

ÅRSRAPPORT 2009

Dansk Myelomatose Studie Gruppe og
Den Landsdækkende Myelomatose Database



Årsrapport 2009

for

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

Forord

Dette er den tredje 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).

Arbejdet i DMSG har siden etableringen haft primær fokus på at sikre kvalitetsudvikling og national konsensus indenfor diagnostik og behandling af myelomatose i Danmark. DMSG deltog i udfærdigelsen af den sundhedsfaglige forløbsbeskrivelse for myelomatose ("Kræftpakken") i 2008 og har udfærdiget flere retningslinjer, herunder den første samlede danske retningslinje for diagnostik og behandling af myelomatose i Danmark i 2009. Denne retningslinje vil blive revideret årligt. I det kommende år vil DMSG deltage i arbejdsgruppen for revision af pakkeforløbet for de hæmatologiske kræftformer.

Et andet vigtigt initiativ var etableringen af den nationale kliniske myelomatose database per 1. januar 2005. Analyser af de rapporterede data vil medvirke til at skabe ensartet kvalitet i diagnostik og behandling på tværs af landet. Qua sin omfattende størrelse, også i international sammenhæng, vil databasen også kunne besvare en række epidemiologiske spørgsmål og vise betydningen af indførelsen af nye behandlinger. Dette års databaserapport viser således at andelen af patienter som opnår særlig godt svind af sygdommen ved den primære behandling øges fra perioden 2005-2007 til perioden 2008-2009, hvilket stemmer overens med indførelse af nye indledende behandlinger

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.

God læselyst!

DMSG bestyrelse og databaseudvalg

Indholdsfortegnelse

1. Indledning	4
2. Organisation	6
3. Formål	7
4. Kliniske retningslinjer	8
5. Kliniske protokoller	9
6. Eksperimentel forskning	10
7. Biobank	12
8. Videnspredning	13
9. Internationalt samarbejde	14
10. Tidlig varslning	15
11. Klinisk database	17
11.1. Baggrund for myelomatose databasen	17
11.2. Dataindsamling og analyse	19
11.3. Konklusioner og anbefalinger	20
11.4. Revisionspåtegning	23
11.5. Indikatorer	25
11.5.A. Resultatindikatorer	26
A.1 Antal registrerede patienter totalt	26
A.2. Planlagt behandlede patienter	30
A.3. Korttidsmortalitet	33
A.4. Behandlingsrespons	39
A.5. 3-års og 5-års overlevelse	42
11.5.B. Procesindikatorer	46
B.1. Tidsrum fra diagnose til behandlingsdato	46
B.2. Patienter med diagnostisk cytogenetisk/FISH specialundersøgelse	50
B.3. Antal patienter inkluderet i klinisk behandlings protokol	51
B.4. Patienter med en eller flere manglende oplysninger som indgår i prognostisk index (ISS)	52
B.5. Højddosis kemoterapi med stamcellestøtte (autolog stamcelle transplantation)	54
B.6. Knoglesygdom og bisfosfonatbehandling	58
11.6. Registreringsdata (kvalitet, grad)	62
11.6.A. Registrerede/forventede	62
11.7. Total overlevelse	67
11.7.A. Total overlevelse efter alder og region	68
11.7.B. Overlevelse efter 1. relaps	77
11.7.C. Betydning af prognostiske parametre	81
ISS (se bilag A)	81
LDH	85
Kreatinin	86
11.8. Sammenligning af overlevelse for patienter i hht. Landspatient Registret og myelomatosedatabasen	89
12. DMSG publikationsliste:	90
Bilag A: Internationalt Staging System (ISS) ved myelomatose	94
Bilag B: The International Myeloma Working Group uniform respons kriterier	95
Bilag C: Forkortelser	96

1. Indledning

Lidt om myelomatose og behandlingen af sygdommen

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 (lette kæder). 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 til stede 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. Den vigtigste risikofaktor er høj alder. Incidensen stiger med alderen, og gennemsnitsalderen er mellem 65 og 70 år, når diagnosen stilles. Sygdommen rammer dog også yngre personer. Cirka 20 % af patienterne er under 60 år gamle når diagnosen stilles.

Prognosen ved myelomatose er markant forbedret, især de sidste 10 år. Specielt har behandling med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte forbedret overlevelsen for de forholdsvis yngre patienter (<65-70 år), som kan tåle denne behandling. Efter indførelsen af nye behandlinger i form af thalidomid, bortezomib (Velcade®) og lenalidomid (Revlimid®) har internationale opgørelser også vist forbedret overlevelse for de ældre patienter. I Danmark blev thalidomid og bortezomib gradvist påbegyndt implementeret som en del af førstelinje behandlingen i løbet af 2008-2009. Dette har givet anledning til en mærkbar bedring af den primære sygdomskontrol efter den indledende

behandling. I dette års databaserapport demonstreres således en forbedring fra perioden 2005/2007 til perioden 2008/2009 i andelen af patienter, som opnår særlig godt svind af sygdommen efter den primære behandling. Denne forbedring ses såvel hos de yngre som ældre patienter. Det forventes at fuld implementering af de nye behandlinger i den daglige klinik vil forbedre udsigten for patienter med myelomatose yderligere.

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.

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 have 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. I årets databaserapport er der særlige analyser af hvorledes behandlingen med bisfosfonater gennemføres i Danmark.

Solitært myelom og plasmacelleleukæmi er diagnoser, som er nært beslægtede med myelomatose. Solitært myelom eller plasmocytom er en lokaliseret form for plasmacellekræft. Den lokaliserede svulst kan være lokaliseret svarende til en knogle (ossøst) eller være lokaliseret uden for knoglerne (ekstra-ossøst). Det solitære myelom kan behandles kirurgisk og/eller med strålebehandling og prognosen er bedre end for myelomatose. En del patienter med solitært myelom vil dog senere udvikle myelomatose. Plasmacelleleukæmi er en særlig alvorlig form for kræftsygdom, hvor de maligne plasmaceller findes i blodet, og altså ikke kun i knoglemarven, som ellers er det karakteristiske ved myelomatose. Plasmacelleleukæmi kan forekomme primært ved diagnostetidspunktet, men kan hos nogle patienter med myelomatose udvikle sig senere i sygdomsforløbet. Solitært myelom og plasmacelleleukæmi registreres begge i den nationale myelomatose database, og årets rapport indeholder særlige informationer omkring disse sjældne sygdomme.

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

DMSG's nuværende bestyrelse består af:

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

Niels Frost Andersen (sekretær), overlæge, Hæmatologisk Afdeling R, Århus Universitetshospital, Århus Sygehus THG, 8000 Århus C, nielande@rm.dk

Henrik Gregersen (kasserer), overlæge, ph.d., Hæmatologisk Afdeling, Aalborg Sygehus, 9000 Aalborg, henrik.gregersen@rn.dk

Dan Kristensen, overlæge, Hæmatologisk Afdeling, Næstved Sygehus, 4700 Næstved, dlk@regionsjaelland.dk

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

Der afholdes årligt 2 plenummøder, hvor hele DMSG 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 forskellige problemstillinger.

Følgende udvalg er 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, overlæge, Århus Sygehus
 - Niels Abildgaard, overlæge, professor, dr. med., Odense
Universitetshospital
- Udvalg for cytogenetik
 - Niels Abildgaard (formand), overlæge, professor, dr. med., Odense
Universitetshospital
 - Eigil Kjeldsen, overlæge, Århus Sygehus
 - Gitte Kerndrup, overlæge, dr. med., Vejle Sygehus
 - Mette Klarskov, overlæge dr. med., Rigshospitalet
 - Niels Frost Andersen, overlæge, 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, overlæge, afdeling for Klinisk Patologi, Odense
Universitetshospital
 - Thomas Lund, læge, ph.d., Vejle Sygehus
 - Annette Vangsted, overlæge, Roskilde Hospital
 - Niels Abildgaard, overlæge, professor, 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 videnspredning 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 færdiggjorde i 2009 nationale evidensbaserede retningslinjer for diagnostik og behandling af myelomatose. Retningslinjerne 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, og DMSG er fra Sundhedsstyrelsen inviteret til deltagelse i revision af pakkeforløbene i 2011.

Udover ovenstående har DMSG i samarbejde med danske kæbekirurger udfærdiget retningslinje for diagnostik, behandling og forebyggelse af bisfosfonat-associeret 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, professor, 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 2005-2009 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 konsoliderende 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 melfalan-refraktær 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)

I 2010-2011 initieres nye internationale studier for primær behandling af såvel yngre som ældre patienter. Protokollen for behandling af ældre patienter er startet i Danmark i 2010 og protokollen for de yngre patienter starter i foråret 2011. Disse studier gennemføres i et nordisk-europæisk samarbejde, hvilket skal sikre, at studierne afvikles hurtigere og dermed hurtigere vil kun give resultater, som kan implementeres i daglig klinik.

Ansvarlige koordinatore for kliniske protokoller er overlæge, dr. med. Peter Gimsing, Hæmatologisk Afdeling, Rigshospitalet, mail: peter.gimsing@rh.regionh.dk og overlæge, professor, 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 ved myelomatose. 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.

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 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 forskningsamarbejder. 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.regionsyddanmark.dk)

Nedenstående liste viser eksempler på den omfattende laboratorie- og prækliniske forskning, som har pågået og pågår i Danmark i årene fra 2005:

- 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)
- Globale og fokuserede gen ekspressionsprofiler (GEP) i myelomceller, relation til cytogenetiske abnormiteter, behandlingsresultater og prognose (principal investigator Hans E. Johnsen, Aalborg Sygehus).
- Studier af de patofysiologiske og –anatomiske abnormiteter ved udviklingen af knoglesygdommen ved myelomatose (principale investigatører Thomas L. Andersen og Jean Marie Delaissé, Vejle Sygehus).

Ph.D.-studier:

- Biologiske mekanismer bag knoglesygdommen ved myelomatose (Jacob Haaber, Odense Universitetshospital; afsluttet og forsvaret 2008)
- Simvastatin og mevalonat pathway ved myelomatose; og det vaskulære remodellerende compartment (Theiss Esben Søndergaard, Vejle Sygehus, afsluttet og forsvaret 2008)
- Virkningen af Resveratol og dets analogers virkning på myelomatose og myelomatose relateret knogleomsætning (Katarzyna Kupisiwicz, Vejle Sygehus, afsluttet og forsvaret 2010)
- Evaluering af metaboliske knoglemarkører ved myelomatose, herunder studier af bortezomibs påvirkning af osteoblaster og osteoklaster (Thomas Lund, Vejle Sygehus, afsluttet og forsvaret 2010)

- Evolutoriske ændringer i cytogenetiske forandringer og gen-ekspressionsprofiler ved myelomatose (Emil Hermansen, Rigshospitalet)
- 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)
- Mekanismen bag dannelsen af myelomcelle – osteoclast fusionsceller (Anne-Sofie Hobolt-Pedersen, Vejle Sygehus)
- Betydningen af osteoblast inhibitorer ved knoglesygdommen ved myelomatose (Ditte-Marie Horslev Merrild, Vejle Sygehus)
- Patofysiologiske og patogenetiske aspekter bag den forstyrrede osteoblast og osteoclast regulation ved knoglesygdommen ved myelomatose (Ida Bruun Kristensen, Odense Universitetshospital)
- Angiogenese og angiogene faktorerens betydning for sygdomsprogression og prognose ved myelomatose (Niels Frost Andersen, Aarhus Sygehus)
- Stamcelle afledte transkriptions faktorer i normal og malign lymfopoiesis” (Malene Krag Kjeldsen, Aalborg Sygehus)
- Dysregulerede og alternativt splejsede gener i MM patienter (Kim Bergkvist, Aalborg Sygehus)
- Statistical Models Studying Potential Biomarkers for Prediction of Chemotherapy Outcome, (Steffen Falgreen, Aalborg Sygehus)
- Statistical methods for repeated measures of exon array data and the systems biology of B-cell differentiation, (Maria Rodrigo Domingo, Aalborg Sygehus)
- IGF-systemet, prognose og terapeutiske potentialer ved myelomatose (Liesbeth Bieghs, Aalborg Sygehus)
- Polymorfier i immunregulerende signalmolekyler – relation til overlevelse og sygdomsaktivitet ved B-celle sygdomme (Kaspar Rene Nielsen Aalborg Sygehus)

I årene fra 2005-2009 har forskningsaktiviteterne hos medlemmer i DMSG affødt en række peer-reviewed publikationer. Publikationslisten fra DMSG er anført bagerst i årsrapporten i kapitel 12.

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 Dansk Myelomatose Studie Gruppe

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 enigt DMSG plenum i 2008, og vedtægterne for DMSG Biobank blev efterfølgende endelig godkendt ved DHS's generalforsamling i marts 2009. I 2010 er der initieret en proces mod deltagelse i den nationale danske cancer biobank (DCB). Dette vil fremme muligheden for at opnå fremadrettet finansiering af biobank-aktiviteterne.

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, overlæge, Århus Sygehus

Niels Abildgaard, overlæge, professor, 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, overlæge, Afdeling for Klinisk Patologi, Odense Universitetshospital

Emil Hermansen, læge, ph.d.-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 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, professor, dr.med. Torben Plesner, Hæmatologisk Afsnit, Sygehus Lillebælt, 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 blev i 2009 inkluderet i 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 funderede studier. En ny international protokol for behandling af yngre patienter med myelomatose udspringer af samarbejdet indenfor EMN. Denne protokol initieres nationalt i Danmark i foråret 2011.

Professor Hans E. Johnsen har været en af nøglepersonerne i at starte det europæiske samarbejde i EMN og er sekretær i organisationen.

International Myeloma Working Group (IMWG) er som navnet antyder en internationalt etableret interessegruppe af forskere indenfor myelomatose. Denne gruppe har haft stor betydning for såvel afvikling af forskermøder og kongresser, samt for etablering af nye diagnostiske metoder og behandlinger gennem udfærdigelsen af en række guidelines. Fra Danmark deltager professor, dr. med. Hans E. Johnsen og overlæge, professor, dr. med. Niels Abildgaard i IMWG.

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

10. Tidlig varslings

En af DMSG's opgaver er at overvåge forskningsfeltet ved myelomatose og rette opmærksomheden mod nye vigtige diagnostiske metoder og behandlinger, som er under forventet afgørende afprøvning.

Som led i dette arbejde udfærdiger DMSG årligt, i samarbejde med de øvrige sygdomsspecifikke hæmatologiske grupper i regi af Dansk Hæmatologisk Selskab, 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 årene 2009-2010 har DMSG udfærdiget mini-MTV'er for og til national implementering 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 varslings af øget økonomisk omkostning)
- **Implementering af mere sensitive diagnostiske metoder (PCR og flowcytometri)** til responsvurdering, prognostisering og monitorering af patienter med myelomatose.

For 2011-2012 har DMSG varslet forventet kommende implementering af følgende nye medicinske behandlinger:

- **Carfilzomib**, en ny proteasomhæmmer med anden virknings- og bivirkningsprofil end bortezomib
- **Pomalidomid**, et nyt immunmodulerende stof, som er i samme stofgruppe som thalidomid og lenalidomid, men som har anden virknings- og bivirkningsprofil
- **Elotuzumab**, et nyt monoklonalt antistof rettet mod myelomceller; denne form for immunterapi vil måske for alvor medføre udvidelse af behandlingsmulighederne ved

sygdommen på samme måde, som det er set ved behandling med rituximab ved de maligne lymfomer

- **Panobinostat**, en deacetylasehæmmer, som herunder hæmmer histon deacetylase aktiviteten; således en ny form for såkaldt ”epigenetisk” behandling, som ventes at udvide mulighederne for at behandle myelomatose

Ansvarlige koordinatører for tidlig varsling ved myelomatose er overlæge, ph.d. Henrik Gregersen, Hæmatologisk Afdeling, Aalborg Sygehus (henrik.gregersen@rn.dk) og overlæge Niels Frost Andersen, Hæmatologisk Afdeling, Århus Sygehus (nielande@rm.dk).

11. Klinisk database

11.1. Baggrund for myelomatose databasen

I Danmark er organisationen af behandlingen af myelomatose¹ blevet mere ensartet i de forskellige landsdele og foregår på større sygehuse med hæmatologisk funktion i tæt samarbejde de 5 hæmatologiske centerafdelinger (Aalborg, Odense, Herlev, Rigshospitalet, Århus). Enkelte patientforløb specielt yngre patienter henvises enten direkte til centerafdelinger til såvel initial behandling som efterfølgende højdosisbehandling, mens flertallet starter behandlingen lokalt og yngre henvises samtidig til højdosisbehandling på centerafdeling.

Dette er den tredje årsrapport fra den landsdækkende myelomatose database under Dansk Hæmatologisk Selskab (DHS). 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 KCØ. Ansvarlige koordinator og formand for myelomatose databasen er overlæge, dr. med. Peter Gimsing, Rigshospitalet, København (peter.gimsing@rh.regionh.dk). Databasen er udarbejdet på grundlag af en statistisk analyse af uddrag af data i oktober 2010. 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. Foreløbige data fra myelomatose databasen blev præsenteret og diskuteret sammen med de øvrige hæmatologiske databaser ved møde i Nyborg d. 10.11.2010 arrangeret af DHS.

