsrummet fra diagnose til behandlingsstart i årene fra 2005 til 2008, men der er en tendens til, at der går kortere tid fra diagnose til behandlingsstart i perioden fra 2005 til 2008.

Figur 10.

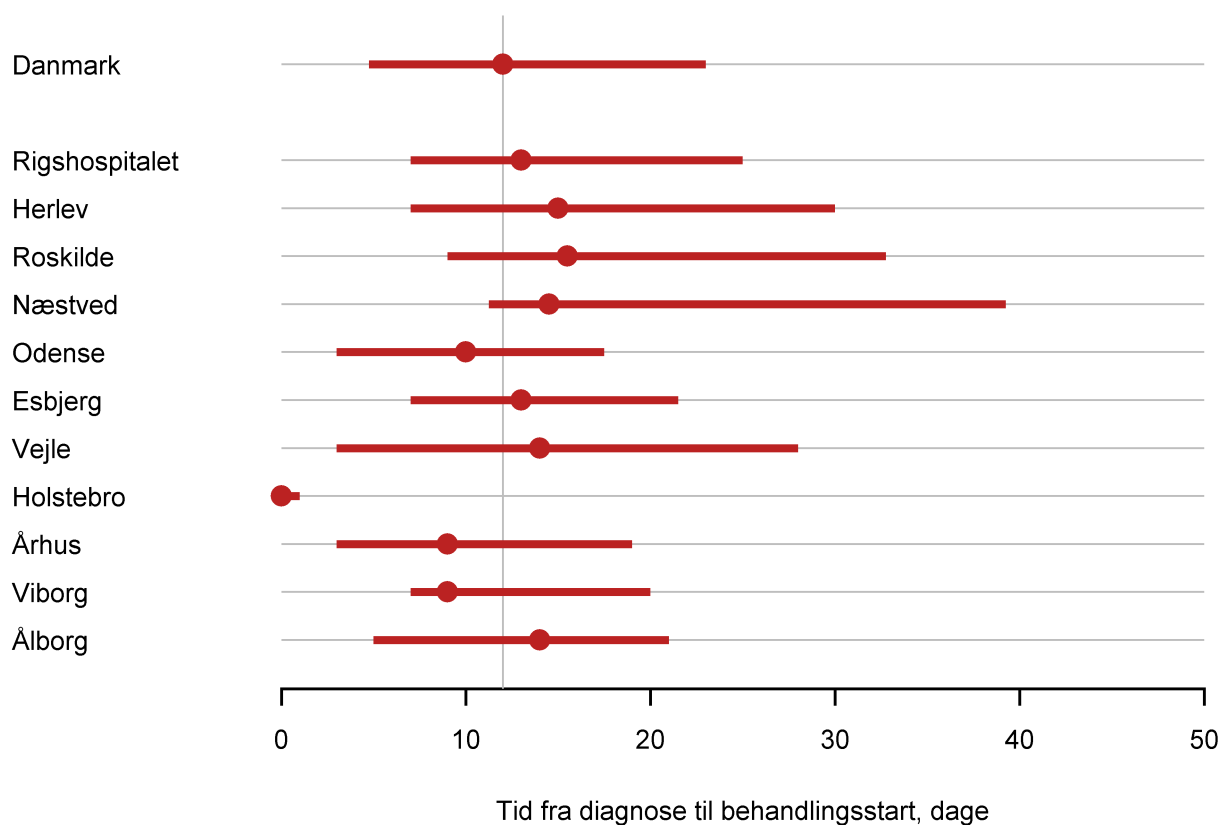
Tidsrum fra diagnosen myelomatose er stillet til dato for start på behandling fordelt på regioner for patienter indrapporteret til databasen i perioden 2005-2008. Patienterne er anført i henhold til den region, hvor de har hjemadresse. Der kan være patienter i en region, som har startet behandlingen i en anden region. Datoen for stillet diagnose er defineret som datoen for udført knoglemarvsundersøgelse. Der vil derfor altid være en tidsforsinkelse på diagnosen svt. svartid på knoglemarvsundersøgelsen.



Kommentar: Der er ingen forskel på tid fra diagnose til behandlingsstart mellem regionerne. Den lodrette linje viser landsgennemsnittet

Figur 11.

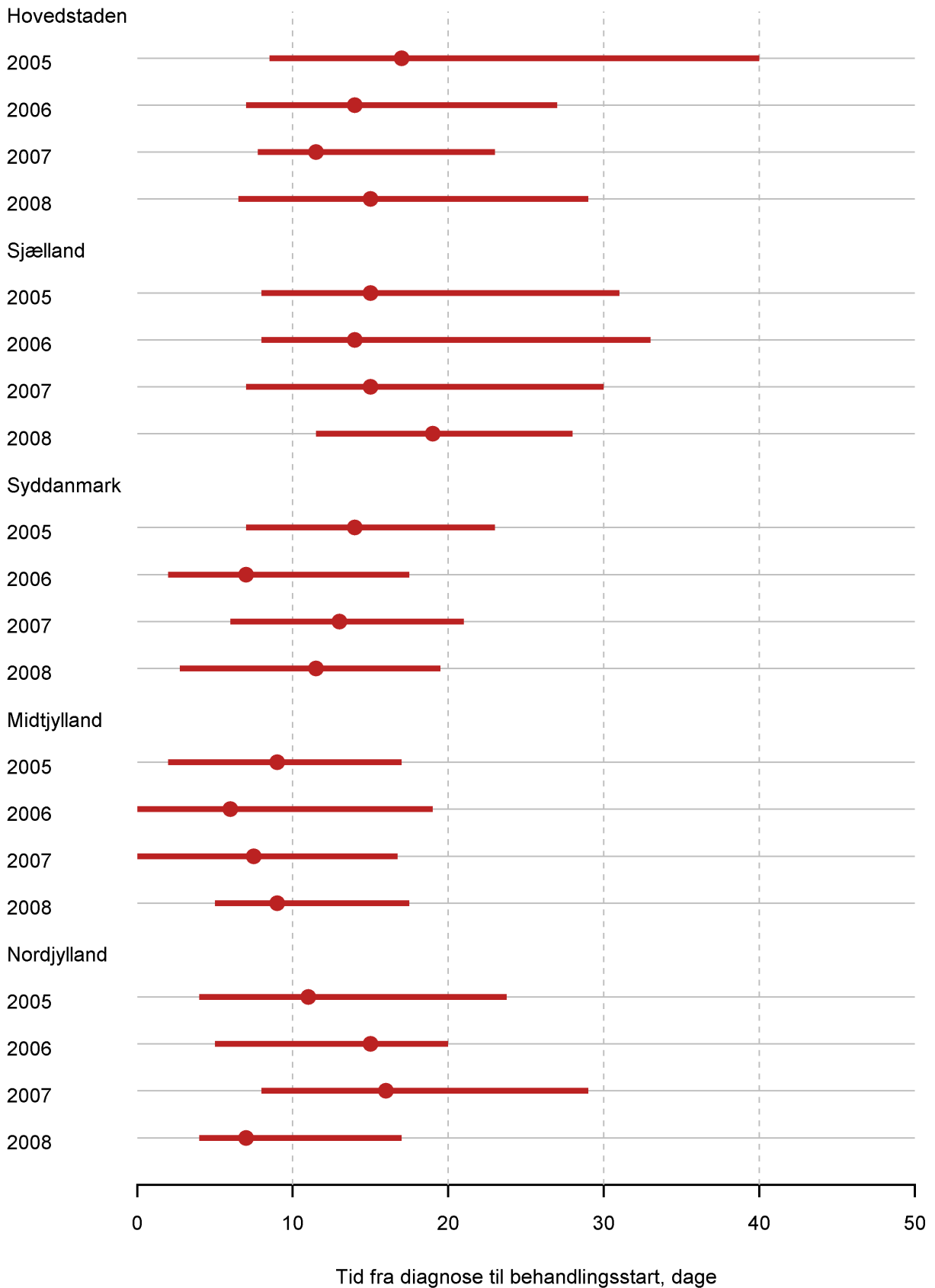
Tidsrum fra diagnosen myelomatose er stillet til dato for start på behandling fordelt på hospital for patienter indrapporteret til databasen i perioden 2005-2008. Datoen for stillet diagnose er defineret som datoen for udført knoglemarvsundersøgelse. Der vil derfor altid være en tidsforsinkelse på diagnosen svt. svartid på knoglemarvsundersøgelsen.



Kommentar: Der er ingen forskel mellem de rapporterende afdelinger i tid fra diagnose til påbegyndelse af behandling. På en enkelt afdeling synes "dag for diagnose" fejlagtig at blive registreret som samme dag som "start af behandling". Den lodrette linje viser landsgennemsnittet

Figur 12.

Tidsrum fra diagnosen myelomatose er stillet til dato for start på behandling fordelt på år for hver region for patienter indrapporteret i til myelomatose databasen i perioden 2005-2008. Patienterne er anført i henhold til den region, hvor de har hjemadresse. Der kan være patienter i en region, som har startet behandlingen i en anden region. Datoen for stillet diagnose er defineret som datoen for udført knoglemarvsundersøgelse. Der vil derfor altid være en tidsforsinkelse på diagnosen svt. svartid på knoglemarvsundersøgelsen.



Kommentar: Der er stor variation i tid fra diagnose til behandlingsstart i alle regioner, hvilket afspejler at der er tale om relativt små populationer.

B.2. Patienter med diagnostisk cytogenetisk/FISH specialundersøgelse

Indikator PI-2

Oplysning om udført cytogenetisk undersøgelse stammer fra registreringsskemaerne. 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. DMSG har udfærdiget anbefaling for cytogenetisk prognostisering ved myelomatose og udfærdiget ”miniMTV”, som er fremsendt til Danske Regioner med henblik på, at undersøgelserne fremtidigt bør indgå i standardudredningen af patienter med nydiagnosticeret myelomatose.

Tabel 17.

Andel af patienter med nydiagnosticeret myelomatose i årene 2005-2008, som er undersøgt med cytogenetik eller FISH, fordelt på år.

Andel patienter med gendiagnostik					
	Ja	% Ja	Nej	% Nej	
2005	100	37.5	167	62.5	
2006	116	38.4	186	61.6	
2007	96	33.2	193	66.8	
2008	90	35.0	167	65.0	
Total	402	36.1	713	63.9	

Kommentar: Der er en relativ konstant fraktion af patienterne der får gennemført cytogenetik eller FISH på diagnosetidspunktet i perioden 2005 til 2008.

Tabel 18.

Andel af patienter med nydiagnosticeret myelomatose i årene 2005-2008, som er undersøgt med cytogenetik eller FISH, fordelt på regioner. Patienterne er anført i henhold til den region, hvor de har hjemadresse. Der kan således være patienter i en region, hvor udredningen er sket i en anden region.

Gendiagnostik fordelt på regioner				
	Ja	% Ja	Nej	% Nej
Hovedstaden	31	12.6	215	87.4
Sjælland	31	20.8	118	79.2
Syddanmark	207	73.4	75	26.6
Midtjylland	100	35.0	186	65.0
Nordjylland	32	24.8	97	75.2
Total	401	36.7	691	63.3

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

Tabel 19.

Andel af patienter undersøgt med cytogenetik eller FISH fordelt på afdelinger

Gendiagnostik fordelt på afdelinger				
	Ja	% Ja	Nej	% Nej
Rigshospitalet	47	27.5	124	72.5
Herlev	5	3.2	149	96.8
Roskilde	2	4.1	47	95.9
Næstved	8	20.0	32	80.0
Odense	123	77.8	35	22.2
Esbjerg	45	72.6	17	27.4
Vejle	65	65.7	34	34.3
Holstebro	4	7.7	48	92.3
Århus	73	45.6	87	54.4
Viborg	0	0.0	54	100.0
Aalborg	30	25.9	86	74.1
Total	402	36.1	713	63.9

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

B.3. Antal patienter inkluderet i klinisk behandlings protokol

Indikator PI-3

Tabel 20

Andel af nydiagnosticerede patienter med myelomatose, som i årene 2005-2008 på diagnosetidspunktet indgik i kliniske behandlingsprotokoller, fordelt på år.