Myelomatose databasen startede for indtastning maj 2005 med den hensigt at registrere alle patienter, som fik stillet diagnosen myelomatose, solitært myelom (ekstraøssøst 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, men 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. 1.10.2010. Dermed vil der mangle en del patienter for 2009, dels fordi de udsendte mankolister endnu ikke er blevet helt opfulgt, dels fordi man først vil kunne vurdere effekten af behandlingerne efter en opfølgningsperiode på 6-12 mdr. og dermed er flere patienter ikke nået til tidspunktet for maksimal respons, hvilket er forudsætningen for indlevering af primærskema.

11.2. Dataindsamling og 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 den mediane andel døde/levende og streger angiver 95% konfidensinterval (95% KI) 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. I udvalgte tabeller er også angivet 95% KI.

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 2009 af forskellige årsager er relativt for lave i forhold til forventede anses tallene for 2006-2008 for repræsentative (sv.t. ca. 95 %). Det øgede antal registrerede patienter i 2008 i forhold til sidste rapport bekræfter en vis forsinkelse i registreringen. Der er desuden sket en yderligere forbedring af registreringen af patienter idet antallet af patienter registreret i 2009 er markant højere end for 2008 i sidste årsrapport. Samkøringen med Cancerregistret og Landspatientregistret viser fortsat, at overlevelsedata for patienter i Landspatientregistret adskiller sig ikke signifikant fra patienter registreret i myelomdatabasen. Der er enkelte afdelinger der mangler registreringer for 2009 bedømt ud fra tidligere indberetninger og sammenligningen med Landspatientregistret. De pågældende afdelinger er gjort opmærksom på dette. 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 5 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 overlevelsedata. 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.

Myelomatosedatabasen dokumenterer, at overlevelsen generelt er relativt kort for patienter over 65 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. Arbejdet med at fokusere på årsagerne til den dårligere overlevelse i de ældste aldersgrupper er ikke afsluttet. Det planlægges at udarbejde 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 i lighed med sidste årsrapport 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. Således er der i denne rapport præsenteret data for den prognostiske betydning af nyrefunktionen på diagnosetidspunktet og dokumenterer dennes

markante betydning for alle aldersgrupper, ligesom indenfor den prognostiske dårligste gruppe patienter i henhold til International stadieinddeling (ISS). Vi vil i de kommende år drøfte om der skal tages initiativ til at ændre behandlingsstrategien for patienter med påvirket nyrefunktion.

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.

I denne rapport vises det, at 10-20% af patienter med nydiagnosticeret myelomatose inkluderes i kliniske protokoller. Fraktionen har været faldende på grund af lukning af to store nordiske protokoller. Der initieres i 2010-2011 to nye kliniske protokoller, som retter sig mod nydiagnosticerede patienter hhv. yngre og ældre patienter.

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 næste år vil i højere grad kunne afgøre om de nye behandlingstiltag vil vise forbedret overlevelse efter 1, 3 og 5 år og efter første tilbagefald.

Anbefalinger og opfølgning

- Database kvalitet
 - Der skal arbejdes på at fortsætte den positive udvikling i mere tidstro registrering af patienterne, og indsendelse af primærskemaer (ansvarlige: arbejdsgruppen og afdelingsledelserne).
 - Arbejdsgruppen skal overveje initiativer for at sikre at sekundærskemaerne indsendes i tilstrækkeligt omfang til at kunne foretage en vurdering af tid til progression og efterfølgende overlevelse (ansvarlige: arbejdsgruppen og afdelingsledelserne).
 - Enkelte afdelinger har fortsat haft meget svingende registrering og afdelingsledelserne og deres foresatte bør sikre ressourcer til at man kan leve op til Danske Regioners krav til de kliniske databaser (ansvarlige: afdelingsledelserne).
 - Arbejdsgruppen skal deltage i diskussionen om hvorledes hæmatologi databasen vil evaluere datakvaliteten (ansvarlige: Hæmatologisk databaseudvalg).

- Initiativer til forbedring af overlevelse
 - Efter ændring af klassifikationen af dødsårsager i efteråret 2008 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).
 - Der skal arbejdes for udarbejdelse af 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).

- **Støttende behandling**
 - Arbejdsgruppen skal undersøge forskelle i nyrefunktion for patienter som planlægges behandlet med bisfosfonater og som gennemfører behandlingen sammenlignet med de øvrige patienter. Hvis dette ikke giver en rimelig forklaring på det relativt lave antal patienter, som behandles med bisfosfonater, vil arbejdsgruppen specifikt rette henvendelse til afdelingsledelserne for at henlede opmærksomheden på de udfærdigede retningslinjer (ansvarlige: arbejdsgruppen).

- **Udvikling**
 - Der skal arbejdes på at flere patienter inkluderes i kliniske protokoller for at sikre at behandling optimeres og afdelingerne på landsplan får mulighed for at tilbyde ny behandling og dermed blive fortrolige med de kommende behandlingsregimer. (Ansvarlig: DMSG)

- **Fremtidige rapporter**
 - Det har været diskuteret at samle tabeller og figurer, der omhandler indikatorresultaterne, men der er enighed i arbejdsgruppen om, at det vil virke kunstigt at adskille disse resultater fra tæt relaterede tabeller og figurer. Arbejdsgruppen finder den anvendte markering af indikatorresultaterne anvendelig og overskuelig.
 - Der skal forsat arbejdes på at udarbejde standardrapporter i KMS, så arbejdet med årsrapporteringen bliver reduceret og mere tidstro opdateret (ansvarlige: arbejdsgruppen, KCØ, statistiker).

- **Målsætning for indikatorer**
 - Arbejdsgruppen har på grund af tidsnød ikke færdigdiskuteret målsætninger for de enkelte indikatorer, men det vil blive taget op ved DMSGs plenummøder i 2011. Der er dog en usikkerhed om målsætningerne skal afspejle minimum krav eller forsøge at afspejle international standard. Sidstnævnte er vanskeliggjort af at der ikke er fundet tilgængelige populationsbaserede international data, men alene data fra klinisk kontrollerede undersøgelser, som er mere eller mindre selekterede (ansvarlige: arbejdsgruppen for databasen, DMSG).

11.4. Revisionspåtegning

28. april 2011

Vedr. revisionspåtegning af Myelomatose databasens årsrapport for 2009

KCØ har gennemgået årsrapporten iht. de gældende basiskrav for årsrapporter¹, 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

Myelomatose databasens årsrapport er velskrevet og introducerer fint databasens område og de mange spændende initiativer og projekter, som databasen og DMSG har iværksat eller deltager i. Dog vil det gavne rapporten med en mere uddybende beskrivelse af sygdommen og dens behandlingsmuligheder.

Det er positivt, at DMSG fortsat er i gang med at udarbejde målsætninger for de enkelte indikatorer, således at databasen på sigt kommer til at leve op til dette basiskrav fra Danske Regioner/SST.

Alle resultater bør understøttes af en P-værdi eller anden angivelse af usikkerheden på estimatet, samt oplysninger om den anvendte statistiske test.

Ad a) Dette krav er ikke opfyldt. Databasen har, efter grundig overvejelse, valgt den nuværende form, men har dog hjulpet læseren på vej med en oversigtstabel, der angiver, hvilke resultater, der er relateret til hver enkelt indikator.

Ad b) Dette krav er kun delvist opfyldt, idet en del af indikatorerne kun rapporteres samlet for 2005-2009 på afdelingsniveau. Det bør være muligt at identificere ændringer i behandlingsresultater over tid. Især procesindikatorerne bør rapporteres separat for 2009 på afdelingsniveau. Indikatorer, der egner sig dårligt til rapportering på årsbasis, bør som minimum deles op på 2 perioder, f.eks. 2005-2007 og 2008-2009, således at det er muligt at se udviklingen for disse indikatorer.

Ad c,d,e) Disse krav er opfyldt.

¹ 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.

**Kompetencecenter for Landsdækkende
Kliniske kvalitetsdatabaser (øst) (KCØ)
v. Enhed for Klinisk Kvalitet og
Forskningscenter for Forebyggelse og Sundhed**

Specifikke kommentarer

S. 49, indikator PI-2: Diagnostisk cytogenetisk/FISH specialundersøgelse bør beskrives nærmere i rapporten. Hvorfor har databasen valgt at inkludere FISH som indikator?

S. 63, kommentar: Det kommenteres, at indleveringen af primærskemaer for enkelte afdelinger er alt for lav. Det bør fremgå af teksten, hvad der er et rimeligt niveau.

Helle Hare-Bruun
Klinisk epidemiolog

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. For første gang kan nu præsenteres 5-års overlevelsesresultater udover 3 års overlevelse som har været anvendt ved de foregående årsrapporter. 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 tredje rapport. Der foreligger ikke data for indlæggelsestid det første år. Antal indrapporterede dødsårsager er meget begrænset i forhold til antal dødsfald, hvorfor det er valgt ikke at medtage oversigt over dødsårsager i denne årsrapport.

Resultatindikatorer ved myelomatose

	Enhed	Tabel	Figur	#
Antal nye sygdomstilfælde .	Total antal	2-4	1,2	RI-1
	Behandlet med kurativt sigte*	5-8		RI-2
	Palliativt behandlet (% af total)*			
Mortalitet < 1 måned efter iværksat cytostatisk behandling (med kurativt sigte)	Total antal	9-10	3-4	RI-3
Mortalitet < 3 måneder efter iværksat cytostatisk behandling.	Total antal	9-10	5-6	RI-4
Mortalitet < 6 måneder efter iværksat cytostatisk behandling.		9-10	7-8	
Behandlingsrelateret mortalitet i komplet remission	Total antal	---	---	RI-5
Antal patienter der opnåede komplet remission efter første induktionsbehandling	Total antal	11-15		RI-6
Antal patienter der opnåede remission, komplet og partiel	Total antal	11-15		RI-7
Antal komplikationer/patient ved diagnose og recidiv/follow-up	Total antal	---	---	RI-8
Indlæggelsestid det første år, fra 1 indlæggelsesdag	Antal dage	---	---	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	16	9-11	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, RI-10 og RI-12 er som beskrevet i afsnit ovenfor ikke medtaget i denne årsrapport.

* Kun behandlede patienter

Procesindikatorer for myelomatose database

	Enhed	Tabel	Figur	#
Tidsrum fra diagnose til 1. behandlingsdato	Dage		12-15	PI-1
Patienter med diagnostisk cytogenetisk/fish specialundersøgelse	Total antal	17-19		PI-2
Antal patienter inkluderet i klinisk behandlingsprotokol	Total antal	20-22		PI-3
Antal patienter med 1 eller flere manglende oplysninger som indgår i prognostisk index	Total antal	23-25		PI-4
Transplantationer	Autologe transplantationer	26-32		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 2009 endnu ikke er komplet, men registreringen synes forbedret sammenlignet med data fra 2008 i forrige rapport. I forhold til befolkningsgrundlaget er antallet af registrerede patienter på flere regionshospitalet/sygehuse med hæmatologisk funktion lavere end forventet. Forskellige forhold kan forklare dette.

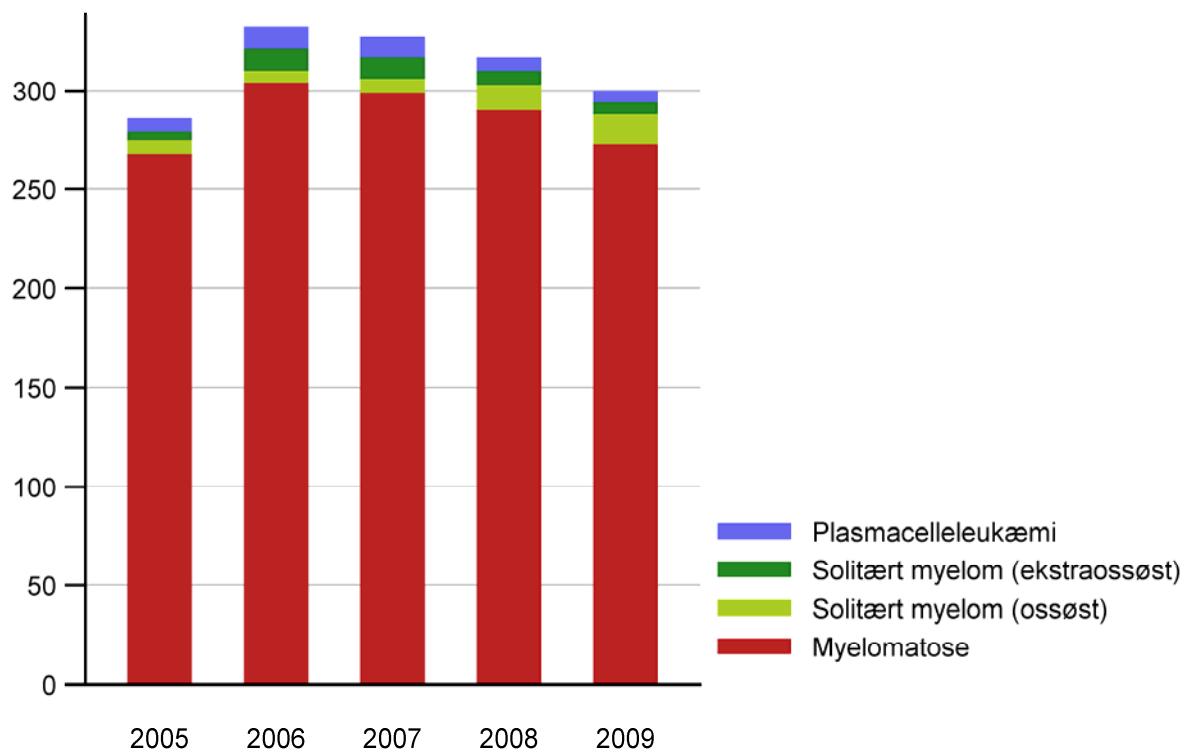
Yngre patienter med myelomatose henvises direkte til de hæmatologiske centerafdelinger til intensiv behandling med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte. Registrering af disse patienter er i flere tilfælde udført på centerafdelingerne. De ældre behandles lokalt. Utilstrækkelig bemanning på disse afdelinger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

Desuden er der i perioden 2005-2009 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.

Antal registrerede patienter opgjort efter diagnose

Figur 1

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



Kommentar: I følge Cancerregistret angives gennemsnitlig 318 nydiagnosticerede tilfælde (CD90.x) fra 1999-2003. Andelen af myelomatose tilfælde anses for at være som forventet, men der foreligger ikke differentierede oplysninger fra Cancerregistret. Data for 2006-2008 anses for at være optimale, mens data fra 2005 afspejler at databasen først blev etableret i dette år. For 2008 er antallet af patienter steget i forhold til den forrige rapport. Der er dog forventning om, at antal patienter angivet for det aktuelle år 2009 også er for lavt på grund af forsinket rapportering. Alligevel er det tilfredsstillende, at 300 patienter er registreret i 2009, mens der i sidste rapport blot var registreret ca. 270 patienter for 2008.

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

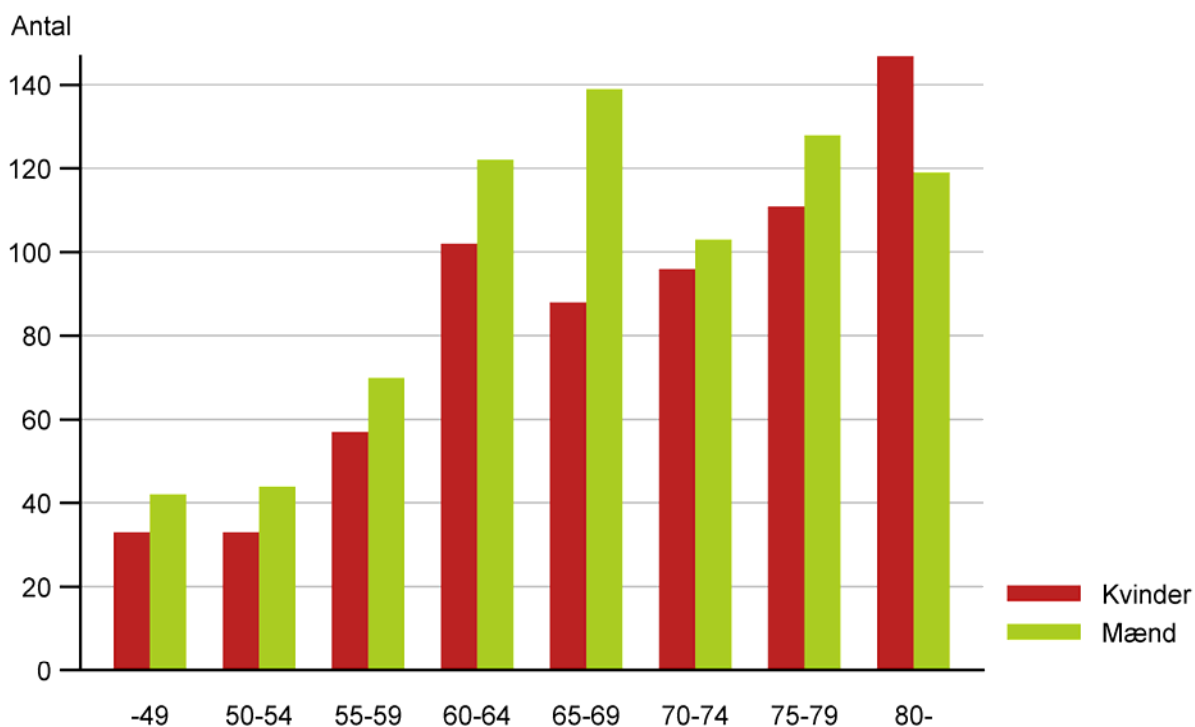
Tabel 2

Aldersfordelingen af kvinder og mænd med nydiagnosticeret myelomatose registreret i perioden 2005-2009

Kønsdelt aldersfordeling				
	Kvinder		Mænd	
Alder	N	% i aldersgruppe	N	% i aldersgruppe
-49	33	4.9	42	5.5
50-54	33	4.9	44	5.7
55-59	57	8.5	70	9.1
60-64	102	15.3	122	15.9
65-69	88	13.2	139	18.1
70-74	96	14.4	103	13.4
75-79	111	16.6	128	16.7
80-	147	22.0	119	15.0

Figur 2

Histogram over antal nydiagnosticerede patienter med diagnosen myelomatose fordelt på alder og køn for patienter indrapporteret til myelomatose databasen i perioden 2005-2009.



Kommentar til tabel 2 og figur 2: Viser median alder ved diagnose for kvinder 71 år og for mænd 69 år. For hele populationen af patienter med diagnosen myelomatose er den 70 år. Desuden ses den højere incidens blandt mænd.

Tabel 3

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

Antal diagnosticerede myelomatose patienter fordelt på år og afdeling						
Afdeling	2005	2006	2007	2008	2009	Total
Rigshospitalet	41	48	46	34	34	203
Herlev	39	36	44	50	49	218
Roskilde	12	11	9	12	12	56
Næstved	11	10	14	14	27	76
Odense	44	62	33	31	26	196
Esbjerg	19	13	17	19	8	76
Vejle	17	26	37	29	12	121
Holstebro	6	21	10	13	16	66
Århus	41	37	43	42	35	198
Viborg	15	12	15	11	10	63
Ålborg	23	28	31	35	44	161
Total	268	304	299	290	273	1434

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 pr år fordelt på regioner.

Antal diagnosticerede myelomatose patienter fordelt på år og region						
Afdeling	2005	2006	2007	2008	2009	Total
Hovedstaden	60	70	69	77	78	354
Sjælland	40	35	44	33	44	196
Syddanmark	74	92	76	69	44	355
Midtjylland	62	72	76	78	62	350
Nordjylland	28	35	34	33	45	175
Total	264	304	299	290	273	1430

Kommentar: Patientens adresse er basis for placeringen i regionerne. For 4 patienter fra 2005 kunne man ikke angive regionen måske pga usikkerhed om regionsgrænser. Der er en konstant fordeling af 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 diagnosetidspunktet 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 og 7).

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

Tabel 5

Fordeling af patienter med nydiagnosticeret myelomatose i perioden 2005-2009 ud fra planlægning af start af behandling og alder.

Andel planlagt behandlede, alder				
Alder	Ja	% Ja	Nej	% Nej
-49	67	89.3	8	10.7
50-54	71	92.2	6	7.8
55-59	108	85.0	19	15.0
60-64	204	91.1	20	8.9
65-69	199	87.7	28	12.3
70-74	181	91.0	18	9.0
75-79	196	82.0	43	18.0
80-	203	76.3	63	23.7
Total	1229	85.7	205	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 de patienter som ikke har behandlingskrævende sygdom (asymptomatisk myelomatose).

Tabel 6a

Fordeling af patienter med nydiagnosticeret myelomatose i perioden 2005-2009 ud fra planlægning af behandlingsstart og region.

Andel behandlede, region				
Region	Ja	% Ja	Nej	% Nej
Hovedstaden	307	86.7	47	13.3
Sjælland	177	90.3	19	9.7
Syddanmark	300	84.5	55	15.5
Midtjylland	294	84.0	56	16.0
Nordjylland	148	84.6	27	15.4
Total	1226	85.7	204	14.3

Kommentar: Der er statistisk ingen forskel i fraktionen af patienter som ikke behandles i de forskellige regioner ($p=0.3$).

Tabel 6b

Fordeling af patienter med nydiagnosticeret myelomatose i perioden 2005-2009 ud fra planlægning af behandlingsstart og afdeling

Andel planlagt behandlede, fordelt på afdeling				
Afdeling	Ja	% Ja	Nej	% Nej
Rigshospitalet	190	93.6	13	6.4
Herlev	180	82.6	38	17.4
Roskilde	49	87.5	7	12.5
Næstved	68	89.5	8	10.5
Odense	161	82.1	35	17.9
Esbjerg	65	85.5	11	14.5
Vejle	105	86.8	16	13.2
Holstebro	53	80.3	13	19.7
Århus	169	85.4	29	14.6
Viborg	52	82.5	11	17.5
Ålborg	137	85.1	24	14.9
Total	1229	85.7	205	14.3

Kommentar: Der er statistisk ingen forskel i fraktionen af patienter som ikke behandles i de forskellige afdelinger ($p=0.07$).

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 2005-2009, som ikke planlægges behandlet selvom sygdommen vurderes behandlingskrævende. Patienterne er grupperet efter alder.

Andel patienter uden behandling selvom deres myelomatose er vurderet behandlingskrævende				
Alder	Ja	% Ja	Nej	% Nej
-49	1	12.5	7	87.5
50-54	0	0.0	6	100.0
55-59	1	7.1	13	92.9
60-64	0	0.0	16	100.0
65-69	1	4.8	20	95.2
70-74	0	0.0	15	100.0
75-79	6	23.1	20	76.9
80-	11	26.8	30	73.2
Total	20	13.6	127	86.4

Tabel 8a

Antal patienter ældre end 75 år planlagt behandlet for nydiagnosticeret myelomatose i perioden 2005-2009, fordelt på regioner.

Andel planlagt behandlede fordelt på regioner, kun patienter over 75 år				
Region	Ja	% Ja	Nej	% Nej
Hovedstaden	90	82.6	19	17.4
Sjælland	39	86.7	6	13.3
Syddanmark	108	77.1	32	22.9
Midtjylland	101	78.9	27	21.1
Nordjylland	49	77.8	14	22.2
Total	387	79.8	98	20.2

Kommentar: Som forventet er det fortrinsvist ældre patienter over 80 år (ca. 27 %) og i aldersgruppen 75-79 år (ca. 23 %), 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. Der er ikke fundet forskelle mellem regionerne (p=0.6).

Tabel 8b

Antal patienter ældre end 75 år planlagt behandlet for nydiagnosticeret myelomatose i perioden 2005-2009, fordelt på afdelinger.

Andel planlagt behandlede, fordelt på hospital, kun patienter over 75år				
Afdelinger	Ja	% Ja	Nej	% Nej
Rigshospitalet	40	87.0	6	13.0
Herlev	63	78.8	17	21.2
Roskilde	13	81.2	3	18.8
Næstved	22	81.5	5	18.5
Odense	52	71.2	21	28.8
Esbjerg	26	81.2	6	18.8
Vejle	38	80.9	9	19.1
Holstebro	32	78.0	9	22.0
Århus	44	80.0	11	20.0
Viborg	26	78.8	7	21.2
Ålborg	43	78.2	12	21.8
Total	399	79.0	106	21.0

Kommentar: Der er ikke fundet forskelle mellem regionerne ($p=0.9$).

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.

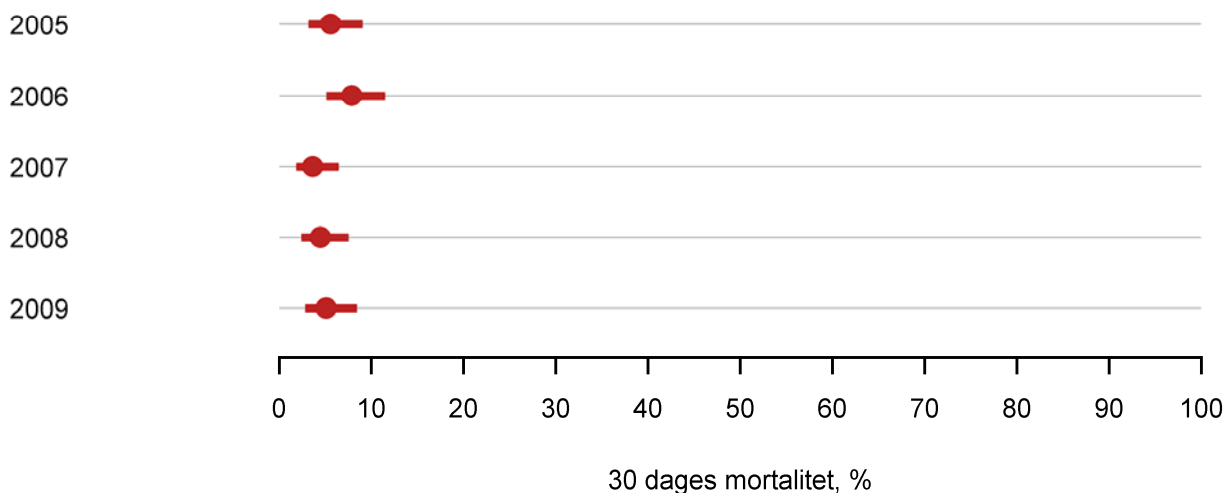
Derudover er mange patienter er på diagnosetidspunktet ældre og har betydelig ko-morbiditet. Disse aspekter er årsagen til, at der ved myelomatose ses en ikke ubetydelig forekomst af tidlige dødsfald.

Figur 3-8 viser dødelighed hos patienter med myelomatose efter 30 dage (figur 3 og 4), 90 dage (figur 5 og 6) og 180 dage (figur 7 og 8) fordelt på årstal og regioner for patienter indrapporteret til databasen 2005-2009. Dødeligheden efter 30, 90 og 180 dage er uændret i registreringsperioden, og der ingen regionsvise forskelle.

30-dages mortalitet (RI-3)

Figur 3

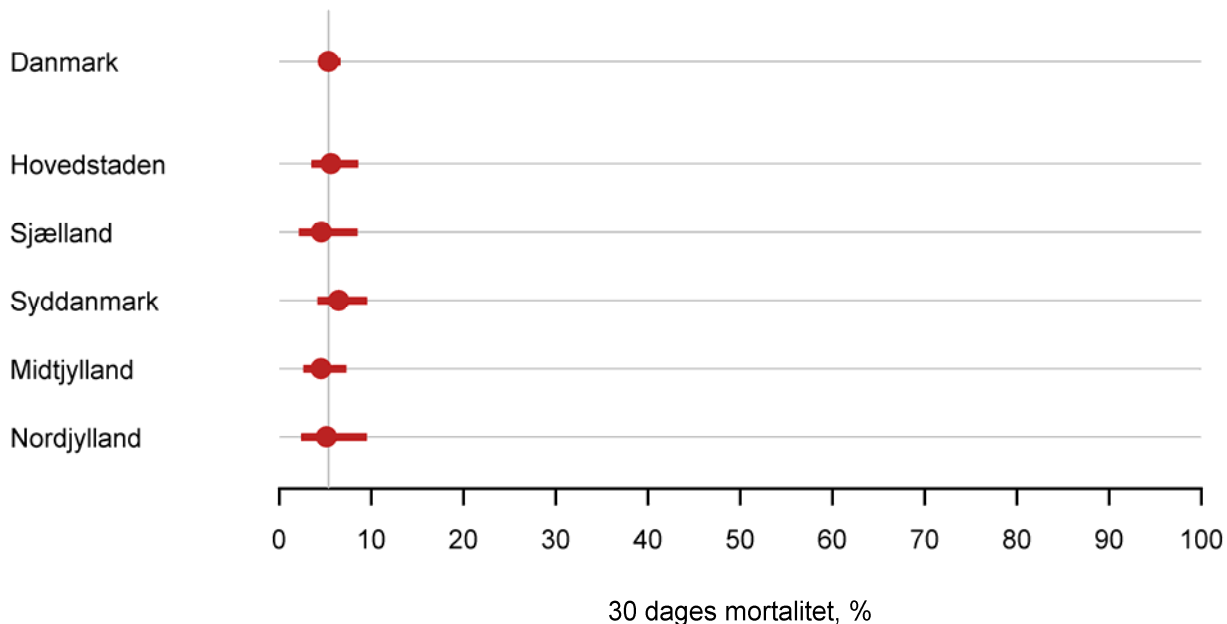
Dødelighed ved myelomatose indenfor 30 dage efter stillet diagnose indrapporteret til databasen i perioden 2005-2009, fordelt på år.



Kommentar: Ingen forskel i 30 dages dødeligheden i de 5 år.

Figur 4

Dødelighed ved myelomatose indenfor 30 dage efter stillet diagnose indrapporteret til databasen i perioden 2005-2009, fordelt på regioner.

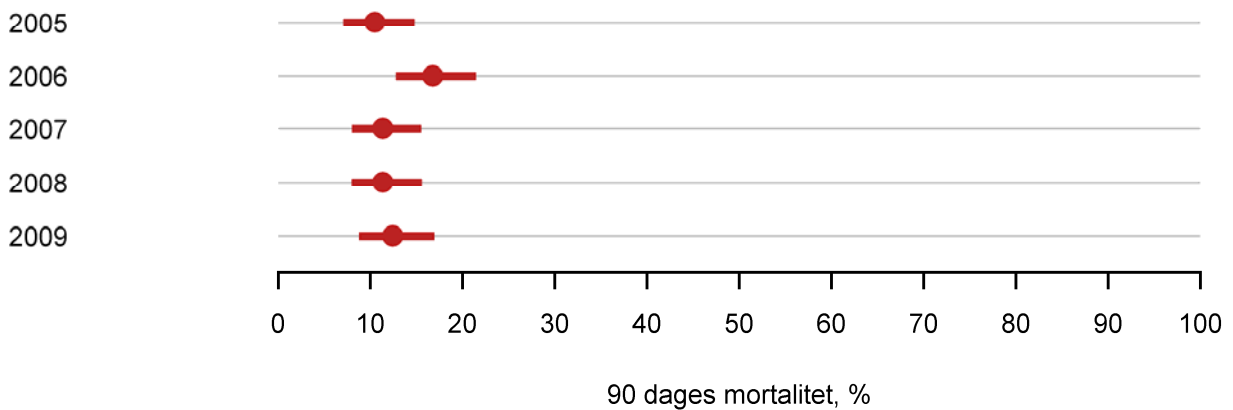


Kommentar: Der er ingen forskel i 30 dages dødeligheden imellem regionerne, og mortaliteten er relativt konstant ca. 6%. Den lodrette linje angiver landsgennemsnittet.

90-dages mortalitet (RI-4)

Figur 5

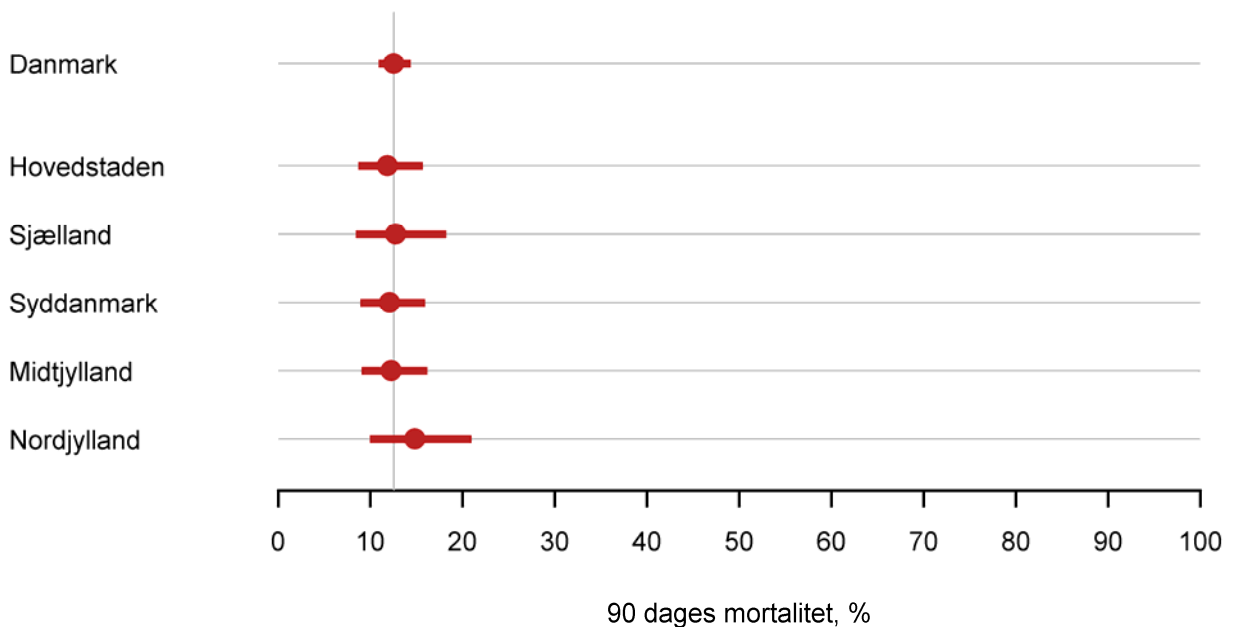
Dødelighed ved myelomatose indenfor 90 dage efter stillet diagnose indrapporteret til databasen i perioden 2005-2009, fordelt på år.