Andel patienter i protokol, årstal						
	Ja	% Ja	Nej	% Nej	Uoplyst	% Uoplyst
2005	45	19.4	162	69.8	25	10.8
2006	39	15.3	195	76.5	21	8.2
2007	36	14.6	161	65.4	49	19.9
2008	23	10.4	125	56.3	74	33.3
Total	143	15.0	643	67.3	169	17.7

Kommentar: Der har været en let aftagende fraktion af patienter, som indgik i kliniske behandlingsprotokoller i 2008, hvilket afspejler at en nordisk protokol for yngre nydiagnosticerede patienter lukkede for inklusion i løbet af 2008.

Tabel 21.

Andel af nydiagnosticerede patienter med myelomatose, som i årene 2005-2008 på diagnosetidspunktet indgik i kliniske behandlingsprotokoller, fordelt på regioner. Patienterne er anført i henhold til den region, hvor de har hjemadresse. Der kan således være patienter i en region, som har modtaget behandlingen i en anden region.

Andel patienter i protokol, region						
	Ja	% Ja	Nej	% Nej	Uoplyst	% Uoplyst
Hovedstaden	27	12.9	157	75.1	25	12.0
Sjælland	26	19.3	93	68.9	16	11.9
Syddanmark	41	17.0	162	67.2	38	15.8
Midtjylland	23	9.5	147	60.7	72	29.8
Nordjylland	18	16.2	75	67.6	18	16.2
Total	135	14.4	634	67.6	169	18.0

Tabel 22.

Andel af nydiagnosticerede patienter med myelomatose, som i årene 2005-2008 på diagnosetidspunktet indgik i kliniske behandlingsprotokoller, fordelt på de enkelte afdelinger.

Andel patienter i protokol, hospital						
	Ja	% Ja	Nej	% Nej	Uoplyst	% Uoplyst
Rigshospitalet	39	24.5	102	64.2	18	11.3
Herlev	16	13.0	94	76.4	13	10.6
Roskilde	1	2.3	39	90.7	3	7.0
Næstved	5	14.7	22	64.7	7	20.6
Odense	23	17.8	88	68.2	18	14.0
Esbjerg	1	1.8	42	76.4	12	21.8
Vejle	22	25.3	51	58.6	14	16.1
Holstebro	0	0.0	39	90.7	4	9.3
Århus	19	13.9	73	53.3	45	32.8
Viborg	0	0.0	21	47.7	23	52.3
Aalborg	17	16.8	72	71.3	12	11.9
Total	143	15.0	643	67.3	169	17.7

Kommentar: Der er relativ stor variation i hvor stor en andel af patienterne, der inkluderes i kliniske behandlingsprotokoller mellem de enkelte afdelinger og dermed de respektive regioner. Forklaringen er dels, at ikke alle afdelinger deltager i de samme protokoller eller i perioder har manglende lægelige investigatore eller klinisk forskningssygeplejersker, dels at en enkelte protokoller først inkluderede patienter efter gennemført højdosis behandling.

B.4. Patienter med en eller flere manglende oplysninger som indgår i prognostisk index (ISS)

Indikator PI-4

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; s-albumin og s-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 den sundhedsfaglige forløbsbeskrivelse for myelomatose ("kræftpakken") 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 23.

Andel af nydiagnosticerede patienter med myelomatose, som i årene 2005-2008 er undersøgt efter International Staging System (ISS) fordelt på år.

Antal patienter med prognostisk index (ISS), årstal								
	Ja	% Ja	95% KI	95% KI	Nej	% Nej	95% KI	95% KI
2005	191	71.5	65.7	76.9	76	28.5	23.1	34.3
2006	237	78.5	73.4	83.0	65	21.5	17.0	26.6
2007	228	78.9	73.7	83.5	61	21.1	16.5	26.3
2008	205	79.8	74.3	84.5	52	20.2	15.5	25.7
Total	861	77.2	74.6	79.7	254	22.8	20.3	25.4

Kommentar: Det er en stigende fraktion af patienter, som har fået bestemt parametre til vurdering af ISS. Der er tale om en signifikant fremgang ($P=0.04$, Mann-Whitney test).

Tabel 24.

Andel af nydiagnosticerede patienter med myelomatose, som i årene 2005-2008 er undersøgt efter International Staging System (ISS) fordelt på regioner. Patienterne er anført i henhold til den region, hvor de har hjemadresse. Der kan være patienter i en region, hvor den initiale udredningen er foretaget i en anden region.

Andel patienter med prognostisk index (ISS), region				
	Ja	% Ja	Nej	% Nej
Hovedstaden	209	85.0	37	15.0
Sjælland	81	54.4	68	45.6
Syddanmark	235	83.3	47	16.7
Midtjylland	214	74.8	72	25.2
Nordjylland	103	79.8	26	20.2
Total	842	77.1	250	22.9

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

Tabel 25.

Andel af nydiagnosticerede patienter med myelomatose, som i årene 2005-2008 er undersøgt efter International Staging System (ISS) fordelt på afdelinger.

Andel patienter med prognostisk index (ISS), afdeling								
	Ja	% Ja	95% KI	95% KI	Nej	% Nej	95% KI	95% KI
Rigshospitalet	146	85.4	79.2	90.3	25	14.6	9.7	20.8
Herlev	130	84.4	77.7	89.8	24	15.6	10.2	22.3
Roskilde	10	20.4	10.2	34.3	39	79.6	65.7	89.8
Næstved	21	52.5	36.1	68.5	19	47.5	31.5	63.9
Odense	132	83.5	76.8	89.0	26	16.5	11.0	23.2
Esbjerg	54	87.1	76.1	94.3	8	12.9	5.7	23.9
Vejle	79	79.8	70.5	87.2	20	20.2	12.8	29.5
Holstebro	21	40.4	27.0	54.9	31	59.6	45.1	73.0
Århus	145	90.6	85.0	94.7	15	9.4	5.3	15.0
Viborg	28	51.9	37.8	65.7	26	48.1	34.3	62.2
Aalborg	95	81.9	73.7	88.4	21	18.1	11.6	26.3
Total	861	77.2	74.6	79.7	254	22.8	20.3	25.4

Kommentar: Der er betydelig variation mellem afdelingerne og forskellen er signifikant ($P < 0.0001$, Fisher Exact test) Dette afspejler formentlig at β -2-mikroglobulinanalysen ikke var tilbudt fra alle laboratorier i hele perioden.

B.5. Højdosiskemoterapi med stamcellestøtte (autolog stamcelletransplantation)

Indikator PI-5

Højdosiskemoterapi med stamcellestøtte (autolog stamcelletransplantation) 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 2005-2008 planlagt transplantation for 339 patienter. Af de 339 er der registreret primærbehandling på ca. 87% af patienter hvoraf 247 er transplanterede og 49 ikke er transplanterede. Årsagen til at ca. 13 % 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 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 26.

Andel af patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som i årene 2005-2008 er planlagt behandlet med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte fordelt på alder.

Planlagte behandlinger med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte af planlagt behandlede, fordelt på alder				
	Ja	% Ja	Nej	% Nej
-49	45	88.2	6	11.8
50-54	46	86.8	7	13.2
55-59	68	78.2	19	21.8
60-64	122	79.7	31	20.3
65-69	56	40.6	82	59.4
70-74	2	1.3	152	98.7
75-79	0	0.0	150	100.0
80-	0	0.0	169	100.0
Total	339	35.5	616	64.5

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

Tabel 27.

Andel af patienter med nydiagnosticeret myelomatose i årene 2005-2008, 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	33	94.3	2	5.7
50-54	33	86.8	5	13.2
55-59	47	77.0	14	23.0
60-64	90	81.8	20	18.2
65-69	42	84.0	8	16.0
70-	2	100.0	0	0.0
Total	247	83.4	49	16.6

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 28.

Andel af patienter med nydiagnosticeret myelomatose i årene 2005-2008, som har gennemført planlagt behandling med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte fordelt på år.

Udførte af planlagte højdosis kemoterapi med stamcellestøtte, fordelt på år				
	Ja	% Ja	Nej	% Nej
2005	69	85.2	12	14.8
2006	79	82.3	17	17.7
2007	52	82.5	11	17.5
2008	47	83.9	9	16.1
Total	247	83.4	49	16.6

Kommentar: Der er ingen forskel i gennemførelsen af højdosisbehandling gennem de 4 år, men data for 2008 er ikke fuldstændige.

Tabel 29.

Andel af patienter med nydiagnosticeret myelomatose i årene 2005-2008, som har gennemført planlagt behandling med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte fordelt på regioner. Patienterne er anført i henhold til den region, hvor de har hjemadresse. Patienter som bor i en region kan have modtaget behandlingen i en anden region. Det gælder f.eks. for region Sjælland, hvor højdosis behandlingen gives i region Hovedstaden.

Udførte af planlagte højdosis kemoterapi med stamcellestøtte, fordelt på regioner				
	Ja	% Ja	Nej	% Nej
Hovedstaden	83	87.4	12	12.6
Sjælland	47	85.5	8	14.5
Syddanmark	48	84.2	9	15.8
Midtjylland	37	72.5	14	27.5
Nordjylland	28	84.8	5	15.2
Total	243	83.5	48	16.5

Kommentar: Gennemførligheden af højdosisbehandling varierer mellem regionerne, men tallene er endnu små på grund af manglende indrapportering

Tabel 30.

Andel af patienter med nydiagnosticeret myelomatose i årene 2005-2008, som har gennemført planlagt behandling med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte fordelt på afdelinger.

Udførte af planlagte højdosis kemoterapi med stamcellestøtte, fordelt på afdelinger				
	Ja	% Ja	Nej	% Nej
Rigshospitalet	89	91.8	8	8.2
Herlev	32	80.0	8	20.0
Odense	35	83.3	7	16.7
Århus	35	79.5	9	20.5
Aalborg	28	84.8	5	15.2
Øvrige	28	70.0	12	30.0
Total	247	83.4	49	16.6

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

B.6. Knoglesygdom og bisfosfonat behandling

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

Tabel 31.

Fordeling af graden af knogleforandringer hos patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som er registreret i databasen for årene 2005-2008 fordelt på årstal.

Andel patienter med knogleforandringer fordelt efter grad								
	Ingen	%	Diffus	%	Enkelte	%	Multiple	%
2005	44	16.9	22	8.5	77	29.6	117	45.0
2006	60	20.2	30	10.1	60	20.2	147	49.5
2007	69	24.1	30	10.5	59	20.6	128	44.8
2008	53	20.9	26	10.2	74	29.1	101	39.8
Total	226	20.6	108	9.8	270	24.6	493	44.9

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

Tabel 32.

Andel af patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som i årene 2005-2008 er planlagt behandlet med bisfosfonat fordelt på graden af knogleforandringer,

Andel patienter planlagt behandlet med bisfosfonater, fordelt efter graden af knoglesygdom				
	Ja	% Ja	Nej	% Nej
Ingen	42	18.6	184	81.4
Diffus	58	53.7	50	46.3
Enkelte	150	55.6	120	44.4
Multiple	397	80.5	96	19.5
Total	647	59.0	450	41.0

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

Tabel 33.

Andel af patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som i årene 2005-2008 er planlagt behandlet med bisfosfonat fordelt på graden af knogleforandringer og regioner. Patienterne er anført i henhold til den region, hvor de har hjemadresse. Der kan således være patienter i en region, som har modtaget behandlingen i en anden region.