Kommentar: Der er ingen forskel i 90 dages dødeligheden i de 5 år.

Figur 6

Dødelighed ved myelomatose indenfor 90 dage efter stillet diagnose indrapporteret til databasen i perioden 2005-2009, fordelt på regioner.

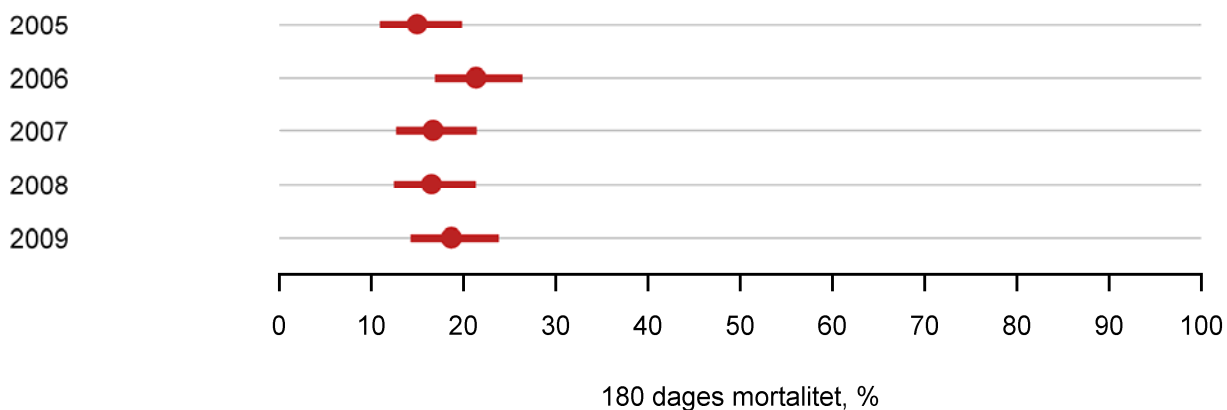


Kommentar: Der er ingen forskel i 90 dages dødeligheden imellem regionerne. Den lodrette linje viser landsgennemsnittet.

180-dages mortalitet

Figur 7

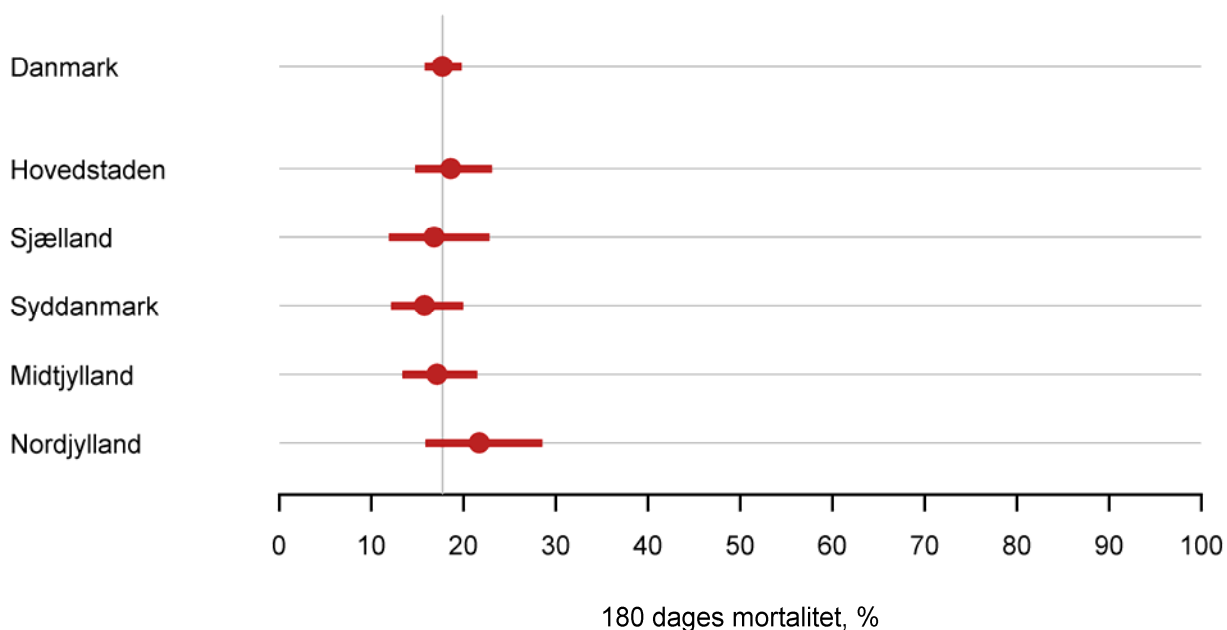
Dødelighed ved myelomatose indenfor 180 dage efter stillet diagnose indrapporteret til databasen i perioden 2005-2009, fordelt på år.



Kommentar: Der er ingen forskel i 180 dages dødeligheden i de 5 år.

Figur 8

Dødelighed ved myelomatose indenfor 180 dage efter stillet diagnose indrapporteret til databasen i perioden 2005-2009, fordelt på regioner.



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

Tabel 9

Dødelighed ved myelomatose inden for 30, 90 og 180 dage fordelt på afdeling 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		
		Ja	%Ja	Ja	%Ja	Ja	%Ja	N
Rigshospitalet	2005-2008	1	1.1	4	4.3	7	7.4	94
	2009	1	6.7	1	6.7	1	6.7	15
	Total	2	1.8	5	4.6	8	7.3	109
Herlev	2005-2008	2	3.8	3	5.8	8	15.4	52
	2009	0	0	0	0	2	9.1	22
	Total	2	2.7	3	4.1	10	13.5	74
Roskilde	2005-2008	0	0	1	5.9	1	5.9	17
	2009	0	0	1	33.3	1	33.3	3
	Total	0	0	2	10	2	10	20
Næstved	2005-2008	0	0	1	6.2	2	12.5	16
	2009	0	0	1	11.1	2	22.2	9
	Total	0	0	2	8	4	16	25
Odense	2005-2008	1	1.5	2	3	6	9.1	66
	2009	0	0	0	0	0	0	9
	Total	1	1.3	2	2.7	6	8	75
Esbjerg	2005-2008	1	6.2	1	6.2	1	6.2	16
	2009	0	0	0	0	0	0	2
	Total	1	5.6	1	5.6	1	5.6	18
Vejle	2005-2008	2	5.4	3	8.1	4	10.8	37
	2009	0	0	0	0	0	0	4
	Total	2	4.9	3	7.3	4	9.8	41
Holstebro	2005-2008	0	0	1	25	2	50	4
	2009	0	0	0	0	0	0	5
	Total	0	0	1	11.1	2	22.2	9
Århus	2005-2008	1	1.2	6	7.1	9	10.7	84
	2009	0	0	1	6.2	2	12.5	16
	Total	1	1	7	7	11	11	100
Viborg	2005-2008	0	0	0	0	0	0	5
	2009	0	0	0	0	0	0	2
	Total	0	0	0	0	0	0	7
Ålborg	2005-2008	0	0	4	8.5	5	10.6	47
	2009	0	0	0	0	1	7.7	13
	Total	0	0	4	6.7	6	10	60

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

Tabel 10

Dødelighed ved myelomatose inden for 30, 90 og 180 dage fordelt på afdeling for patienter ældre end 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	2005-2008	5	6.8	7	9.5	9	12.2	74
	2009	1	5.3	3	15.8	5	26.3	19
	Total	6	6.5	10	10.8	14	15.1	93
Herlev	2005-2008	7	6	19	16.2	29	24.8	117
	2009	5	18.5	10	37	11	40.7	27
	Total	12	8.3	29	20.1	40	27.8	144
Roskilde	2005-2008	2	7.4	3	11.1	6	22.2	27
	2009	1	11.1	2	22.2	2	22.2	9
	Total	3	8.3	5	13.9	8	22.2	36
Næstved	2005-2008	3	9.1	9	27.3	10	30.3	33
	2009	1	5.6	3	16.7	4	22.2	18
	Total	4	7.8	12	23.5	14	27.5	51
Odense	2005-2008	9	8.7	19	18.3	22	21.2	104
	2009	1	5.9	2	11.8	4	23.5	17
	Total	10	8.3	21	17.4	26	21.5	121
Esbjerg	2005-2008	5	9.6	8	15.4	10	19.2	52
	2009	0	0	0	0	0	0	6
	Total	5	8.6	8	13.8	10	17.2	58
Vejle	2005-2008	5	6.9	10	13.9	12	16.7	72
	2009	1	12.5	1	12.5	1	12.5	8
	Total	6	7.5	11	13.8	13	16.2	80
Holstebro	2005-2008	4	8.7	10	21.7	13	28.3	46
	2009	1	9.1	1	9.1	3	27.3	11
	Total	5	8.8	11	19.3	16	28.1	57
Århus	2005-2008	6	7.6	12	15.2	15	19	79
	2009	0	0	4	21.1	4	21.1	19
	Total	6	6.1	16	16.3	19	19.4	98
Viborg	2005-2008	4	8.3	8	16.7	10	20.8	48
	2009	0	0	0	0	1	12.5	8
	Total	4	7.1	8	14.3	11	19.6	56
Ålborg	2005-2008	5	7.1	15	21.4	22	31.4	70
	2009	2	6.5	4	12.9	7	22.6	31
	Total	7	6.9	19	18.8	29	28.7	101

Kommentar: Der er ingen forskel mellem afdelingerne i dødeligheden for ældre patienter. De enkelte tal er små.

A.4. Behandlingsrespons

Indikator RI-6 og RI-7

Vurderingen af behandlingsrespons foregår efter internationale retningslinier, som senest er reviderede i 2006 af 'the 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. Disse forskelle forklarer variationerne mellem årene og regionerne som fremgår af tabellerne 9-13.

Angivelserne af opnået responsrater, som det fremgår af tabellerne 11-15, er baseret på indrapporteringerne i primærskemaerne, hvor datakomplethed er 80%.

For at undgå forskelle som skyldes varierende adgang til ovennævnte laboratorieanalyser er angivet fordelingen af respons for VGPR eller bedre og PR eller bedre. Disse kriterier anvendes også ofte i internationalt publicerede kliniske forsøg (tabel 14-15)

Tabel 11

Respons efter første linje behandling for patienter med nydiagnosticeret myelomatose i årene 2005-2009, fordelt på år i procent.

Behandlingsrespons efter 1. linje, årstal, procent								
År	SCR	CR	VGPR	PR	MR	SD	PD	NE
2005	0.5	14.8	5.2	40.0	9.5	7.6	9.0	13.3
2006	1.2	9.9	9.9	44.0	5.8	4.5	5.8	18.9
2007	1.8	9.8	19.6	34.2	5.8	6.7	8.0	14.2
2008	3.3	8.4	26.2	29.0	5.1	8.9	4.2	15.0
2009	6.0	9.6	22.9	24.1	7.2	6.0	8.4	15.7
Total	2.4	10.5	16.4	35.0	6.6	6.7	7.0	15.5

(SCR=stringent komplet respons, CR=komplet respons, VGPR='very good partial respons', PR=partial respons, MR=minor respons, SD='stable disease', PD='progressive disease', NE=non-evaluerbar).

Kommentar: Behandlingsrespons er som forventet i en landsdækkende uselekteret 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. I disse tilfælde vil patienterne blive registreret som VGPR. Der er bedre respons mht. opnåelse af mindst VGPR de seneste år (se også tabel 15).

Tabel 12a

Respons efter første linje behandling for patienter med nydiagnosticeret myelomatose i årene 2005-2009, 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. linje behandling, fordelt på region, angivet i procent								
Region	SCR	CR	VGPR	PR	MR	SD	PD	NE
Hovedstaden	2.5	12.7	21.8	36.3	5.6	5.6	6.7	8.8
Sjælland	3.9	11.0	17.4	34.2	4.5	7.1	3.9	18.1
Syddanmark	2.8	14.7	12.7	30.3	7.2	8.8	9.2	14.3
Midtjylland	1.6	5.2	16.5	35.1	8.9	6.0	8.9	17.7
Nordjylland	0.9	6.8	9.4	41.9	6.0	6.0	3.4	25.6
Total	2.4	10.5	16.4	34.9	6.6	6.7	7.0	15.5

(SCR=stringent komplet respons, CR=komplet respons, VGPR='very good partiel respons', PR=partiel respons, MR=minor respons, SD='stable disease', PD='progressive disease', NE=non-evaluerbar)

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

Tabel 12b

Respons efter første linje behandling for patienter med nydiagnosticeret myelomatose i årene 2005-2009, fordelt på afdelinger i procent.

Behandlingsrespons efter 1. linje behandling, fordelt på afdeling, angivet i procent								
Afdelinger	SCR	CR	VGPR	PR	MR	SD	PD	NE
Rigshospitalet	6.7	12.3	22.3	38.0	5.0	6.1	3.4	6.1
Herlev	0.0	14.0	20.7	34.1	5.5	5.5	8.5	11.6
Roskilde	2.5	7.5	7.5	42.5	10.0	15.0	0.0	15.0
Næstved	0.0	8.5	20.3	28.8	1.7	1.7	8.5	30.5
Odense	3.8	13.5	12.0	34.6	9.8	9.0	6.8	10.5
Esbjerg	1.7	13.8	20.7	22.4	6.9	3.4	17.2	13.8
Vejle	2.3	16.1	8.0	28.7	4.6	13.8	6.9	19.5
Holstebro	0.0	3.9	21.6	31.4	3.9	5.9	11.8	21.6
Århus	2.0	4.7	16.8	36.9	8.7	4.0	8.1	18.8
Viborg	0.0	3.7	11.1	40.7	14.8	7.4	7.4	14.8
Ålborg	0.9	7.2	9.0	41.4	6.3	6.3	3.6	25.2
Total	2.4	10.5	16.4	35.0	6.6	6.7	7.0	15.5

(SCR=stringent komplet respons, CR=komplet respons, VGPR='very good partiel respons', PR=partiel respons, MR=minor respons, SD='stable disease', PD='progressive disease', NE=non-evaluerbar)

Kommentar: Der er ingen forskel mellem afdelingerne.

Tabel 13

Respons efter første linje behandling for patienter med nydiagnosticeret myelomatose i årene 2005-2009, fordelt på aldersgrupper i procent.

Behandlingsrespons efter 1. linje, alder, procent								
Alder	SCR	CR	VGPR	PR	MR	SD	PD	NE
<= 65 år	5.1	19.4	22.8	33.6	3.0	3.2	2.8	10.1
> 65 år	0.5	4.3	11.9	35.9	9.1	9.1	9.9	19.2
Total	2.4	10.5	16.4	35.0	6.6	6.7	7.0	15.5

(SCR=stringent komplet respons, CR=komplet respons, VGPR='very good partiel respons', PR=partiel respons, MR=minor respons, SD='stable disease', PD='progressive disease', NE=non-evaluerbar)

Kommentar: Forventet bedre respons hos yngre patienter end for ældre (se i øvrigt kommentar til tabel 11)

Tabel 14

Respons efter første linje behandling for patienter med nydiagnosticeret myelomatose i årene 2005-2009, for hhv. "VGPR eller bedre" og "PR eller bedre" fordelt på aldersgrupper.

Behandlingsrespons efter 1. linje, alder, procent		
Alder	> VGPR	> PR
<= 65 år	47.2	80.9
> 65 år	16.7	52.6
Total	29.2	64.2

VGPR='very good partiel respons', PR=partiel respons

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 linje behandling for patienter med nydiagnosticeret myelomatose i årene 2005-2009, for hhv. "VGPR eller bedre" og "PR eller bedre" fordelt på aldersgrupper og diagnose år.

Behandlingsrespons efter 1. linje, alder og årstal, procent			
Alder	Diagnoseår	> VGPR	> PR
<= 65 år	2005-2007	33.7	81.6
	2008-2009	58.4	80.3
> 65 år	2005-2007	10.9	48.6
	2008-2009	20.7	55.3
Total	2005-2007	20.8	62.9
	2008-2009	35.5	65.1

VGPR='very good partiel respons', PR=partiel respons

Kommentar: Signifikant forbedret respons for både yngre og ældre patienter. Der er sammenhæng mellem år og >= VGPR ($P < 0.0001$), men ikke mellem år og >=PR ($P=0.2$). Det er ved en 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 højdosis 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 højdosisbehandlingen mindre klar, og der er tale om individuelle skøn, som kan variere fra afdeling til afdeling. Som surrogatindikator for kurativ behandling anvendes derfor patienter planlagt behandlet med højdosisbehandling opdelt i to aldersgrupper: 18-65 år og 66+ år.

Tabel 16

3 og 5 års overlevelse for patienter med nydiagnosticeret myelomatose i årene 2005-2009 fordelt på aldersgrupper.

3-års og 5-års overlevelse, aldersgrupper		
Alder	3-års overlevelse	5-års overlevelse
< = 65 år	73 %	61 %
> 65 år	43 %	29 %
Total	55 %	41 %

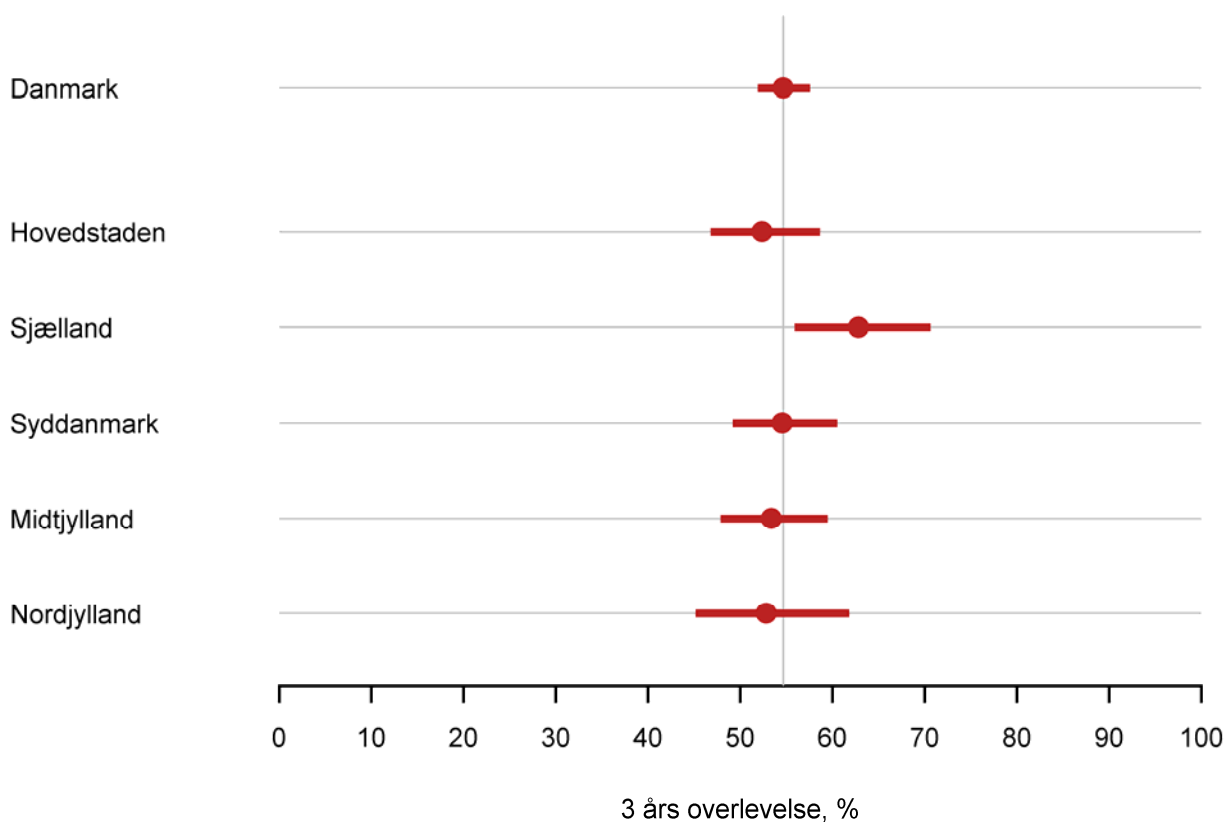
Kommentar: Overlevelse efter 3 og 5 år viser forventet lavere overlevelse for patienter over 65 år og afspejler blandt andet, at en del ældre patienter ikke behandles på grund af ko-morbiditet, Populationen adskiller sig således væsentligt fra patienter, som rapporteres i publicerede klinisk kontrollerede undersøgelser.

Figur 9–11 viser 3-års overlevelsedata 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 9

3-års overlevelse efter diagnosetidspunktet for patienter med myelomatose fordelt på regioner for patienter indrapporteret til databasen i perioden 2005-2009. 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, dog ses bedre 3 års overlevelse for Region Sjælland (se dog figur 10). Den lodrette linje viser landsgennemsnittet.

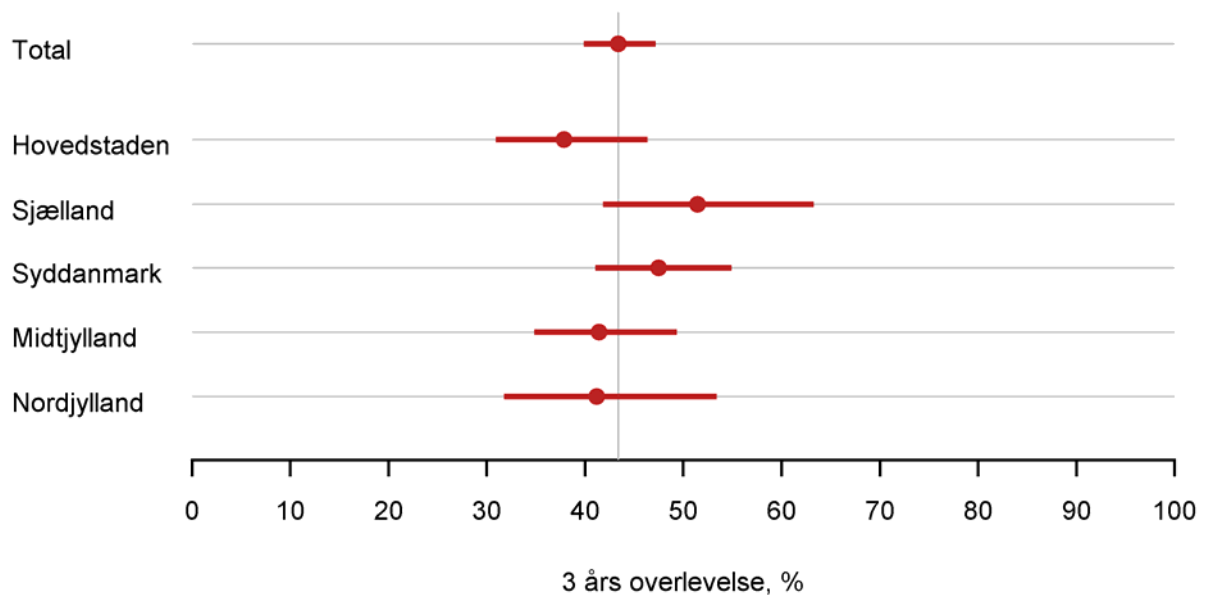
Figur 10

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 2005-2009.

<= 65 år



> 65 år

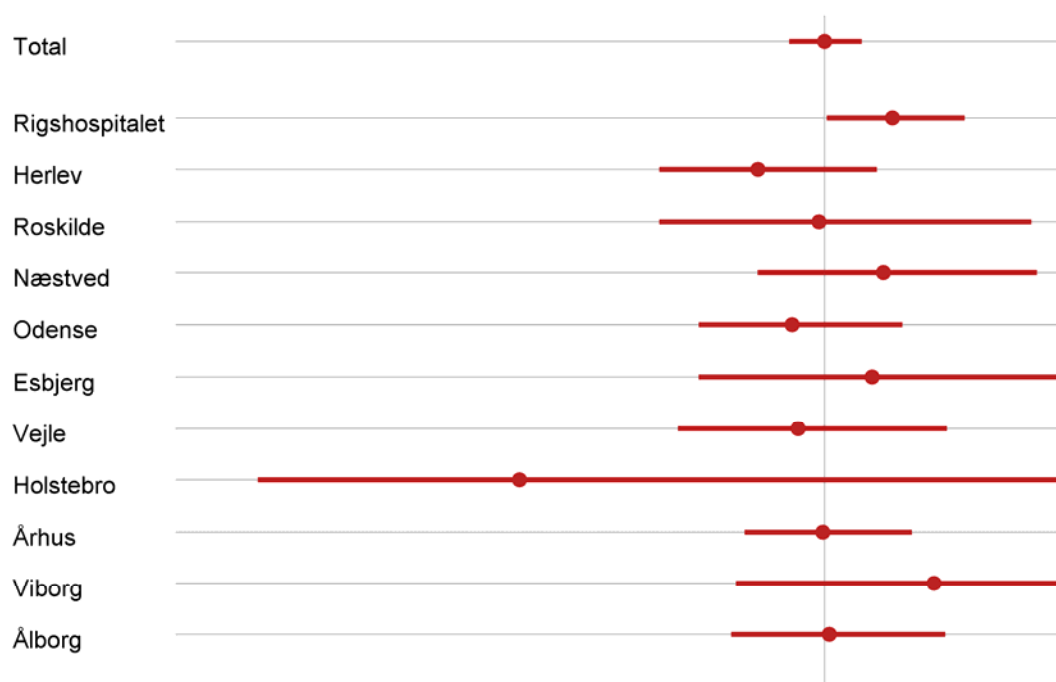


Kommentar: Der er ingen forskel i 3 års overlevelse i regionerne hverken for ældre eller yngre patienter. Den lodrette linje viser landsgennemsnittet.

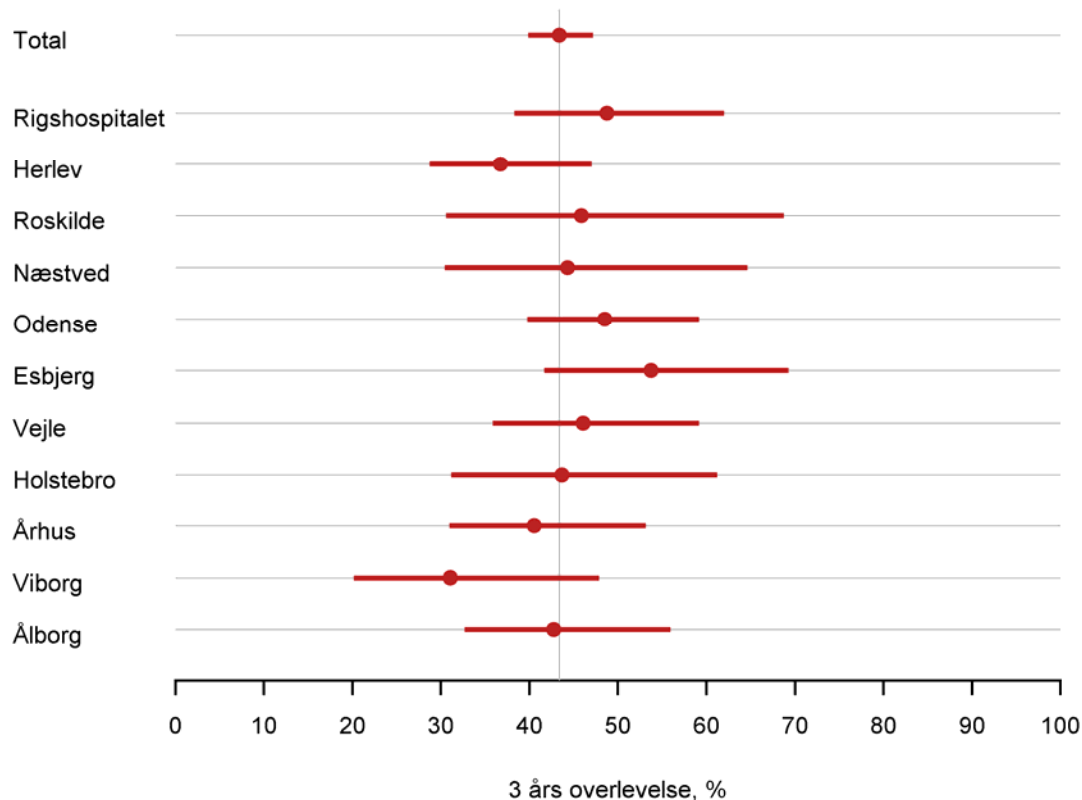
Figur 11

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 2005-2009.

<= 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

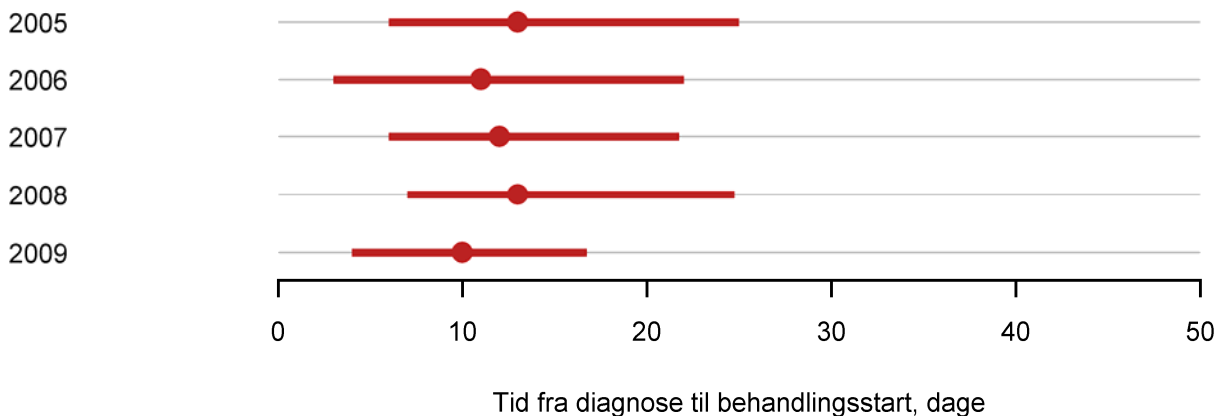
Diagnosedatoen er defineret som datoen for udførelsen af den diagnostiske knoglemarvsundersøgelse. Tid fra diagnose til behandlingsstart kommer fra registrering af primærskemaer. Der er registreret ca. 80 % af primærskemaerne.

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 fortsat kortere tid fra diagnose til behandlingsstart i perioden fra 2005 til 2009, og denne tendens ses i alle regioner.

Figur 12

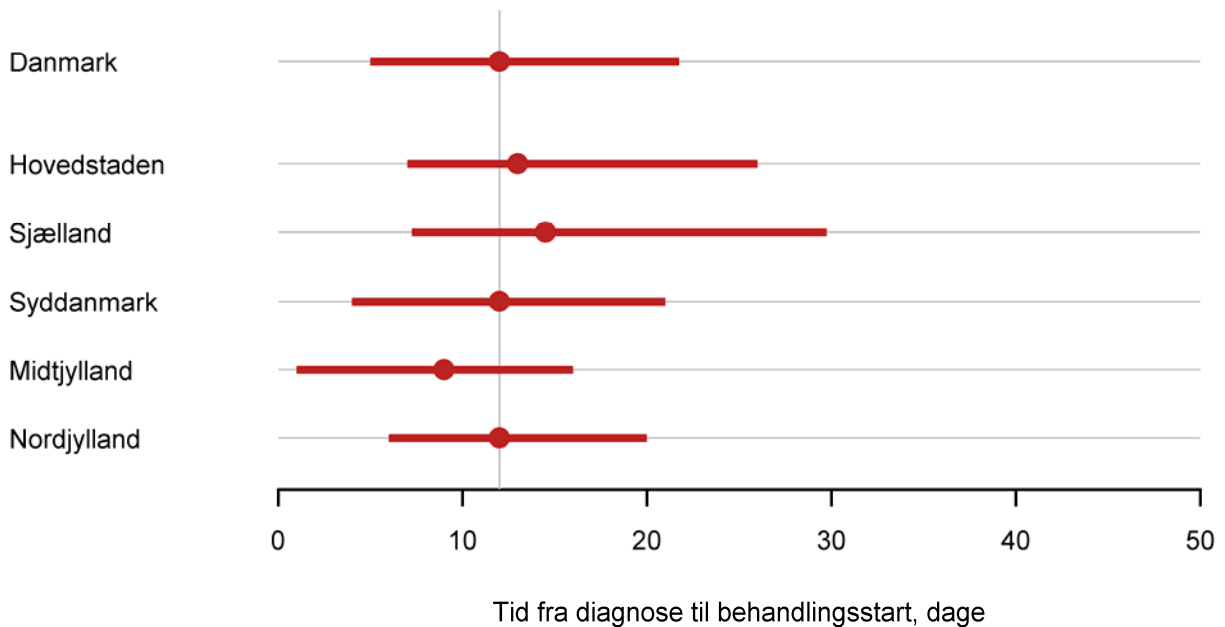
Tidsrum fra diagnosen myelomatose er stillet til dato for start på behandling fordelt på år for patienter indrapporteret i til myelomatose databasen i perioden 2005-2009. Datoen for stillet diagnose er defineret som datoen for udført knoglemarvsundersøgelse. Der vil derfor altid være en tidsforsinkelse på diagnosen svt. svartid på knoglemarvsundersøgelsen



Kommentar: Der er ingen signifikant forskel på tid fra diagnose til behandlingsstart for fra 2005 til 2009, men der er en tendens til at der går kortere tid fra diagnose til behandlingsstart i perioden fra 2005 til 2009