Andel patienter planlagt behandlet med bisfosfonater, fordelt på region og graden af knoglesygdom								
	Ingen		Diffus		Enkelte		Multiple	
	Ja	% Ja	Ja	% Ja	Ja	% Ja	Ja	% Ja
Hovedstaden	5	14.3	17	60.7	20	36.4	105	86.1
Sjælland	8	24.2	5	33.3	9	36.0	58	79.5
Syddanmark	17	27.9	21	56.8	55	74.3	85	78.7
Midtjylland	5	7.9	6	42.9	47	55.3	94	79.0
Nordjylland	5	16.1	9	69.2	15	60.0	46	78.0
Total	40	17.9	58	54.2	146	55.3	388	80.7

Kommentar: Andelen af patienter med planlagt bisfosfonatbehandling stiger med graden af knogleinvolvering. Der er ikke sikker forskel mellem regionerne.

Tabel 34.

Andel af patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som i årene 2005-2008 er planlagt behandlet med bisfosfonatbehandling fordelt på graden af knogleforandringer og afdeling.

Andel patienter planlagt behandlet med bisfosfonater, fordelt på afdeling og knoglesygdom								
	Ingen		Diffus		Enkelte		Multiple	
	Ja	% Ja	Ja	% Ja	Ja	% Ja	Ja	% Ja
Rigshospitalet	5	20.0	7	58.3	17	37.0	71	83.5
Herlev	4	18.2	12	60.0	11	42.3	71	87.7
Roskilde	0	0.0	3	30.0	3	42.9	19	79.2
Næstved	4	28.6	0	0.0	2	33.3	11	64.7
Odense	7	20.6	14	50.0	34	81.0	40	75.5
Esbjerg	10	83.3	5	100.0	16	84.2	25	96.2
Vejle	3	12.5	4	40.0	8	38.1	30	69.8
Holstebro	3	27.3	4	57.1	11	73.3	8	47.1
Århus	1	3.7	0	0.0	32	60.4	70	90.9
Viborg	1	4.8	1	33.3	2	11.8	5	41.7
Aalborg	4	13.8	8	80.0	14	77.8	47	81.0
Total	42	18.6	58	53.7	150	55.6	397	80.5

Kommentar: Andelen af patienter med planlagt bisfosfonatbehandling stiger med graden af knogleinvolvering, men der er betydelig variation mellem afdelingerne, nemlig fra 42% til 96% for patienter som principielt ifølge guidelines burde behandles, medmindre der er kontraindikationer fx uræmi. Forskellen kan bero på registreringspraksis med forskellig tolkning af udtrykket "planlagt behandlet". Det vil derfor være mere korrekt at se på forskelle i, hvor stor en andel af patienterne, som reelt har modtaget behandling.

Tabel 35.

Andel af patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som i årene 2005-2008 er startet bisfosfonatbehandling fordelt på graden af knogleforandringer.

Andel patienter behandlede med bisfosfonater, fordelt efter graden af knoglesygdom				
	Ja	% Ja	Nej	% Nej
Ingen	45	29.4	108	70.6
Diffus	46	59.0	32	41.0
Enkelte	115	60.5	75	39.5
Multiple	308	76.2	96	23.8
Total	514	62.3	311	37.7

Kommentar: Fordelingen af gennemførte bisfosfonatbehandlinger svarer til hvad der var planlagt afhængig af graden af knogleinvolvering.

Tabel 36.

Andel af patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som i årene 2005-2008 er startet bisfosfonatbehandling fordelt på graden af knogleforandringer og region. Patienterne er anført i henhold til den region, hvor de har hjemadresse. Der kan således være patienter i en region, som har modtaget behandlingen i en anden region.

Andel patienter behandlede med bisfosfonater, fordelt efter region og graden af knoglesygdom								
	Ingen		Diffus		Enkelte		Multiple	
	Ja	% Ja	Ja	% Ja	Ja	% Ja	Ja	% Ja
Hovedstaden	10	40.0	9	45.0	19	50.0	82	80.4
Sjælland	6	24.0	7	58.3	9	52.9	47	71.2
Syddanmark	14	31.1	17	60.7	33	62.3	71	75.5
Midtjylland	7	21.2	7	63.6	33	58.9	65	79.3
Nordjylland	6	26.1	6	100.0	17	77.3	37	72.5
Total	43	28.5	46	59.7	111	59.7	302	76.5

Tabel 37.

Andel af patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som i årene 2005-2008 er startet bisfosfonatbehandling fordelt på graden af knogleforandringer og afdeling.

Andel patienter behandlede med bisfosfonater, fordelt efter afdeling og graden af knoglesygdom								
	Ingen		Diffus		Enkelte		Multiple	
	Ja	% Ja	Ja	% Ja	Ja	% Ja	Ja	% Ja
Rigshospitalet	7	30.4	7	77.8	18	50.0	62	82.7
Herlev	7	53.8	5	33.3	10	66.7	48	73.8
Roskilde	0	0.0	4	44.4	2	50.0	16	69.6
Næstved	2	20.0	0		2	50.0	9	64.3
Odense	6	24.0	12	57.1	19	57.6	33	71.7
Esbjerg	6	66.7	3	100.0	9	81.8	21	95.5
Vejle	5	29.4	4	50.0	6	40.0	26	72.2
Holstebro	3	37.5	5	71.4	10	76.9	10	62.5
Århus	3	23.1	0		23	69.7	43	87.8

Viborg	1	11.1	0		1	12.5	3	42.9
Aalborg	5	22.7	6	100.0	15	83.3	37	72.5
Total	45	29.4	46	59.0	115	60.5	308	76.2

Kommentar: Andelen af patienter med gennemført bisfosfonatbehandling stiger med graden af knogleinvolvering, men der er betydelig variation mellem afdelingerne for patienter som principielt burde behandles medmindre der er kontraindikationer fx uræmi.

11.6. Registreringsdata (kvalitet, grad)

11.6.A Registrerede/forventede

Tabel 38.

Samkøring af myelomatose databasen med Landspatientregistret (LPR) for diagnosegrupperne CD 90.X for årene 2005-2008.

Andel patienter i database ud af LPR				
	Ja	% Ja	Nej	% Nej
Rigshospitalet	194	93.7	13	6.3
Herlev	164	88.2	22	11.8
Roskilde	54	96.4	2	3.6
Næstved	43	89.6	5	10.4
Odense	170	75.2	56	24.8
Esbjerg	65	83.3	13	16.7
Vejle	104	83.2	21	16.8
Holstebro	59	96.7	2	3.3
Århus	173	97.7	4	2.3
Viborg	57	100.0	0	0.0
Aalborg	127	97.7	3	2.3
Total	1210	89.6	141	10.4

Kommentar: Samkøringen omfatter alle patienter i myelomatose databasen, dvs. CD 90.X diagnoser. Der er fundet ca. 10% patienter i LPR som ikke var registreret i myelomatose databasen. Det kræver dog journal gennemgang på den enkelte afdeling for at afklare, om diagnosen i LPR opfylder kriterierne for de diagnostiske kriterier.

Indleverede skemaer for patienter med diagnosen myelomatose (CD 90.0)

Registrering af primærskemaer mangler i cirka 25 % af tilfældene (14 % af patienter planlagt til behandling), hvilket er en klar fremgang i forhold til forrige årsrapport. Forbedringen skyldes blandt andet, at skemaer fra 2008, som ikke har kunnet udfyldes udgør en mindre del af den samlede population. Samtidig har der været større fokus gennem blandt andet udsendelse af mankolister i årets løb.

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 39.

Andel af patienter, som i årene 2005-2008 er registrerede i myelomatose databasen, hvor der er indleveret primærskema.

Andel patienter med primærskema, fordelt på afdelinger				
	Ja	% Ja	Nej	% Nej
Rigshospitalet	143	83.6	28	16.4
Herlev	113	73.4	41	26.6
Roskilde	41	83.7	8	16.3
Næstved	29	72.5	11	27.5
Odense	125	79.1	33	20.9
Esbjerg	45	72.6	17	27.4
Vejle	77	77.8	22	22.2
Holstebro	45	86.5	7	13.5
Århus	97	60.6	63	39.4
Viborg	24	44.4	30	55.6
Aalborg	97	83.6	19	16.4
Total	836	75.0	279	25.0

***Kommentar:** Indleveringen af primærskemaer er forbedret, men varierer fortsat meget mellem afdelingerne og må stadig anses for at være for lav.*

Tabel 40.

Andel af patienter, som i årene 2005-2008 er registrerede i myelomatose databasen, hvor der er indleveret sekundærskema.

Antal patienter med sekundærskema, fordelt på afdelinger				
	Ja	% Ja	Nej	% Nej
Rigshospitalet	40	23.4	131	76.6
Herlev	29	18.8	125	81.2
Roskilde	9	18.4	40	81.6
Næstved	5	12.5	35	87.5
Odense	33	20.9	125	79.1
Esbjerg	13	21.0	49	79.0
Vejle	37	37.4	62	62.6
Holstebro	10	19.2	42	80.8
Århus	28	17.5	132	82.5
Viborg	4	7.4	50	92.6
Aalborg	15	12.9	101	87.1
Total	223	20.0	892	80.0

***Kommentar:** Selv om man ikke kender det korrekte antal patienter med relaps skønnes der at være en ikke ubetydelig underrapportering.*

Tabel 41.

Andel af patienter, som i årene 2005-2008 er registrerede i myelomatose databasen, hvor der er indleveret follow-up skema.

Andel patienter med follow-up skema, fordelt på afdelinger				
	Ja	% Ja	Nej	% Nej
Rigshospitalet	25	14.6	146	85.4
Herlev	65	42.2	89	57.8
Roskilde	20	40.8	29	59.2
Næstved	23	57.5	17	42.5
Odense	70	44.3	88	55.7
Esbjerg	17	27.4	45	72.6
Vejle	30	30.3	69	69.7
Holstebro	26	50.0	26	50.0
Århus	46	28.7	114	71.2
Viborg	20	37.0	34	63.0
Aalborg	44	37.9	72	62.1
Total	386	34.6	729	65.4

Kommentar: Ud fra en 2 års mortalitet på ca. 40 % ville man have forventet væsentlig flere follow-up skemaer (ca. 500).

11.7. Total overlevelse

Denne årsrapport viser for første gang overlevelsesdata for de sjældnere diagnosegrupper: solitært myelom (ekstraossøst eller ossøst) eller plasmacelle leukæmi. Som det er kendt for litteraturen er prognosen for isolerede plasmacytomer bedre end for myelomatose, men endnu er populationerne for små og observationstiden for kort til at dokumentere langtidsoverlevelse for disse patienter. Også den dårlige prognose for plasmacelle leukæmi er kendt, men databasen vil indenfor en overskuelig fremtid kunne bidrage med data for en (i international sammenhæng) betydelig population af patienter med primær plasmacelle leukæmi og vil kunne danne grundlag for at vurdere effekten af eventuelle ændrede behandlingsprincipper ved udarbejdelse af guidelines for fremtidig behandling af disse patienter i Danmark.