Figur 13

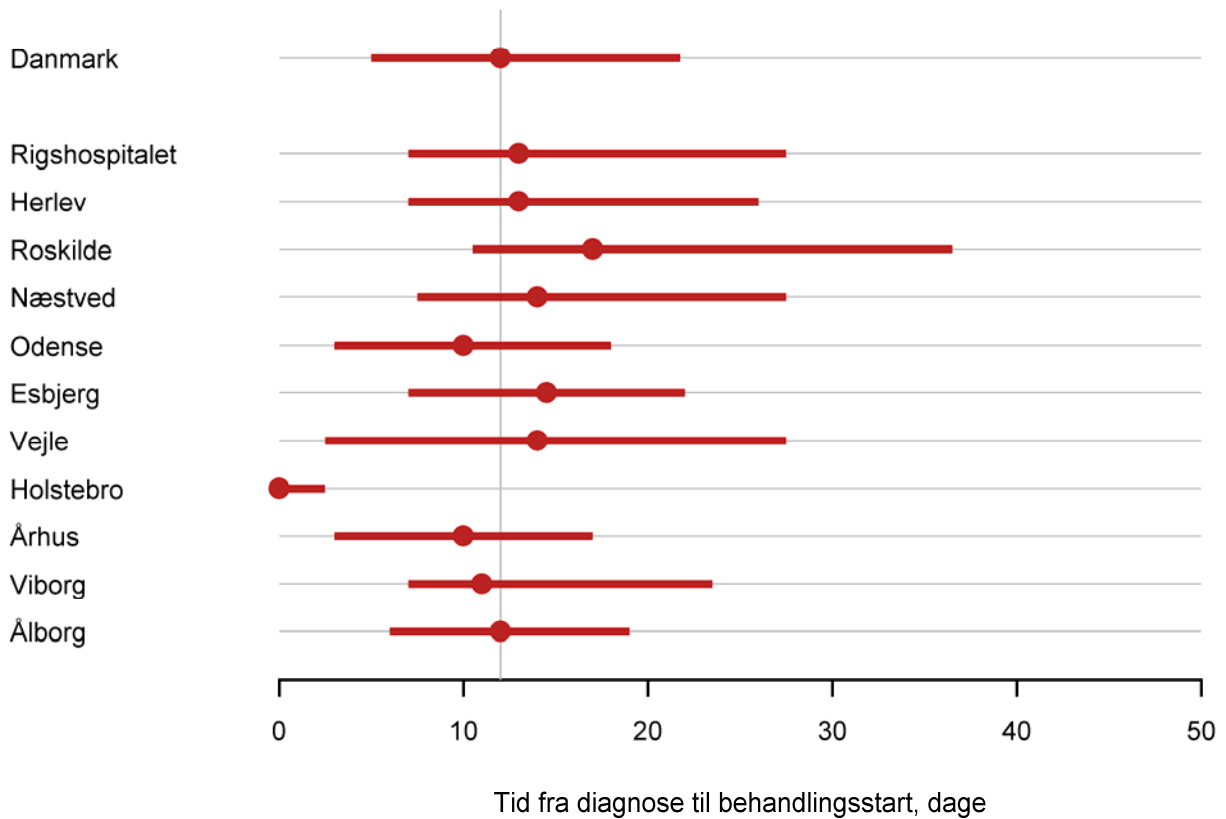
Tidsrum fra diagnosen myelomatose er stillet til dato for start på behandling fordelt på regioner for patienter indrapporteret til databasen i perioden 2005-2009. Patienterne er anført i henhold til den region, hvor de har hjemadresse. Der kan være patienter i en region, som har startet behandlingen i en anden region. Datoen for stillet diagnose er defineret som datoen for udført knoglemarvsundersøgelse. Der vil derfor altid være en tidsforsinkelse på diagnosen sv.t. svartid på knoglemarvsundersøgelsen.



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

Figur 14

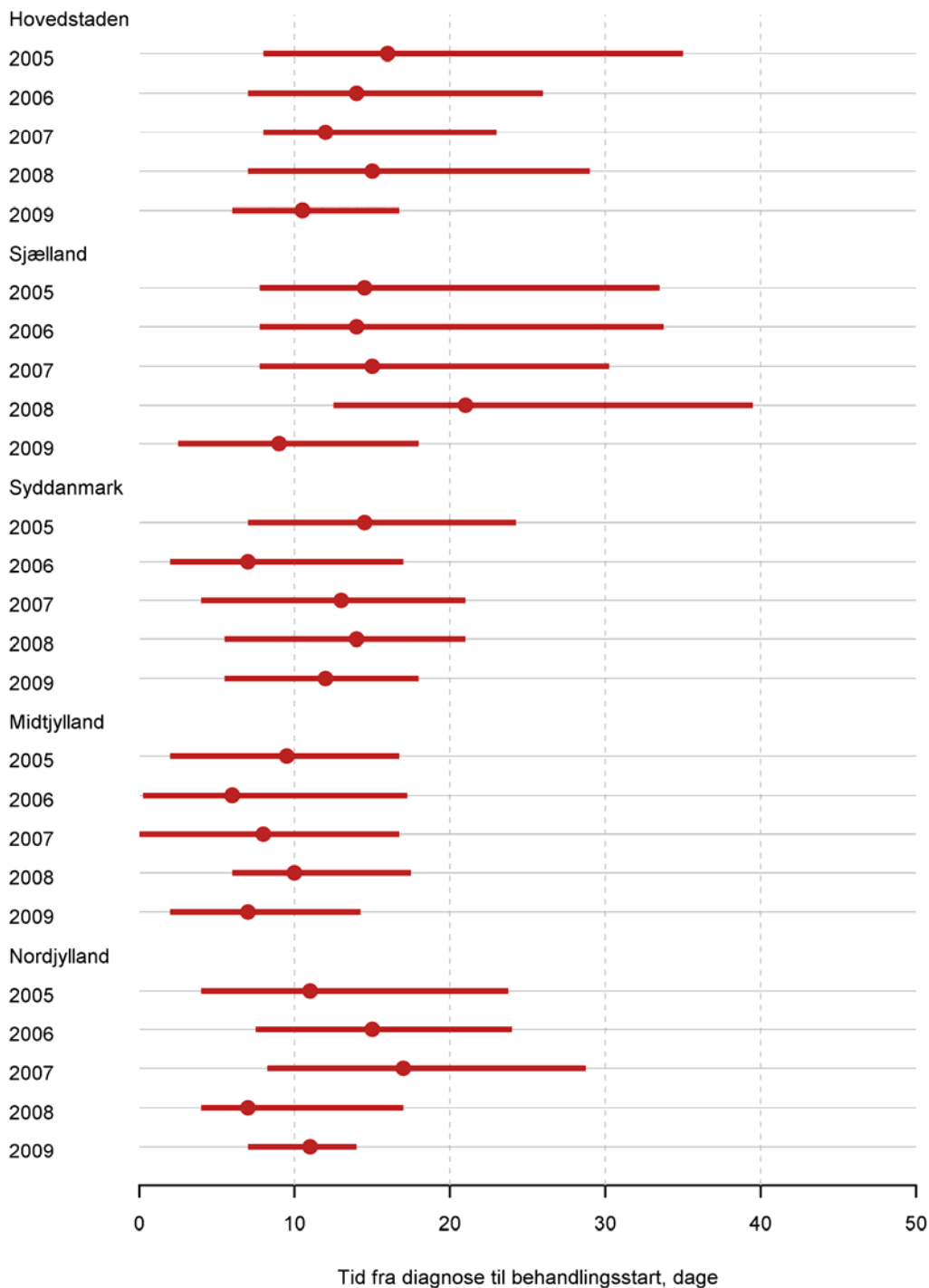
Tidsrum fra diagnosen myelomatose er stillet til dato for start på behandling fordelt på hospital for patienter indrapporteret til databasen i perioden 2005-2009. Datoen for stillet diagnose er defineret som datoen for udført knoglemarvsundersøgelse. Der vil derfor altid være en tidsforsinkelse på diagnosen svt. svartid på knoglemarvsundersøgelsen



Kommentar: Der er ingen sikker 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 15

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 2005-2009. 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 sv.t. 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 bør indgå i standardudredningen af patienter med nydiagnosticeret myelomatose. Ud fra denne vurdering er det besluttet, at denne parameter bør være process-indikator.

Tabel 17

Andel af patienter med nydiagnosticeret myelomatose i årene 2005-2009, som er undersøgt med cytogenetik eller FISH, fordelt på år.

Andel patienter med gendiagnostik				
Diagnoseår	Ja	% Ja	Nej	% Nej
2005	101	37.7	167	62.3
2006	117	38.5	187	61.5
2007	100	33.4	199	66.6
2008	104	35.9	186	64.1
2009	96	35.2	177	64.8
Total	518	36.1	916	63.9

Kommentar: Der er relativ konstant fraktion af patienterne der får gennemført cytogenetik eller FISH på diagnosetidspunktet i perioden 2005 til 2009. På grund af forsinkelse af svar fra visse cytogenetiske laboratorier kan der være diagnostiske analyser, der ikke er registreret.

Tabel 18

Andel af patienter med nydiagnosticeret myelomatose i årene 2005-2009, 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				
Region	Ja	% Ja	Nej	% Nej
Hovedstaden	43	12.1	311	87.9
Sjælland	36	18.4	160	81.6
Syddanmark	262	73.8	93	26.2
Midtjylland	134	38.3	216	61.7
Nordjylland	41	23.4	134	76.6
Total	516	36.1	914	63.9

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

Tabel 19

Andel af patienter med nydiagnosticeret myelomatose i årene 2005-2009, som er undersøgt med cytogenetik eller FISH fordelt på afdelinger

Gendiagnostik fordelt på afdelinger				
Afdeling	Ja	% Ja	Nej	% Nej
Rigshospitalet	60	29.6	143	70.4
Herlev	5	2.3	213	97.7
Roskilde	9	16.1	47	83.9
Næstved	6	7.9	70	92.1
Odense	155	79.1	41	20.9
Esbjerg	57	75.0	19	25.0
Vejle	78	64.5	43	35.5
Holstebro	4	6.1	62	93.9
Århus	99	50.0	99	50.0
Viborg	6	9.5	57	90.5
Ålborg	39	24.2	122	75.8
Total	518	36.1	916	63.9

Kommentar: Der er stor 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 2005-2009 på diagnosetidspunktet indgik i kliniske behandlingsprotokoller, fordelt på år.

Andel af patienter inkluderet i kliniske protokoller ved diagnosetidspunktet fordelt på årstal						
Årstal	Ja	% Ja	Nej	% Nej	Uoplyst	% Uoplyst
2005	46	19.7	165	70.8	22	9.4
2006	38	14.9	205	80.4	12	4.7
2007	41	16.1	185	72.5	29	11.4
2008	26	10.5	188	76.1	33	13.4
2009	0	0.0	166	69.5	73	30.5
Total	151	12.3	909	74.0	169	13.8

Kommentar: Der er færre inkluderede i protokoller de seneste 2 år blandt andet fordi 2 store multicenter protokoller for nydiagnosticerede patienter er lukket i den periode. Til gengæld har der de seneste år været flere aktive kliniske protokoller for recidivbehandling. Dette rapporteres ikke til databasen. Desuden må man anse rapporteringen for 2009 for insufficient.

Tabel 21

Andel af nydiagnosticerede patienter med myelomatose, som i årene 2005-2009 på diagnosetidspunktet indgik i kliniske behandlingsprotokoller, fordelt på region.

Andel af patienter inkluderet i kliniske protokoller ved diagnosetidspunktet fordelt på regioner						
Region	Ja	% Ja	Nej	% Nej	Uoplyst	% Uoplyst
Hovedstaden	34	11.1	251	81.8	22	7.2
Sjælland	25	14.1	130	73.4	22	12.4
Syddanmark	45	15.0	206	68.7	49	16.3
Midtjylland	28	9.5	221	75.2	45	15.3
Nordjylland	18	12.2	99	66.9	31	20.9
Total	150	12.2	907	74.0	169	13.8

Kommentar: Der er ikke regional forskel på deltagelse i protokol.

Tabel 22

Andel af nydiagnosticerede patienter med myelomatose, som i årene 2005-2009 på diagnosetidspunktet indgik i kliniske behandlingsprotokoller, fordelt på afdelinger.

Andel af patienter inkluderet i kliniske protokoller ved diagnosetidspunktet fordelt på afdelinger						
Afdeling	Ja	% Ja	Nej	% Nej	Uoplyst	% Uoplyst
Rigshospitalet	39	20.5	140	73.7	11	5.8
Herlev	16	8.9	149	82.8	15	8.3
Roskilde	4	8.2	36	73.5	9	18.4
Næstved	1	1.5	58	85.3	9	13.2
Odense	24	14.9	109	67.7	28	17.4
Esbjerg	1	1.5	57	87.7	7	10.8
Vejle	25	23.8	62	59.0	18	17.1
Holstebro	0	0.0	51	96.2	2	3.8
Århus	24	14.2	126	74.6	19	11.2
Viborg	0	0.0	27	51.9	25	48.1
Ålborg	17	12.4	94	68.6	26	19.0
Total	151	12.3	909	74.0	169	13.8

Kommentar: Der er relativ stor variation i hvor stor en andel af patienterne, der inkluderes i kliniske behandlingsprotokoller mellem de enkelte afdelinger. Forklaringen er dels, at ikke alle afdelinger deltager i de samme protokoller eller i perioder har manglende lægelige investigatorer eller klinisk forskningssygeplejersker, dels at en enkelte protokoller først inkluderer 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; albumin og beta-2-mikroglobulin. Med baggrund i ISS kan patienterne inddeles i 3 prognostiske grupper. I øjeblikket anvendes ISS ikke til konkret vejledning i valg af behandling, men er nødvendig for at kunne sammenligne behandlingsresultater.

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

Tabel 23

Andel af nydiagnosticerede patienter med myelomatose, som i årene 2005-2009 er undersøgt efter International Staging System (ISS) fordelt på år.

Antal patienter med prognostisk index (ISS), årstal								
Diagnoseår	Ja	% Ja	95% KI	95% KI	Nej	% Nej	95% KI	95% KI
2005	192	71.6	65.8	77.0	76	28.4	23.0	34.2
2006	238	78.3	73.2	82.8	66	21.7	17.2	26.8
2007	234	78.3	73.1	82.8	65	21.7	17.2	26.9
2008	229	79.0	73.8	83.5	61	21.0	16.5	26.2
2009	218	79.9	74.6	84.4	55	20.1	15.6	25.4
Total	1111	77.5	75.2	79.6	323	22.5	20.4	24.8

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 2005-2009 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 udredning er foretaget i en anden region.

Andel patienter med prognostisk index (ISS), region								
Region	Ja	% Ja	95% KI	95% KI	Nej	% Nej	95% KI	95% KI
Hovedstaden	303	85.6	81.5	89.1	51	14.4	10.9	18.5
Sjælland	114	58.2	50.9	65.2	82	41.8	34.8	49.1
Syddanmark	294	82.8	78.5	86.6	61	17.2	13.4	21.5
Midtjylland	255	72.9	67.9	77.4	95	27.1	22.6	32.1
Nordjylland	141	80.6	73.9	86.2	34	19.4	13.8	26.1
Total	1107	77.4	75.2	79.6	323	22.6	20.4	24.8

Kommentar: Der er regional variation i gennemførelse af klassifikation i henhold til ISS ($p=0.0001$). 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 2005-2009 er undersøgt efter International Staging System (ISS) fordelt på afdelinger.

Andel patienter med prognostisk index (ISS), afdeling								
Afdeling	Ja	% Ja	95% KI	95% KI	Nej	% Nej	95% KI	95% KI
Rigshospitalet	177	87.2	81.8	91.5	26	12.8	8.5	18.2
Herlev	184	84.4	78.9	89.0	34	15.6	11.0	21.1
Roskilde	34	60.7	46.8	73.5	22	39.3	26.5	53.2
Næstved	25	32.9	22.5	44.6	51	67.1	55.4	77.5
Odense	165	84.2	78.3	89.0	31	15.8	11.0	21.7
Esbjerg	64	84.2	74.0	91.6	12	15.8	8.4	26.0
Vejle	95	78.5	70.1	85.5	26	21.5	14.5	29.9
Holstebro	20	30.3	19.6	42.9	46	69.7	57.1	80.4
Århus	181	91.4	86.6	94.9	17	8.6	5.1	13.4
Viborg	34	54.0	40.9	66.6	29	46.0	33.4	59.1
Ålborg	132	82.0	75.2	87.6	29	18.0	12.4	24.8
Total	1111	77.5	75.2	79.6	323	22.5	20.4	24.8

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 2005-2009 planlagt transplantation for 433 patienter. Af de 433 er der registreret primærbehandling på ca. 91% af patienterne hvoraf 326 er transplanterede og 67 ikke er transplanterede. Årsagen til at ca. 17% ikke er transplanterede er formentlig mortalitet inden transplantation, utilstrækkelig antal opsamlede stamceller, toksicitet under indledende behandling samt forværring af ko-morbiditet.

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

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

Tabel 26

Andel af patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som i årene 2005-2009 er planlagt behandlet med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte fordelt på alder.

Planlagte højdosis kemoterapi med stamcellestøtte af planlagt behandlede, fordelt på alder				
Alder	Ja	% Ja	Nej	% Nej
-49	59	88.1	8	11.9
50-54	57	80.3	14	19.7
55-59	82	75.9	26	24.1
60-64	161	78.9	43	21.1
65-69	72	36.2	127	63.8
70-74	1	0.6	180	99.4
75-79	1	0.5	195	99.5
80-	0	0.0	203	100.0
Total	433	35.2	796	64.8

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 2005-2009, som har gennemført planlagt højdosis kemoterapi med stamcellestøtte fordelt på alder.

Udførte af planlagte højdosis kemoterapi med stamcellestøtte, fordelt på alder				
Alder	Ja	% Ja	Nej	% Nej
-49	49	92.5	4	7.5
50-54	46	86.8	7	13.2
55-59	58	78.4	16	21.6
60-64	123	83.1	25	16.9
65-69	49	77.8	14	22.2
70-	1	50.0	1	50.0
Total	326	83.0	67	17.0

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

Tabel 28

Andel af patienter med nydiagnosticeret myelomatose i årene 2005-2009, som har gennemført planlagt behandling med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte fordelt på år.

Udførte af planlagte højdosis kemoterapi med stamcellestøtte, fordelt på år				
Årstal	Ja	% Ja	Nej	% Nej
2005	70	85.4	12	14.6
2006	79	82.3	17	17.7
2007	59	83.1	12	16.9
2008	65	83.3	13	16.7
2009	53	80.3	13	19.7
Total	326	83.0	67	17.0

Kommentar: Der er ingen forskel i gennemførelsen af højdosisbehandling gennem de 5 år, men data for 2009 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				
Region	Ja	% Ja	Nej	% Nej
Hovedstaden	110	84.6	20	15.4
Sjælland	58	84.1	11	15.9
Syddanmark	55	80.9	13	19.1
Midtjylland	67	79.8	17	20.2
Nordjylland	34	85.0	6	15.0
Total	324	82.9	67	17.1

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 2005-2009, som har gennemført planlagt behandling med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte fordelt på afdelinger og aldersgrupper.

Udførte af planlagte højdosis kemoterapi med stamcellestøtte, fordelt på alder og region												
Region	-49	%	50-54	%	55-59	%	60-64	%	65-69	%	70-	%
Hovedstaden	13	86.7	13	81.2	18	78.3	44	93.6	21	77.8	1	50.0
Sjælland	9	100.0	8	88.9	6	66.7	20	76.9	15	93.8	0	
Syddanmark	7	77.8	8	88.9	12	92.3	24	80.0	4	57.1	0	
Midtjylland	14	100.0	10	83.3	13	72.2	22	75.9	8	72.7	0	
Nordjylland	6	100.0	6	100.0	9	81.8	12	80.0	1	50.0	0	
Total	49	92.5	45	86.5	58	78.4	122	83.0	49	77.8	1	50.0

Kommentar: Gennemførligheden af højdosisbehandling varierer noget mellem regionerne specielt for aldersgruppen 65-69 år, men tallene er endnu små.

Tabel 31

Andel af patienter med nydiagnosticeret myelomatose i årene 2005-2009, som har gennemført planlagt behandling med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte fordelt på afdelinger.

Udførte af planlagte højdosis kemoterapi med stamcellestøtte, fordelt på afdelinger				
Afdeling	Ja	% Ja	Nej	% Nej
Rigshospitalet	100	90.9	10	9.1
Herlev	48	78.7	13	21.3
Odense	39	81.2	9	18.8
Århus	66	84.6	12	15.4
Ålborg	34	85.0	6	15.0
Øvrige	39	69.6	17	30.4
Total	326	83.0	67	17.0

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. (Øvrige = Roskilde, Næstved, Esbjerg, Vejle, Viborg, Holstebro)

Tabel 32

Andel af patienter med nydiagnosticeret myelomatose i årene 2005-2009, som har gennemført planlagt behandling med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte fordelt på afdelinger og aldersgrupper.

Udførte af planlagte højdosis kemoterapi med stamcellestøtte, fordelt på alder og afdeling												
Afdeling	-49	%	50-54	%	55-59	%	60-64	%	65-69	%	70-	%
Rigshospitalet	12	92.3	10	83.3	15	88.2	40	93.0	22	91.7	1	100.0
Herlev	6	85.7	6	85.7	9	69.2	18	90.0	9	69.2	0	0.0
Odense	5	71.4	7	100.0	8	100.0	18	81.8	1	25.0	0	
Århus	13	100.0	11	91.7	12	75.0	22	81.5	8	80.0	0	
Ålborg	7	100.0	5	100.0	9	81.8	12	80.0	1	50.0	0	
Øvrige	6	100.0	7	70.0	5	55.6	13	61.9	8	80.0	0	
Total	49	92.5	46	86.8	58	78.4	123	83.1	49	77.8	1	50.0

Kommentarer: Der er store variationer mellem afdelingerne i gennemførligheden af planlagt højdosis-behandling, men tallene er små og en stor del af patienterne registreres på centerafdelinger selvom diagnosen blev stillet decentralt. (Øvrige = Roskilde, Næstved, Esbjerg, Vejle, Viborg, Holstebro).

B.6. Knoglesygdom og bisfosfonatbehandling

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

Graden af knoglesygdom bedømt ved total skelet rgt: Definition af knogleforandringer: enkelte (færre end 4 osteolytiske foci), multiple (mere end 3 osteolytiske foci), diffus (generel halisterese uden osteolytiske foci), ingen (hverken halisterese eller osteolytiske foci)

Tabel 33

Fordeling af graden af knogleforandringer hos patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som er registreret i databasen for årene 2005-2009 fordelt på årstal.

Andel patienter med knogleforandringer fordelt efter grad								
Årstal	Ingen	%	Diffus	%	Enkelte	%	Multiple	%
2005	44	16.9	23	8.8	77	29.5	117	44.8
2006	62	20.7	30	10.0	59	19.7	148	49.5
2007	70	23.6	29	9.8	64	21.6	133	44.9
2008	60	21.0	32	11.2	84	29.4	110	38.5
2009	55	20.4	25	9.3	63	23.4	126	46.8
Total	291	20.6	139	9.9	347	24.6	634	44.9

Kommentar: Graden af knogleforandringer på diagnosetidspunktet er konstant gennem undersøgelsesperioden. (For 23 patienter manglede oplysninger om knogleforandringer).

Tabel 34

Andel af patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som i årene 2005-2009 er planlagt behandlet med bisfosfonat fordelt på graden af knogleforandringer.

Andel patienter planlagtbehandlet med bisfosfonater, fordelt efter graden af knoglesygdom og år								
Årstal	Ingen		Diffus		Enkelte		Multiple	
	Ja	% Ja	Ja	% Ja	Ja	% Ja	Ja	% Ja
2005	10	22.7	12	52.2	45	58.4	94	80.3
2006	13	21.0	16	53.3	36	61.0	125	84.5
2007	12	17.1	16	55.2	28	43.8	102	76.7
2008	10	16.7	19	59.4	52	61.9	85	77.3
2009	11	20.0	18	72.0	34	54.0	106	84.1
Total	56	19.2	81	58.3	195	56.2	512	80.8

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

Tabel 35

Andel af patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som i årene 2005-2009 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								
Region	Ingen		Diffus		Enkelte		Multiple	
	Ja	% Ja	Ja	% Ja	Ja	% Ja	Ja	% Ja
Hovedstaden	11	22.4	24	63.2	40	46.5	146	84.4
Sjælland	10	25.6	13	54.2	11	33.3	74	77.1
Syddanmark	23	27.4	25	55.6	67	73.6	104	78.8
Midtjylland	5	6.6	9	52.9	55	53.9	119	79.9
Nordjylland	7	16.7	10	66.7	21	61.8	67	81.7
Total	56	19.3	81	58.3	194	56.1	510	80.7

Kommentar: Andelen af patienter med planlagt bisfosfonatbehandling stiger med graden af knogleinvolvering og er ikke forskellig mellem regionerne.

Tabel 36

Andel af patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som i årene 2005-2009 er planlagt behandlet med bisfosfonatbehandling fordelt på graden af knogleforandringer og afdeling.

Andel patienter planlagt behandlet med bisfosfonater, fordelt på afdeling og knoglesygdom								
Afdeling	Ingen		Diffus		Enkelte		Multiple	
	Ja	% Ja	Ja	% Ja	Ja	% Ja	Ja	% Ja
Rigshospitalet	6	20.0	8	61.5	17	30.4	81	81.8
Herlev	10	31.2	18	64.3	27	61.4	95	87.2
Roskilde	4	25.0	2	50.0	4	33.3	14	60.9
Næstved	1	10.0	9	52.9	4	50.0	32	80.0
Odense	9	20.9	17	50.0	41	80.4	54	80.6
Esbjerg	12	66.7	5	100.0	21	84.0	27	96.4
Vejle	3	9.7	5	41.7	8	33.3	33	63.5
Holstebro	3	23.1	6	66.7	16	76.2	11	52.4
Århus	1	2.9	0	0.0	35	57.4	91	92.9
Viborg	1	4.3	2	50.0	2	11.1	7	41.2
Ålborg	6	15.0	9	75.0	20	74.1	67	83.8
Total	56	19.2	81	58.3	195	56.2	512	80.8

Kommentar: Andelen af patienter med planlagt bisfosfonat behandling stiger med graden af knogleinvolvering, men der er betydelig variation mellem afdelingerne, nemlig fra 52% 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 37

Andel af patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som i årene 2005-2009 er startet bisfosfonatbehandling fordelt på graden af knogleforandringer.

Andel patienter behandlede med bisfosfonater, fordelt efter graden af knoglesygdom								
Årstal	Ingen		Diffus		Enkelte		Multiple	
	Ja	% Ja	Ja	% Ja	Ja	% Ja	Ja	% Ja
2005	13	39.4	11	57.9	44	74.6	80	75.5
2006	21	42.9	15	62.5	29	55.8	112	79.4
2007	13	22.4	15	71.4	23	47.9	83	72.8
2008	9	23.7	14	58.3	41	60.3	72	76.6
2009	7	25.9	10	76.9	28	65.1	71	80.7
Total	63	30.7	65	64.4	165	61.1	418	77.0

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

Tabel 38

Andel af patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som i årene 2005-2009 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								
Region	Ingen		Diffus		Enkelte		Multiple	
	Ja	% Ja	Ja	% Ja	Ja	% Ja	Ja	% Ja
Hovedstaden	15	41.7	15	50.0	39	55.7	119	76.3
Sjælland	9	28.1	10	66.7	10	40.0	64	74.4
Syddanmark	22	37.9	23	67.6	44	65.7	85	75.9
Midtjylland	10	19.2	9	64.3	49	62.8	102	81.6
Nordjylland	7	25.9	8	100.0	22	75.9	47	75.8
Total	63	30.7	65	64.4	164	61.0	417	77.1

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

Tabel 39

Andel af patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som i årene 2005-2009 er startet bisfosfonatbehandling fordelt på graden af knogleforandringer og afdeling.

Andel patienter behandlede med bisfosfonater, fordelt efter afdeling og graden af knoglesygdom								
Afdeling	Ingen		Diffus		Enkelte		Multiple	
	Ja	% Ja	Ja	% Ja	Ja	% Ja	Ja	% Ja
Rigshospitalet	8	29.6	8	72.7	20	40.0	73	80.2
Herlev	12	57.1	10	45.5	25	78.1	69	71.9
Roskilde	2	15.4	0		2	22.2	14	70.0
Næstved	2	28.6	7	58.3	3	60.0	28	75.7
Odense	7	25.9	16	64.0	24	63.2	44	75.9
Esbjerg	10	66.7	4	100.0	15	83.3	23	95.8
Vejle	6	28.6	6	60.0	6	31.6	28	66.7
Holstebro	3	30.0	6	75.0	14	73.7	13	65.0
Århus	6	22.2	0		35	74.5	77	90.6
Viborg	1	9.1	1	50.0	1	12.5	3	33.3
Ålborg	6	23.1	7	100.0	20	80.0	46	75.4
Total	63	30.7	65	64.4	165	61.1	418	77.0

Kommentar: Andelen af patienter med gennemført bisfosfonat behandling stiger med graden af knogleinvolvering, men der er betydelig variation mellem afdelingerne (fra 33% til 96%) for patienter som principielt burde behandles medmindre der er kontraindikationer fx uræmi.

11.6. Registreringsdata (kvalitet, grad)

11.6.A Registrerede/forventede

Tabel 40

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

Andel patienter i database ud af LPR				
Afdeling	Ja	% Ja	Nej	% Nej
Rigshospitalet	228	93.4	16	6.6
Herlev	231	93.1	17	6.9
Roskilde	61	91.0	6	9.0
Næstved	84	97.7	2	2.3
Odense	195	77.1	58	22.9
Esbjerg	85	89.5	10	10.5
Vejle	122	82.4	26	17.6
Holstebro	80	100.0	0	0.0
Århus	199	100.0	0	0.0
Viborg	63	100.0	0	0.0
Ålborg	163	97.0	5	3.0
Total	1511	91.5	140	8.5

Kommentar: Samkøringen omfatter alle patienter i myelomatose databasen, dvs. DC 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.

Tabel 41

Samkøring af myelomatose databasen med Landspatientregistret (LPR) for 2009 og sammenlignet med de foregående 4 år fordelt på afdelinger.

Andel patienter i database ud af LPR i 2009 sammenlignet med de foregående 4 år									
Afdeling	2005-2008			2009			Total		
	Ja	% Ja	N	Ja	% Ja	N	Ja	% Ja	N
Rigshospitalet	186	94.9	196	42	87.5	48	228	93.4	244
Herlev	179	93.2	192	52	92.9	56	231	93.1	248
Roskilde	49	89.1	55	12	100.0	12	61	91.0	67
Næstved	57	98.3	58	27	96.4	28	84	97.7	86
Odense	168	78.9	213	27	67.5	40	195	77.1	253
Esbjerg	76	96.2	79	9	56.2	16	85	89.5	95
Vejle	110	93.2	118	12	40.0	30	122	82.4	148
Holstebro	60	100.0	60	20	100.0	20	80	100.0	80
Århus	164	100.0	164	35	100.0	35	199	100.0	199
Viborg	53	100.0	53	10	100.0	10	63	100.0	63
Ålborg	118	100.0	118	45	90.0	50	163	97.0	168
Total	1220	93.4	1306	291	84.3	345	1511	91.5	1651

Kommentar: Samkøringen omfatter alle patienter i myelomatose databasen dvs. DC 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. Enkelte afdelinger mangler tilsyneladende patienter, hvilket og afspejler sig i antallet af registrerede patienter på de pågældende afdelinger i 2009.

Indleverede skemaer for patienter med diagnosen myelomatose (DC 90.0)

Registrering af primærskemaer mangler i cirka 20 % 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 2009, 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 42

Andel af patienter, som i årene 2005-2009 er registrerede i myelomatose databasen, hvor der er indleveret primærskema.

Andel patienter med primærskema, fordelt på afdelinger				
Afdeling	Ja	% Ja	Nej	% Nej
Rigshospitalet	214	89.9	24	10.1
Herlev	187	80.6	45	19.4
Roskilde	50	78.1	14	21.9
Næstved	67	81.7	15	18.3
Odense	162	77.1	48	22.9
Esbjerg	65	81.2	15	18.8
Vejle	99	78.6	27	21.4
Holstebro	63	84.0	12	16.0
Århus	177	82.3	38	17.7
Viborg	31	47.0	35	53.0
Ålborg	131	75.3	43	24.7
Total	1246	79.8	316	20.2

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

Tabel 43

Andel af registrerede patienter som har fået indleveret primærskema afdeling for 2009 sammenlignet med de tidligere 4 år.

Andel patienter med primærskema, fordelt på afdelinger i 2009 sammenlignet med de fire foregående år									
Afdeling	2005-2008			2009			Total		
	Ja	% Ja	N	Ja	% Ja	N	Ja	% Ja	N
Rigshospitalet	175	90.7	193	39	86.7	45	214	89.9	238
Herlev	149	82.8	180	38	73.1	52	187	80.6	232
Roskilde	43	84.3	51	7	53.8	13	50	78.1	64
Næstved	49	90.7	54	18	64.3	28	67	81.7	82
Odense	148	81.3	182	14	50.0	28	162	77.1	210
Esbjerg	63	88.7	71	2	22.2	9	65	81.2	80
Vejle	93	81.6	114	6	50.0	12	99	78.6	126
Holstebro	50	87.7	57	13	72.2	18	63	84.0	75
Århus	142	80.7	176	35	89.7	39	177	82.3	215
Viborg	28	50.0	56	3	30.0	10	31	47.0	66
Ålborg	111	86.7	128	20	43.5	46	131	75.3	174
Total	1051	83.3	1262	195	65.0	300	1246	79.8	1562

Kommentar: Indleveringen af primærskemaer lavere i 2009 og varierer fortsat meget mellem afdelingerne og er for enkelte afdelinger alt for lav. Andel indleverede primærskemaer bør ligge på mindst 80%.

Tabel 44

Andel af patienter, som i årene 2005-2009 er registrerede i myelomatose databasen, hvor der er indleveret sekundærskema.