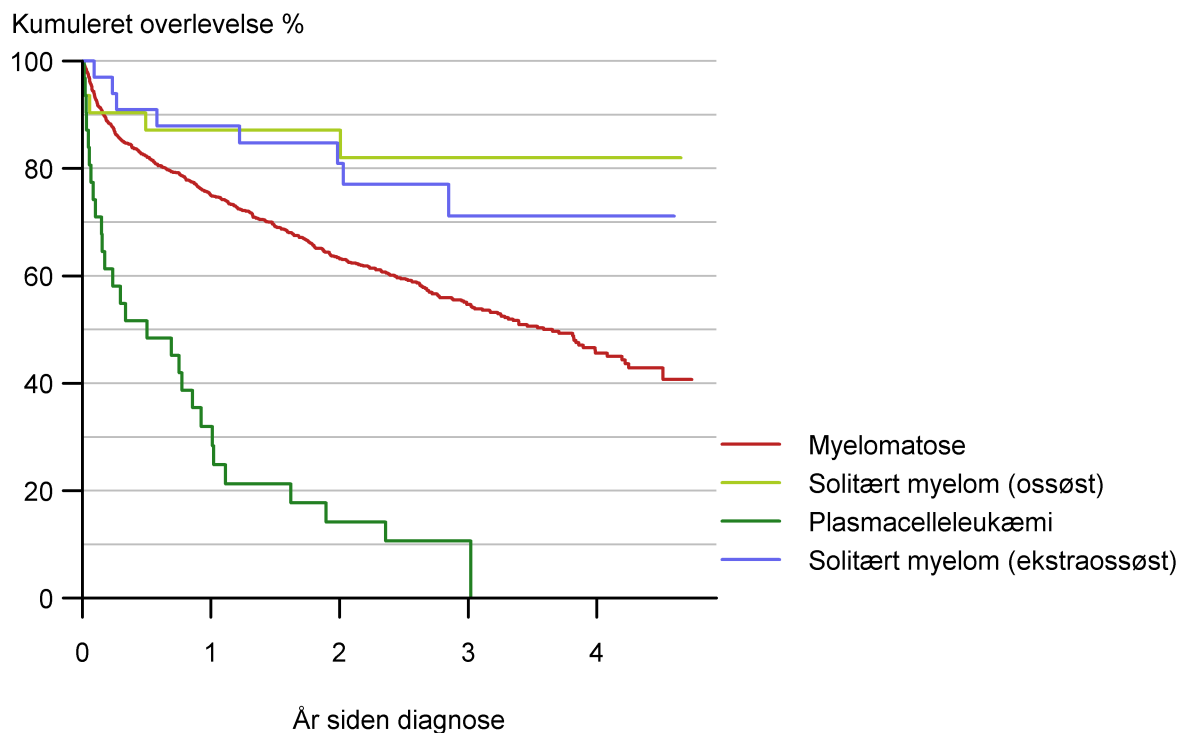
Der ses betydelig forskel i median overlevelsen for gruppen af myelomatose patienter under og over 65 år. For gruppen under 65 år er median overlevelse stadig ikke nået (dvs. markant længere end 4 år). Dette er i overensstemmelse med overlevelsesdata rapporteret i internationale studier. Yngre patienter 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 knapt 2½ 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 kliniske studier.

11.7.A. Total overlevelse efter alder og region

Figur 13.

Samlet overlevelse for alle patienter indrapporteret til myelomatose databasen for perioden 2005-2008 fordelt på alle diagnoser (myelomatose, solitært myelom (ekstraossøst eller ossøst) eller plasmacelle leukæmi)

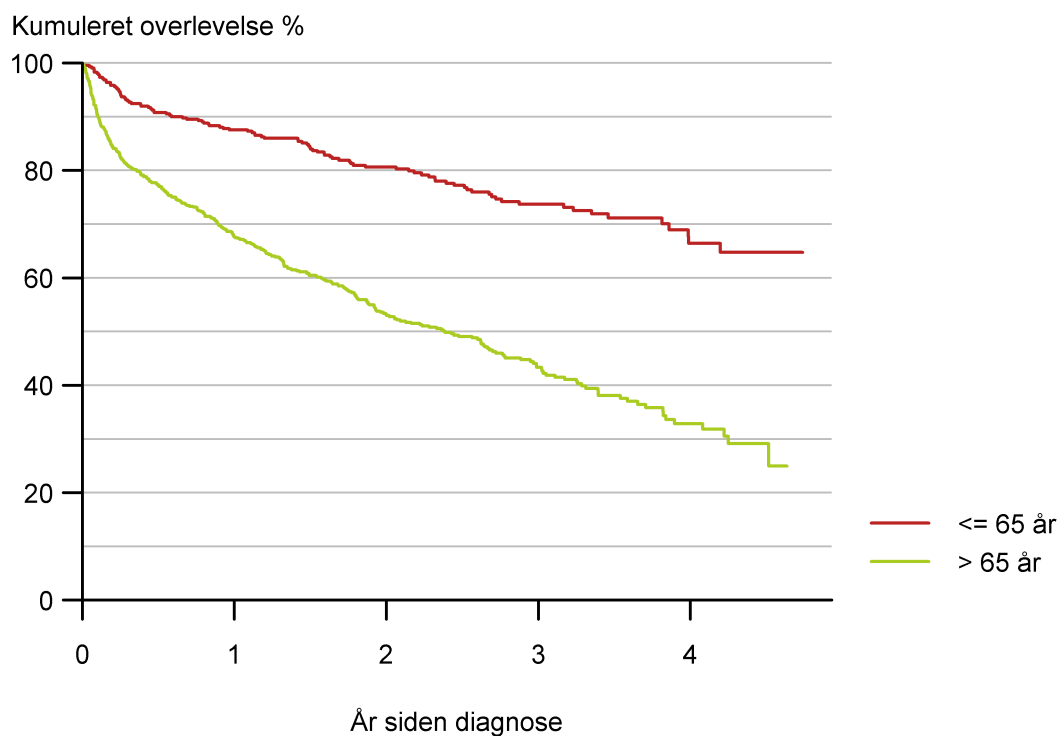


Kommentar: Som forventet er der en kortere overlevelse for patienter med plasmacelle leukæmi og en længere overlevelse for patienter med isolerede plasmacytomer i forhold til patienter med myelomatose.

De efterfølgende data omfatter alene patienter med diagnosen myelomatose, som er indrapporteret til databasen for perioden 2005-2008.

Figur 14.

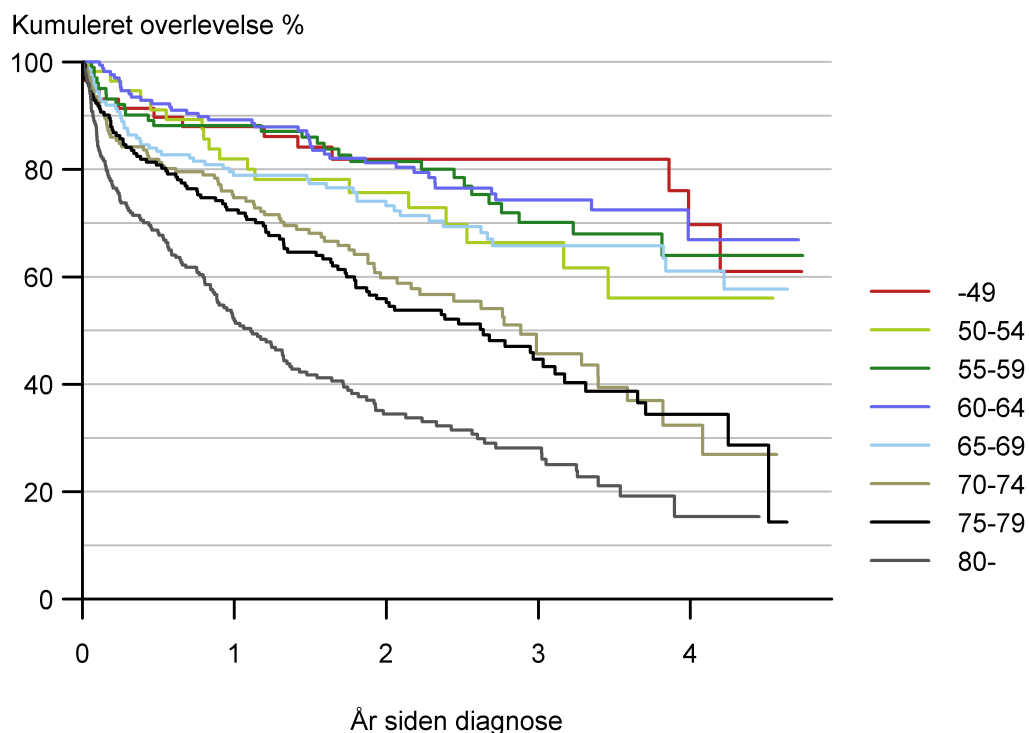
Overlevelse for patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som er indrapporterede til databasen for perioden 2005-2008, opdelt efter alder – henholdsvis under eller lig 65 år eller derover.



Kommentar: Der er en markant forskel i overlevelse mellem de to aldersgrupper. Dette afspejler blandt andet effekten af højdosis behandling med stamcellestøtte, men også at en del ældre patienter ikke behandles på grund af ko-morbiditet.

Figur 15.

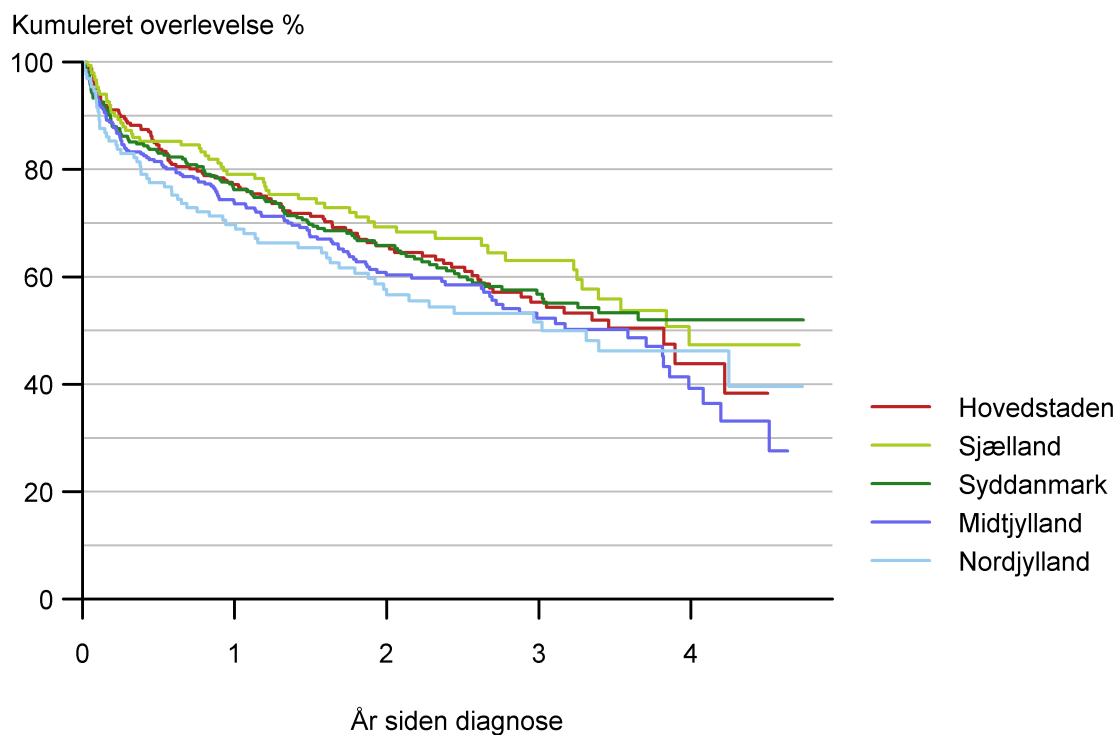
Overlevelse for patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som er indrapporterede til databasen for perioden 2005-2008, fordelt på forskellige aldersgrupper.



Kommentar: Overlevelsen for 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 16.

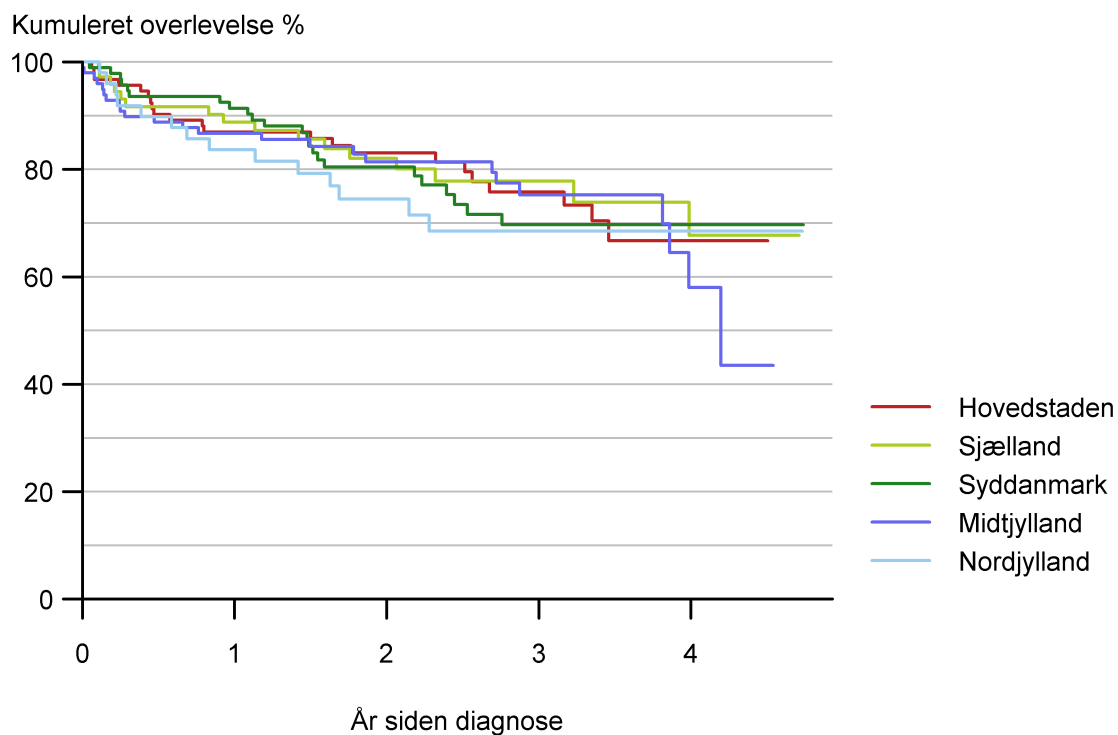
Samlet overlevelse for patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som er indrapporterede til databasen for perioden 2005-2008, fordelt på regioner. Patienterne er anført i henhold til den region, hvor de har hjemadresse. Der kan således være patienter i en region, som har modtaget behandlingen i en anden region.



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

Figur 17.

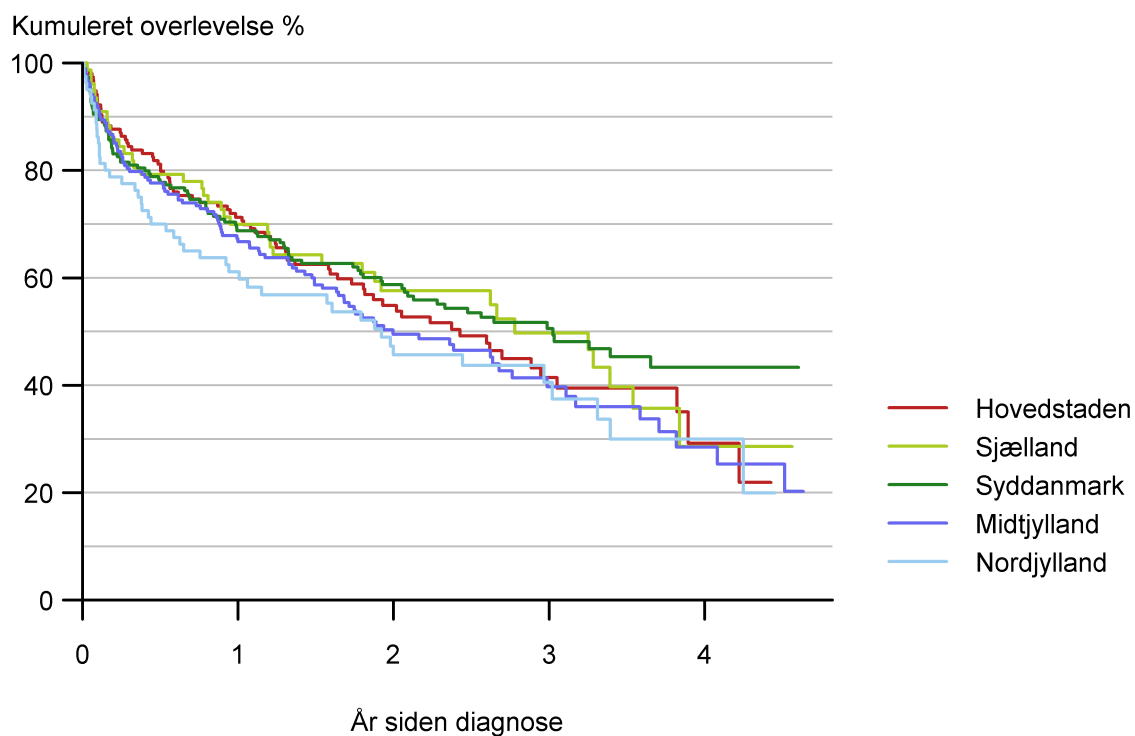
Overlevelse for patienter med nydiagnosticeret myelomatose på 65 år og derunder fordelt på regioner. Baseret på data indrapporteret til databasen for perioden 2005-2008. Patienterne er anført i henhold til den region, hvor de har hjemadresse. Der kan således være patienter i en region, som har modtaget behandlingen i en anden region.



Kommentar: Der er ingen forskel i overlevelsen for myelomatose patienter på 65 år og derunder mellem regionerne ($P=0,6$).

Figur 18.

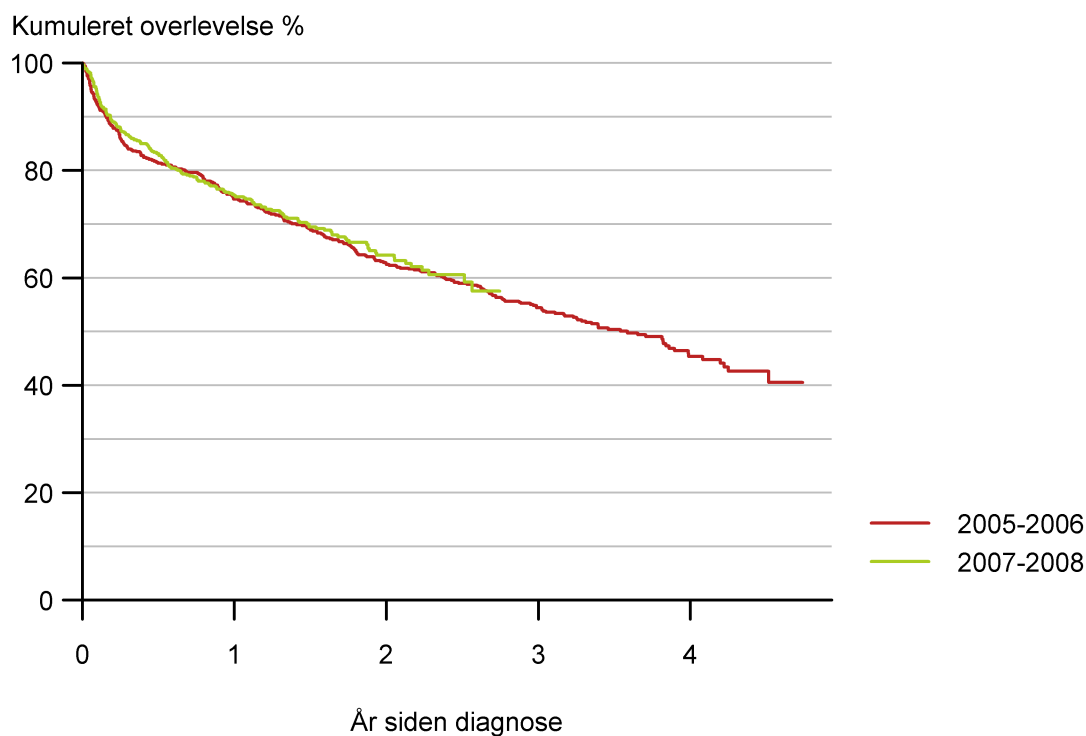
Overlevelse for patienter med nydiagnosticeret myelomatose over 65 år fordelt på regioner. Baseret på data indrapporteret til databasen for perioden 2005-2008. Patienterne er anført i henhold til den region, hvor de har hjemadresse. Der kan således være patienter i en region, som har modtaget behandlingen i en anden region.



Kommentar: Der er ingen forskel i overlevelsen for myelomatose patienter over 65 år mellem regionerne ($P=0.9$).

Figur 19.

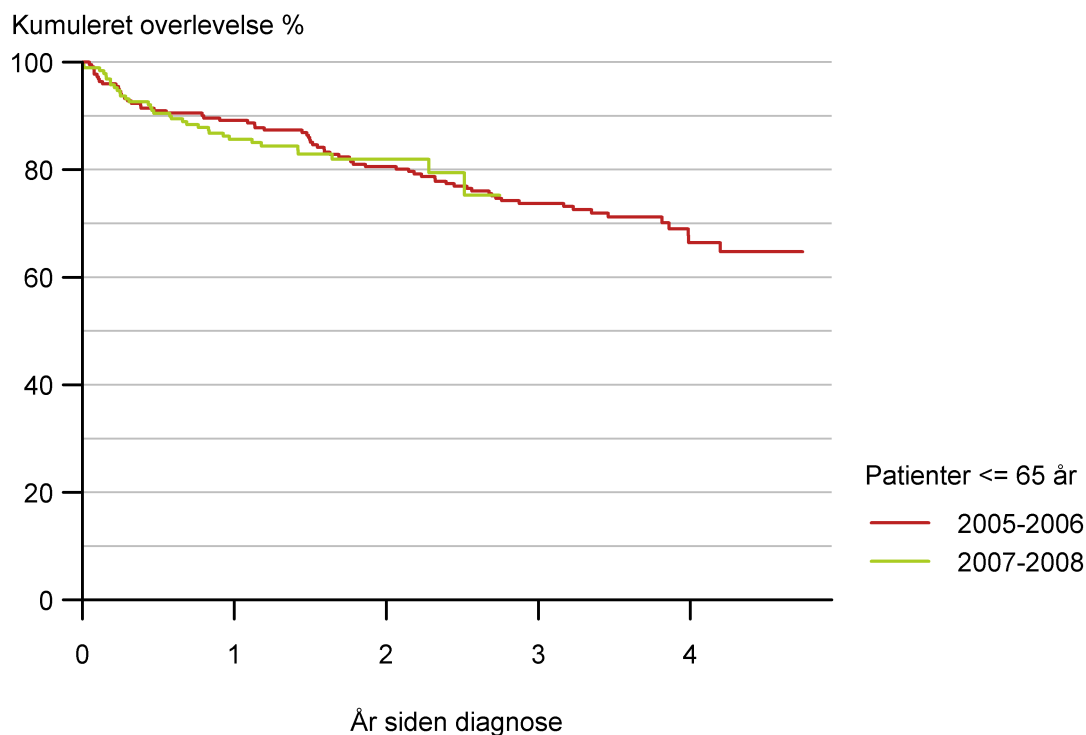
Overlevelse for forskellige diagnoseperioder for patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som er indrapporteret til databasen i perioden 2005-2008.



Kommentar: Der er ingen forskel i overlevelsen for myelomatose patienter i de to perioder 2005-2006 og 2007-2008.

Figur 20.

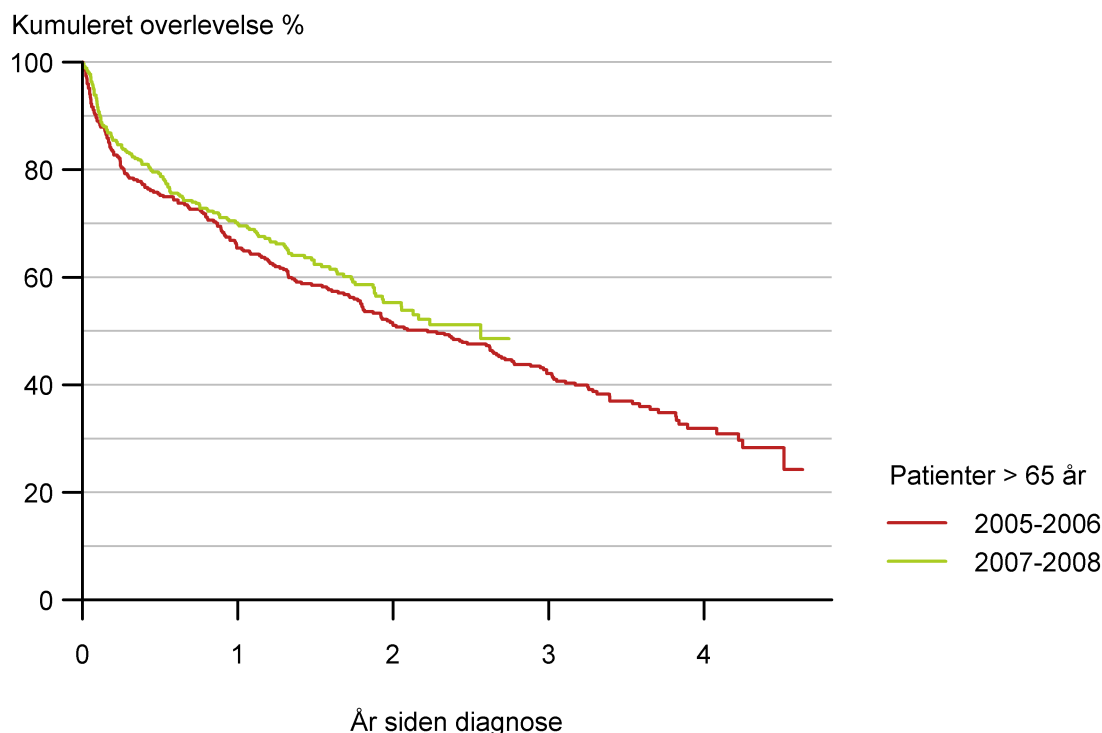
Overlevelse for forskellige diagnoseperioder for patienter med nydiagnosticeret myelomatose på 65 år og derunder indrapporteret til databasen for perioden 2005-2008.



Kommentar: Der er ingen forskel i overlevelsen for myelomatose patienter på 65 år og derunder i de to perioder 2005-2006 og 2007-2008.

Figur 21.

Overlevelse for forskellige diagnoseperioder for patienter med nydiagnosticeret myelomatose over 65 år indrapporteret til databasen for perioden 2005-2008.



Kommentar: Der er ingen forskel i overlevelsen for myelomatose patienter over 65 år i de to perioder 2005-2006 og 2007-2008.

Konklusion

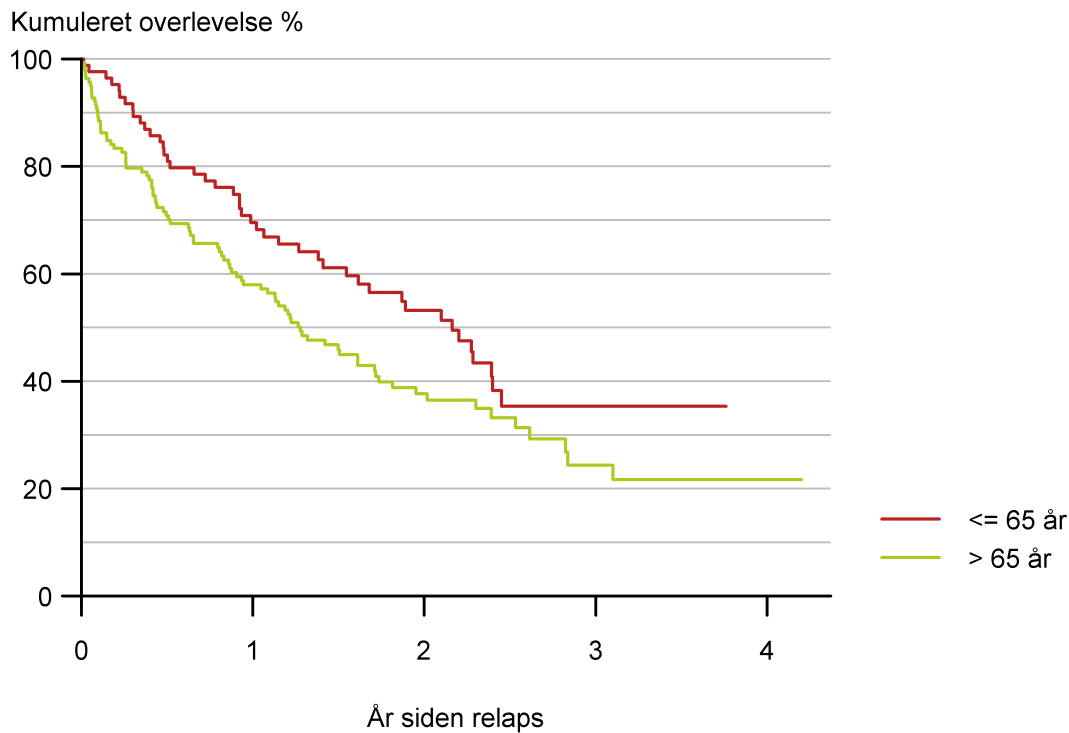
Der er ingen regionale forskelle i overlevelsen for patienter med myelomatose, hvilket afspejler udstrakt grad af konsensus omkring varetagelse af patienter med myelomatose. Det kan tages som udtryk for at fælles guidelines i en vis udstrækning følges.

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 i forhold til internationale data er umiddelbart forklaret ved brugen af populationsbaserede data. Det rejser spørgsmålet om muligheden for forbedring af prognosen for denne gruppe af patienter. De forbedrede responsrater (se tabel 11) har endnu ikke vist signifikant forbedret overlevelse om end der er en tendens for patienter over 65 år.

11.7.B. Overlevelse efter 1. relaps

Figur 22.

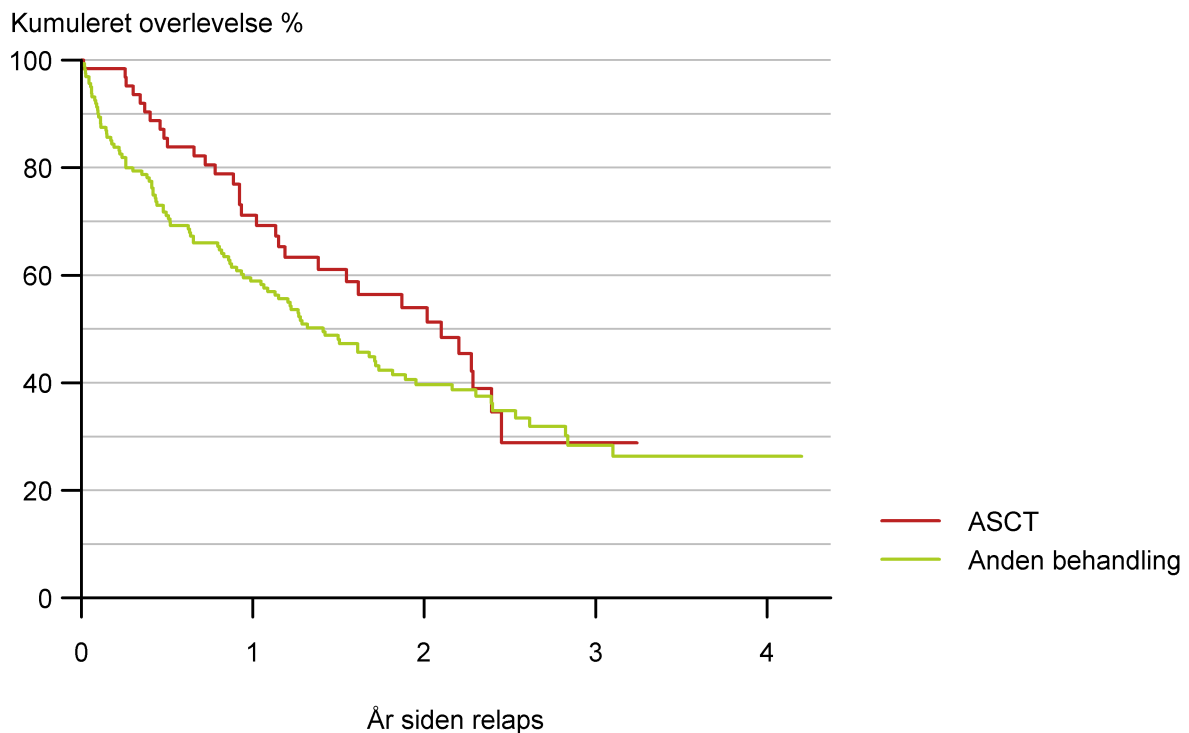
Overlevelse efter første relaps for patienter med myelomatose fordelt på aldersgrupper - henholdsvis under eller lig 65 år eller derover - indrapporteret til myelomatose databasen for perioden 2005-2008.



Kommentar: Der er en tendens til, at overlevelsen efter første relaps er længere for de yngre myelomatose patienter på 65 år eller derunder.

Figur 23.

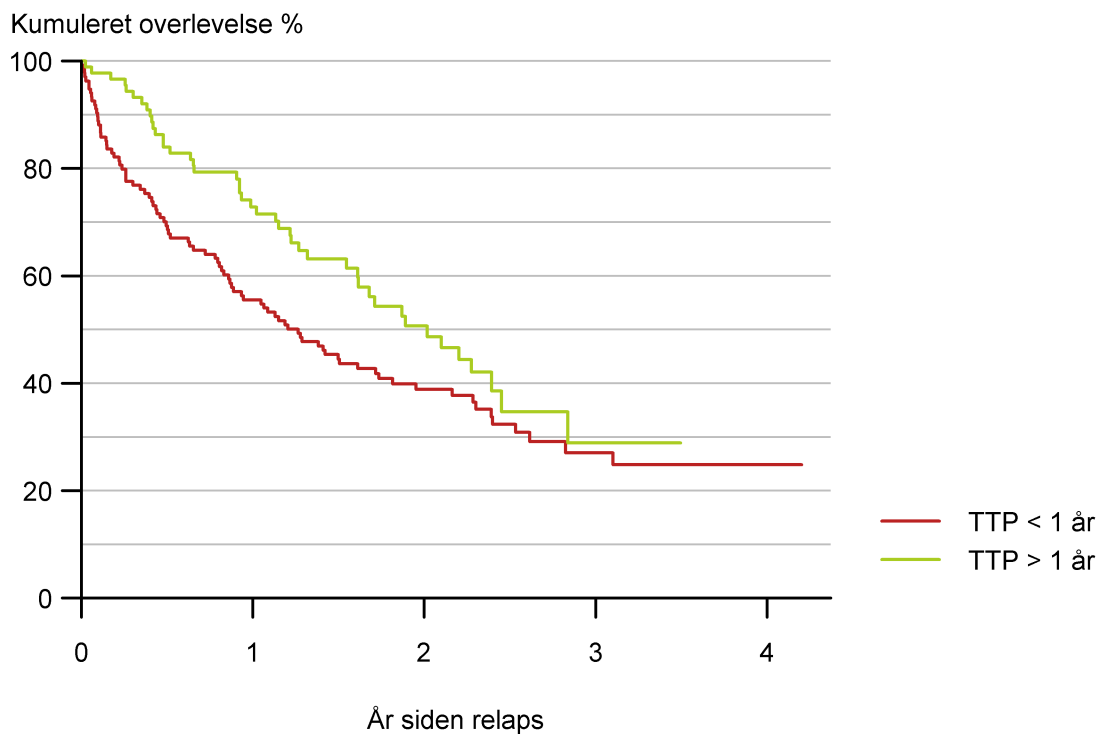
Overlevelse efter første relaps for patienter med myelomatose primært behandlet med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte (ASCT) og andre patienter indrapporteret til myelomatose databasen for perioden 2005-2008.



Kommentar: Der er en tendens til, at overlevelsen efter første relaps er længere for myelomatose patienter primært behandlet med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte (ASCT).

Figur 24.

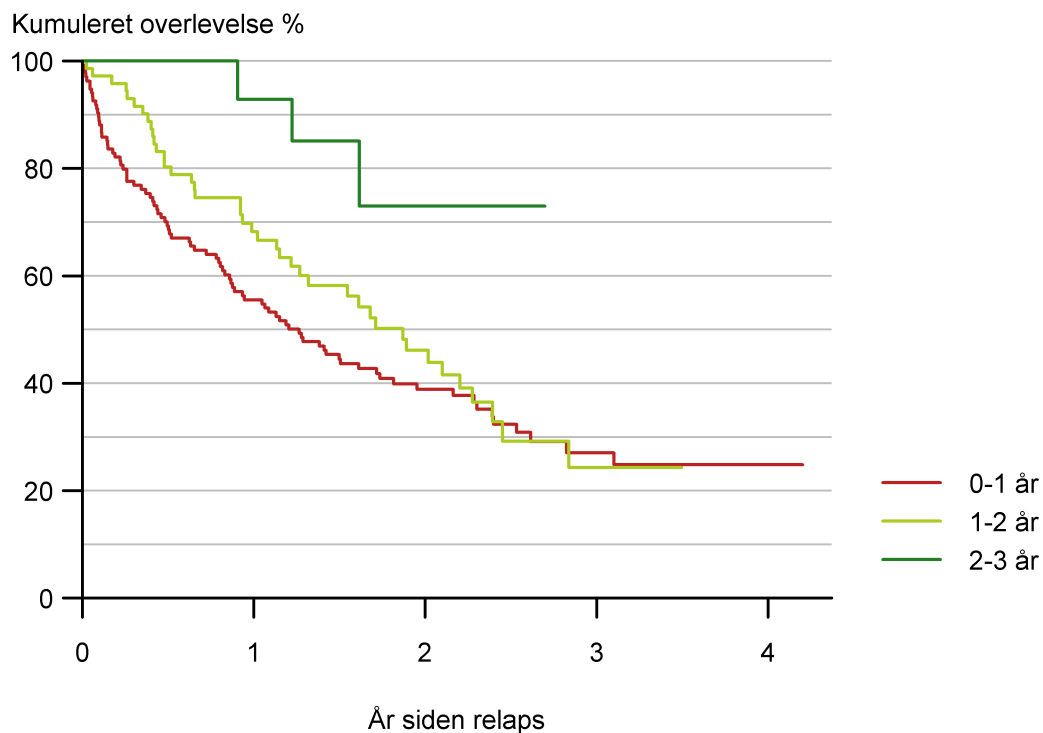
Overlevelse efter første relaps for patienter med myelomatose i forhold til tidligt eller sent relaps (time to progression (TTP) mere eller mindre end 1 år) for de patienter, som er indrapporteret til myelomatose databasen i perioden 2005-2008.



Kommentar: Der er en tendens til, at overlevelsen efter første relaps er længere for myelomatose patienter med et sent relaps (TTP mere end 1 år).

Figur 25.

Overlevelse efter 1. relaps for patienter med myelomatose afhængigt af om der er sygdomsprogression inden for 1. år, 2. år eller senere for de patienter, som er indrapporteret til myelomatose databasen i perioden 2005-2008.



Kommentar: Der er en tendens til at overlevelsen efter første relaps er længere for myelomatose patienter med et sent relaps.

Konklusion

Den kumulerede overlevelse efter 1. relaps er længere for yngre patienter og afspejler måske, at den også er længere for patienter der gennemgår højdosisbehandling med stamcellestøtte, og at overlevelsen er bedre ved sene relaps end ved tidlige relaps.

11.7.C. Betydning af prognostiske parametre

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 stadiet (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 42.

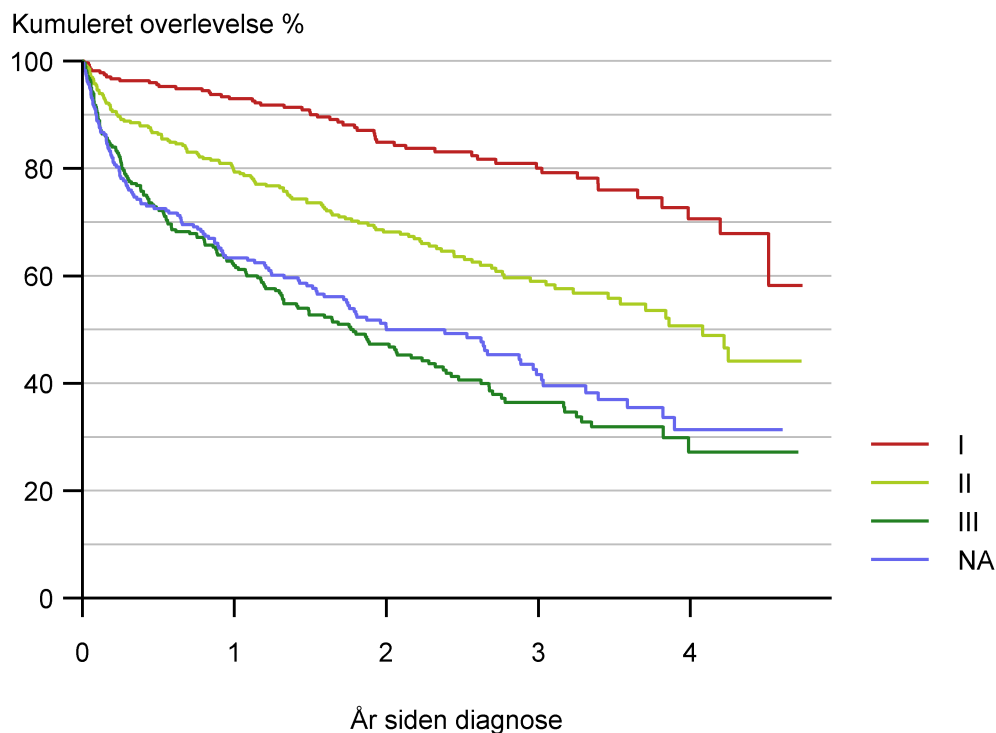
Fordelingen af patienter med nydiagnosticeret myelomatose for årene 2005-2008 på de enkelte ISS grupper med angivelse af andelen af ikke placerbare patienter pga manglende data (NA)

Fordeling af ISS, pr. år								
	I	% I	II	% II	III	% III	NA	% NA
2005	61	22.8	76	28.5	65	24.3	65	24.3
2006	72	23.8	92	30.5	77	25.5	61	20.2
2007	62	21.5	90	31.1	80	27.7	57	19.7
2008	77	30.0	72	28.0	58	22.6	50	19.5
Total	272	24.4	330	29.6	280	25.1	233	20.9

Kommentar: Fordelingen i prognostiske grupper i henhold til ISS er som forventet og ens gennem perioden og antallet af patienter, som mangler data til klassifikation i ISS er aftagende.

Figur 26.

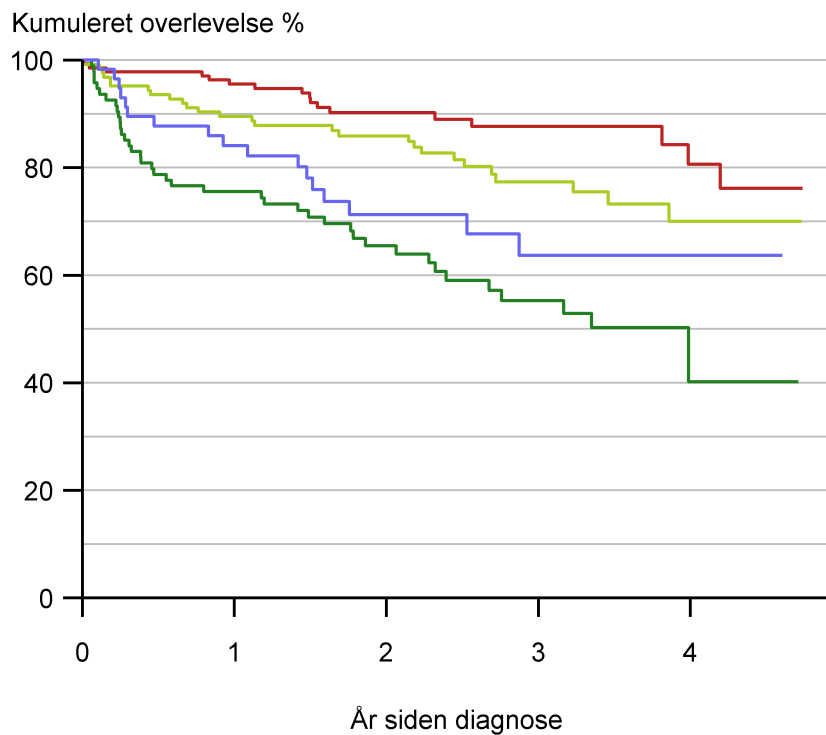
Overlevelse for alle patienter med nydiagnosticeret myelomatose fordelt efter stadium (ISS I, II og III) og patienter som ikke havde data for stadietinddeling (NA) indrapporteret til myelomatose databasen i perioden 2005-2008.



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

Figur 27.

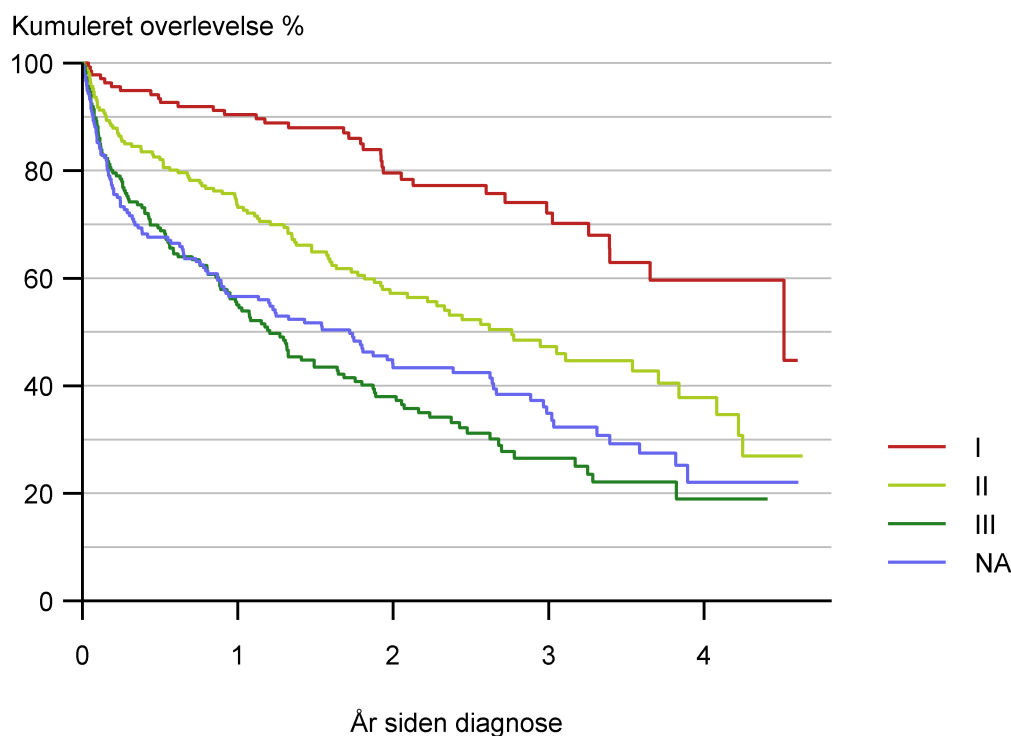
Overlevelse for patienter med nydiagnosticeret myelomatose under eller lig 65 år fordelt efter stadium (ISS I, II og III) og patienter som ikke havde data for stadietildeling (NA) indrapporteret til myelomatose databasen i perioden 2005-2008.



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

Figur 28.

Overlevelsen for patienter med nydiagnosticeret myelomatose over 65 år fordelt efter stadium (ISS I, II og III) og for patienter som ikke havde data for stadiet (NA) indrapporteret til myelomatose databasen i perioden 2005-2008.



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

LDH forhøjelse

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

Tabel 43.

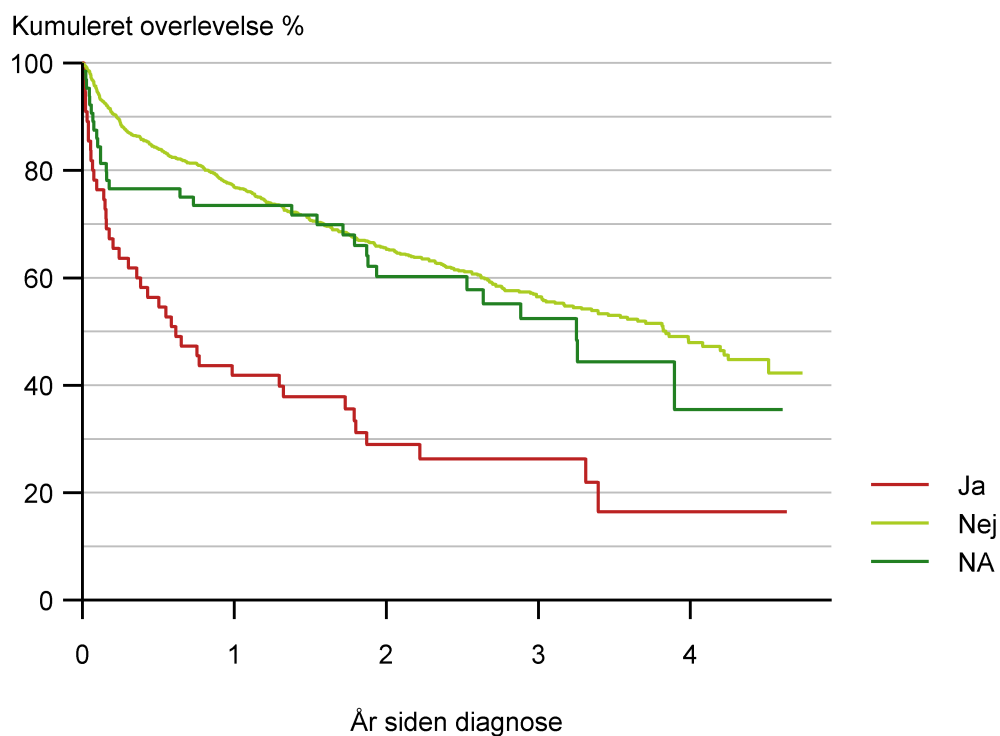
Andelen af patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som ved indrapportering til databasen for 2005-2008 havde forhøjet LDH eller som ikke havde fået målt LDH (NA).

Andel patienter med forhøjet LDH						
	Ja	% Ja	Nej	% Nej	NA	% NA
2005	15	5.6	235	88.0	17	6.4
2006	15	5.0	270	89.4	17	5.6
2007	15	5.2	259	89.6	15	5.2
2008	10	3.9	232	90.3	15	5.8
Total	55	4.9	996	89.3	64	5.7

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

Figur 29.

Overlevelsen for alle patienter med nydiagnosticeret myelomatose fordelt efter normal eller forhøjet LDH og for patienter hvor der ikke er registreret LDH (NA) indrapporteret til myelomatose databasen i perioden 2005-2008.



Kommentar: Forhøjet LDH har markant prognostisk betydning.

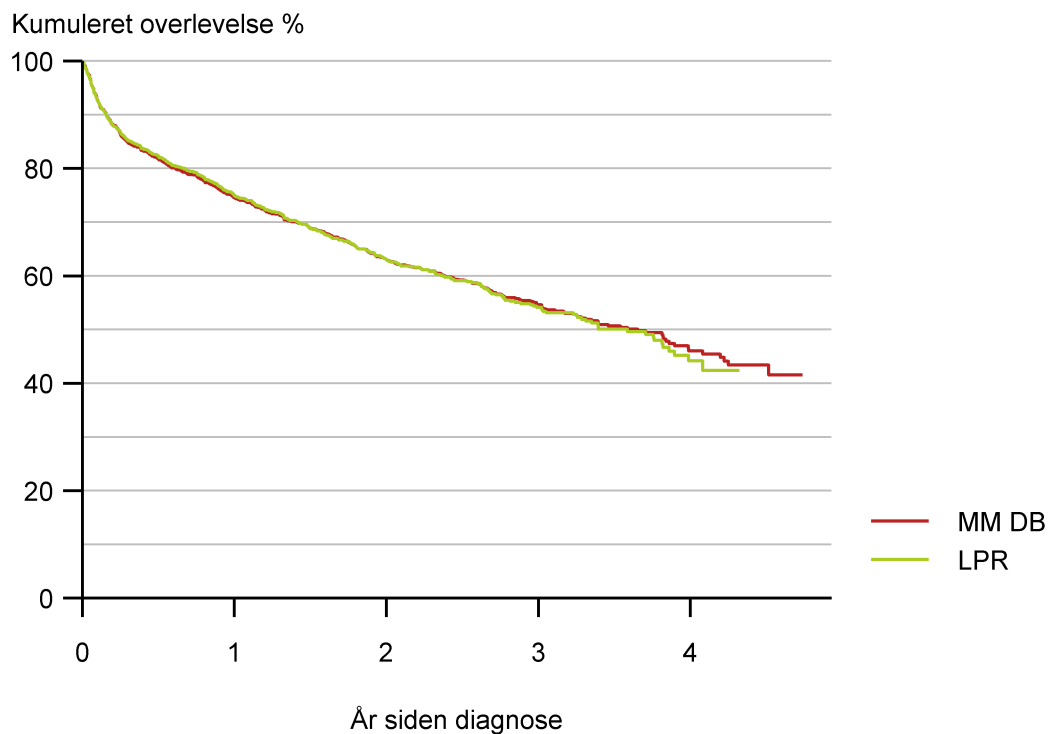
Konklusion

Den prognostiske værdi af det International Staging System (ISS) baseret på s-albumin og s-beta-2-mikroglobulin kan bekræftes i denne årsrapport. Der ses dog en mindre tydelig forskel i overlevelse mellem ISS I og ISS II i den yngre aldersgruppe under eller lig 65 år sammenlignet med patienter over 65 år. Forhøjet laktatdehydrogenase (LDH) er forbundet med en dårlig prognose.

Sammenligning af overlevelse for patienter i hht Landspatient Registret og myelomatose databasen.

Figur 30.

Samlede overlevelse for patienter registreret i Landspatient Registret (LPR) sammenlignet med patienter indrapporteret til myelomatose databasen i perioden 2005-2008.



Kommentar: Uden dokumentation for at de diagnostiske kriterier for alle de patienter som er fundet i LPR er opfyldt synes der ikke at være forskel for overlevelsen mellem patienter i LPR og patienter i myelomatose databasen . Det samme gælder ved analyser indenfor hver region (data ikke præsenteret).

12. Publikationer:

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; 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; and 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; and 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.

Rentlew, 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; UM. Fagerli; B. Stordal; O. Hjertner; M. Borset & A. Sundan. 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.

2008:

Boissy P, Andersen TL, Lund T, Kupisiewicz K, Plesner T, Delaissé JM. Pulse treatment with the proteasome inhibitor bortezomib inhibits osteoclast resorptive activity in clinically relevant conditions. **Leukemia Research** 2008; 32: 1661-68.

Gimsing P, Hansen H, Knudsen LM, Knoblauch P, Christensen IJ, Ooi CE, Jensen PB. A phase I clinical trial of the histone deacetylase inhibitor belinostat (PXD101) in patients with advanced haematological neoplasia. **Eur J Haematol**. 2008; 81: 170-76.

Grønbæk K, Ralfkjær U, Dahl C, Hother C, Burns JS, Kassem M, Worm J, Ralfkjær EM, Knudsen LM, Hokland P, Guldborg P. Frequent hypermethylation of DBC1 in malignant lymphoproliferative neoplasms. **Mod Pathol** 2008; 21: 632-8.

Haaber J, Abildgaard N, Knudsen LM, Dahl IM, Lodahl M, Thomassen M, Kerndrup GB, Rasmussen T. Myeloma cell expression of 10 candidate genes for osteolytic bone disease. Only overexpression of DKK1 correlates with clinical bone involvement at diagnosis. **Br J Haematol**. 2008; 140: 25-35.

Hasselbalch H, Birgens H, Dufva IH, Dalseg AM, de Nully Brown P, Nielsen MK, Vangsted A. Nye medicinske behandlingsprincipper inden for hæmatologien. **Ugeskrift for Læger** 2008; 170, 24:2115-2119.

Hermansen NE, Gimsing P. Patient heterogeneity in phase II studies of refractory disease in Multiple myeloma the 'spell' of the time to first relapse. **Br J Haematol**. 2008 ; 140: 115-16.

Mylin AK, Abildgaard N, Johansen JS, Andersen NF, Heickendorff L, Standal T, Gimsing P, Knudsen LM. High serum YKL-40 concentration is associated with severe bone disease in newly diagnosed multiple myeloma patients. **Eur J Haematol**. 2008; 80: 310-7.

Rawstron AC, Orfao A, Beksac M, Bezdicikova L, Brooimans RA, Bumbea H, Dalva K, Fuhler, Gratama J, Hose D, Kovarova L, Lioznov M, Mateo G, Morilla R, Mylin AK, Omedé P, Pellat-Deceunynck C, Perez Andres M, Petrucci M, Ruggeri M, Rymkiewicz G, Schmitz A, Schreder M, Seynaeve C, Spacek M, de Tute, Van Valckenborgh E, Weston-Bell N, Owen RG, San Miguel JF, Sonneveld P, Johnsen HE; European Myeloma Network. *Report of the European Myeloma Network on multiparametric flow cytometry in multiple myeloma and related disorders*. **Haematologica** 2008; 93: 431-8.

Bilag A:

Internationalt 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. 2005. International staging system for multiple myeloma. *J.Clin.Oncol.* %20;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. 2006. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 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 plasmacelle infiltrationsgraden i knoglemarven, forudsat at baseline plasma celle procenten var ≥ 30 %. Derudover skal eventuelle ekstraossøse plasmacytomer, 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, partiel respons; SD, stabil sygdom; SCR, stringent komplet respons; VGPR, 'very good partiel respons'.

^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) $CD138^{+}$, $CD19^{-}$, $CD56^{++}$, $CD117^{+}$.