Antal patienter med sekundærskema, fordelt på afdelinger				
Afdeling	Ja	% Ja	Nej	% Nej
Rigshospitalet	57	23.9	181	76.1
Herlev	41	17.7	191	82.3
Roskilde	12	18.8	52	81.2
Næstved	16	19.5	66	80.5
Odense	46	21.9	164	78.1
Esbjerg	18	22.5	62	77.5
Vejle	46	36.5	80	63.5
Holstebro	11	14.7	64	85.3
Århus	52	24.2	163	75.8
Viborg	7	10.6	59	89.4
Ålborg	25	14.4	149	85.6
Total	331	21.2	1231	78.8

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

Tabel 45

Andel af patienter i årene 2009 er registrerede i myelomatose databasen, hvor der er indleveret sekundærskema og sammenlignet med de foregående 4 år.

Antal patienter med sekundærskema, fordelt på afdelinger i 2009 sammenlignet med de fire foregående år									
Afdeling	2005-2008			2009			Total		
	Ja	% Ja	Nej	Ja	% Ja	Nej	Ja	% Ja	Nej
Rigshospitalet	52	26.9	193	5	11.1	45	57	23.9	238
Herlev	39	21.7	180	2	3.8	52	41	17.7	232
Roskilde	12	23.5	51	0	0.0	13	12	18.8	64
Næstved	16	29.6	54	0	0.0	28	16	19.5	82
Odense	45	24.7	182	1	3.6	28	46	21.9	210
Esbjerg	18	25.4	71	0	0.0	9	18	22.5	80
Vejle	45	39.5	114	1	8.3	12	46	36.5	126
Holstebro	10	17.5	57	1	5.6	18	11	14.7	75
Århus	49	27.8	176	3	7.7	39	52	24.2	215
Viborg	7	12.5	56	0	0.0	10	7	10.6	66
Ålborg	21	16.4	128	4	8.7	46	25	14.4	174
Total	314	24.9	1262	17	5.7	300	331	21.2	1562

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

Tabel 46

Andel af patienter, som i årene 2005-2009 er registrerede i myelomatose databasen, hvor der er indleveret follow-up skema.

Andel patienter med follow-up skema, fordelt på afdelinger				
Afdeling	Ja	% Ja	Nej	% Nej
Rigshospitalet	41	17.2	197	82.8
Herlev	105	45.3	127	54.7
Roskilde	41	64.1	23	35.9
Næstved	31	37.8	51	62.2
Odense	86	41.0	124	59.0
Esbjerg	25	31.2	55	68.8
Vejle	42	33.3	84	66.7
Holstebro	32	42.7	43	57.3
Århus	70	32.6	145	67.4
Viborg	27	40.9	39	59.1
Ålborg	67	38.5	107	61.5
Total	567	36.3	995	63.7

Tabel 47

Andel af patienter i årene 2009 er registrerede i myelomatose databasen, hvor der er indleveret follow-up skema og sammenlignet med de foregående 4 år.

Antal patienter med follow-up skema, fordelt på afdelinger i 2009 sammenlignet med de fire foregående år									
Afdeling	2005-2008			2009			Total		
	Ja	% Ja	N	Ja	% Ja	N	Ja	% Ja	N
Rigshospitalet	35	18.1	193	6	13.3	45	41	17.2	238
Herlev	85	47.2	180	20	38.5	52	105	45.3	232
Roskilde	36	70.6	51	5	38.5	13	41	64.1	64
Næstved	26	48.1	54	5	17.9	28	31	37.8	82
Odense	82	45.1	182	4	14.3	28	86	41.0	210
Esbjerg	24	33.8	71	1	11.1	9	25	31.2	80
Vejle	39	34.2	114	3	25.0	12	42	33.3	126
Holstebro	30	52.6	57	2	11.1	18	32	42.7	75
Århus	60	34.1	176	10	25.6	39	70	32.6	215
Viborg	25	44.6	56	2	20.0	10	27	40.9	66
Ålborg	54	42.2	128	13	28.3	46	67	38.5	174
Total	496	39.3	1262	71	23.7	300	567	36.3	1562

Kommentar til tabel 46 og 47: Ud fra en 3 års mortalitet på ca. 55 % ville man have forventet væsentlig flere follow-up skemaer (ca. 750).

11.7. Total overlevelse

Denne årsrapport viser overlevelsedata også for de sjældnere diagnosegrupper: solitært myelom (ekstraøssøst eller øssøst) eller plasmacelle leukæmi. Som det er kendt fra litteraturen er prognosen for solitære myelomer bedre end for myelomatose, men endnu er populationerne for små og observationstiden for kort til at dokumentere langtidsoverlevelse for nogle af 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 patienter under og over 65 år. For gruppen under 65 år er median overlevelse stadig ikke nået (dvs. markant længere end 5 år). Dette er i overensstemmelse med overlevelsedata rapporteret i internationale studier. Yngre patienter tilbydes højdosis kemoterapi med stamcellestøtte, hvilket forklarer den bedre overlevelse for denne gruppe.

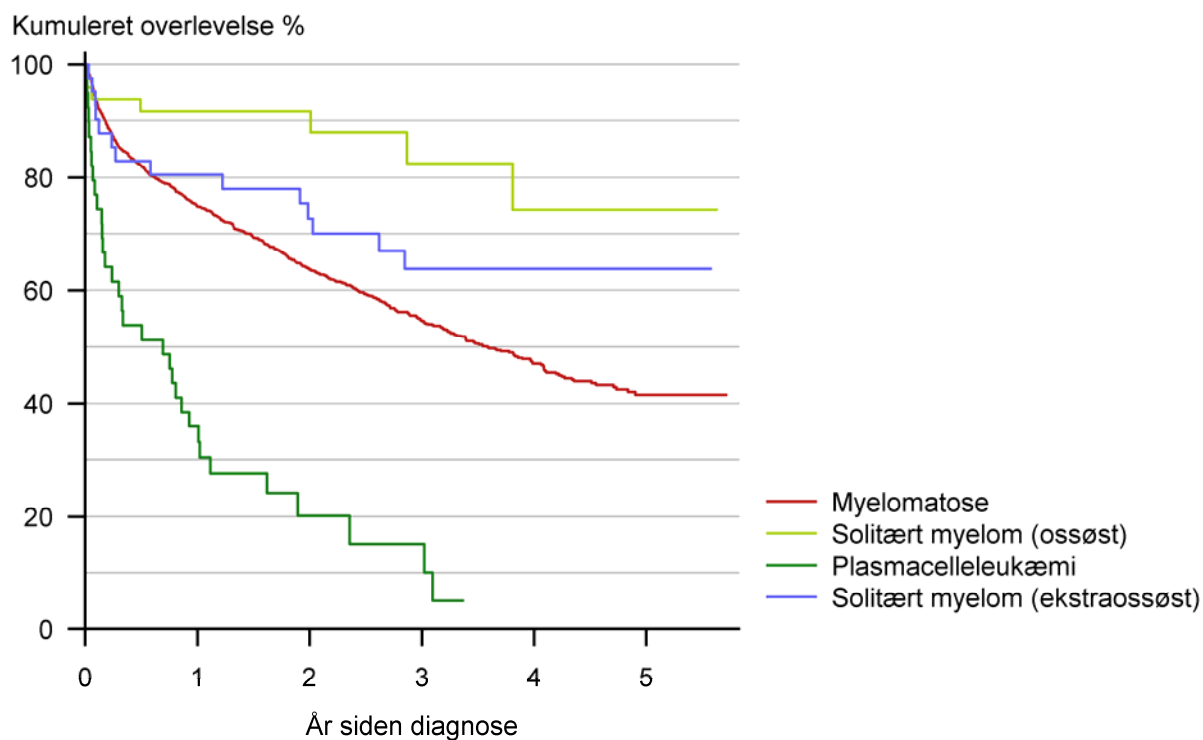
Den samlede mediane overlevelse for gruppen af patienter over 65 år er knapt 2½ år, hvilket er lavere end de 3 år, der ofte rapporteres i kliniske studier omfattende denne aldersgruppe. Databasen er populationsbaseret, hvilket betyder, at alle patienter uanset alder og ko-morbiditet er indrapporteret. I gruppen af patienter over 65 år udgør de meget ældre (> 80 år) mere end 25 %. De ældste patienter har en dårligere prognose, hvilket fremgår af Figur 18. Denne gruppe af meget ældre patienter indgår sjældent i internationale studier.

11.7.A. Total overlevelse efter alder og region

Alle patienter

Figur 16

Samlet overlevelse for patienter indrapporteret til myelomatose databasen for perioden 2005-2009 fordelt på alle diagnoser (solitært myelom (ekstraøssøst eller øssøst) eller plasmacelle leukæmi)

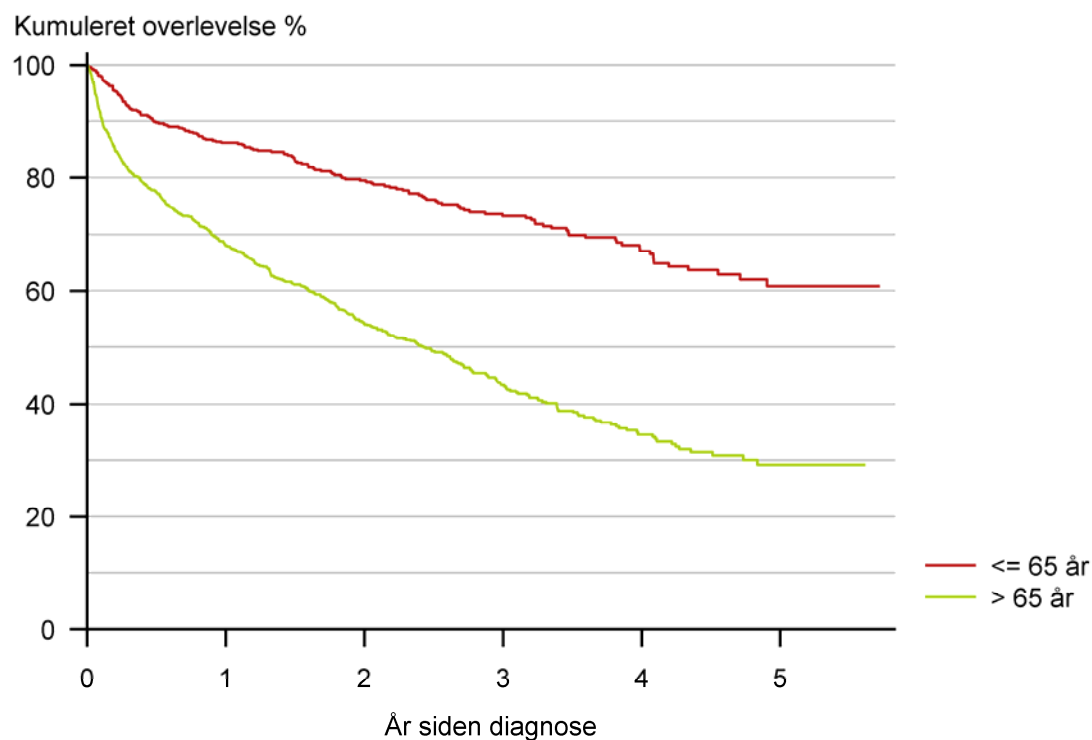


Kommentar: Forventede overlevelsesresultater med dårligere overlevelse for patienter, som debuterer med plasmacelle leukæmi og bedre overlevelse for patienter med solitære myelomer.

De efterfølgende data omfatter alene patienter med diagnosen myelomatose.

Figur 17

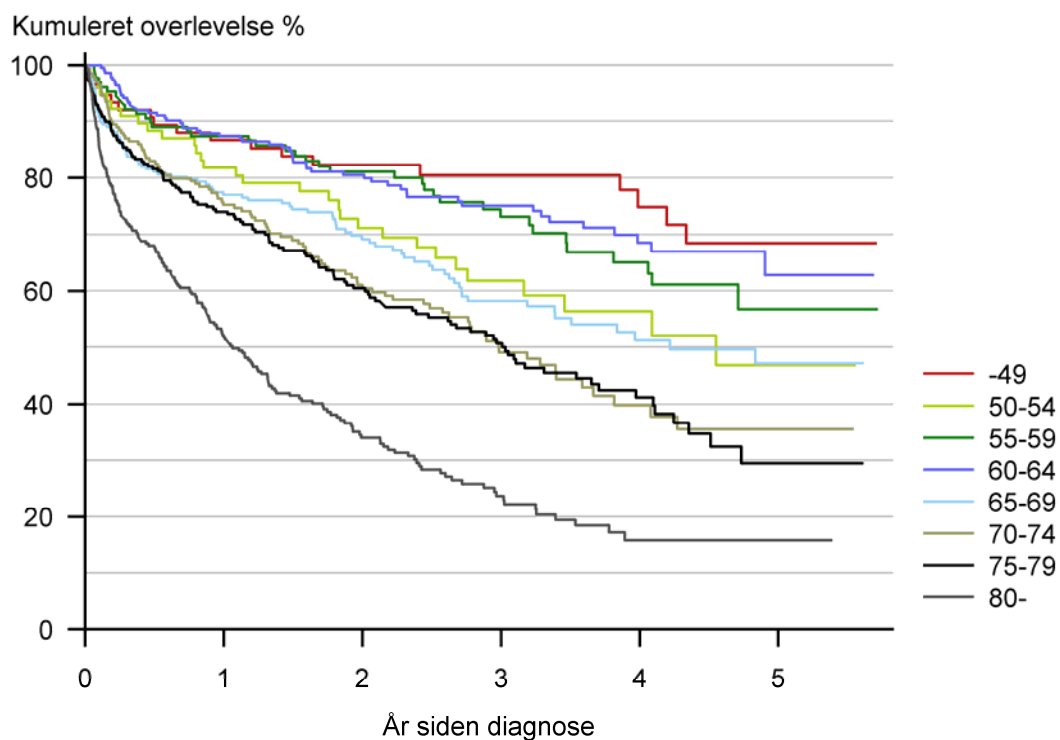
Overlevelse for patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som er indrapporterede til databasen for perioden 2005-2009, opdelt efter alder – henholdsvis over 65 år og 65 år eller derunder -



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

Figur 18

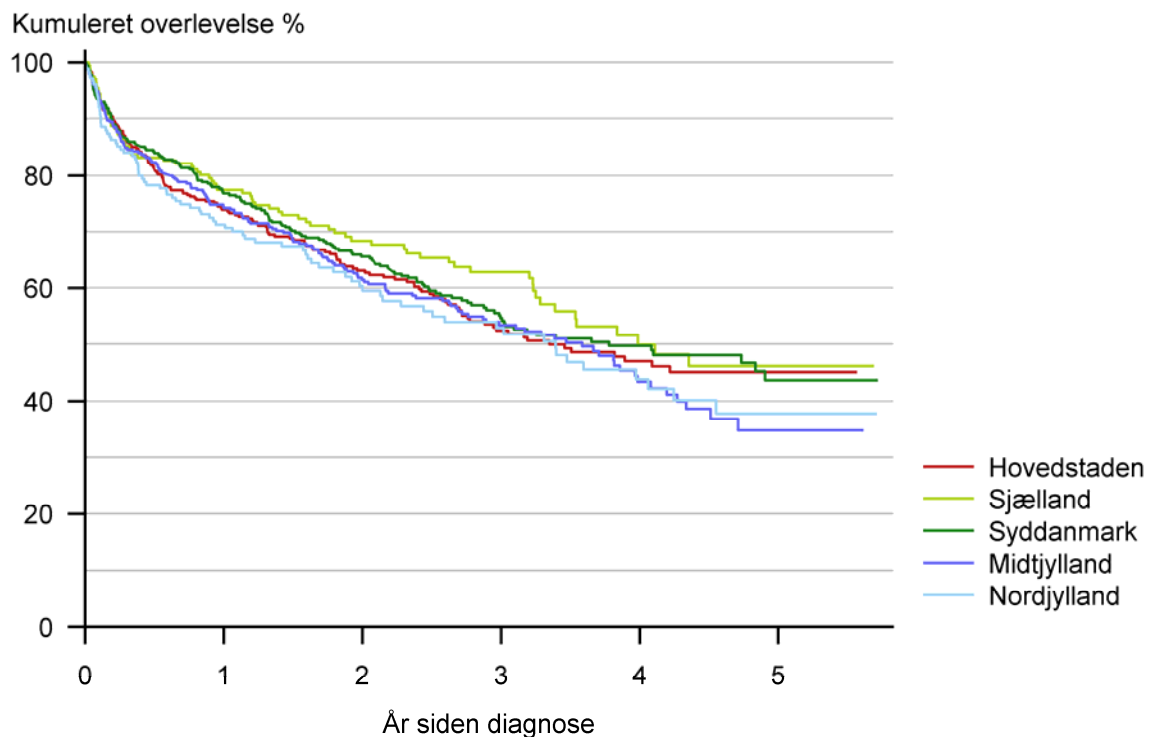
Overlevelse for patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som er indrapporterede til databasen for perioden 2005-2009, fordelt på forskellige aldersgrupper.



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

Figur 19

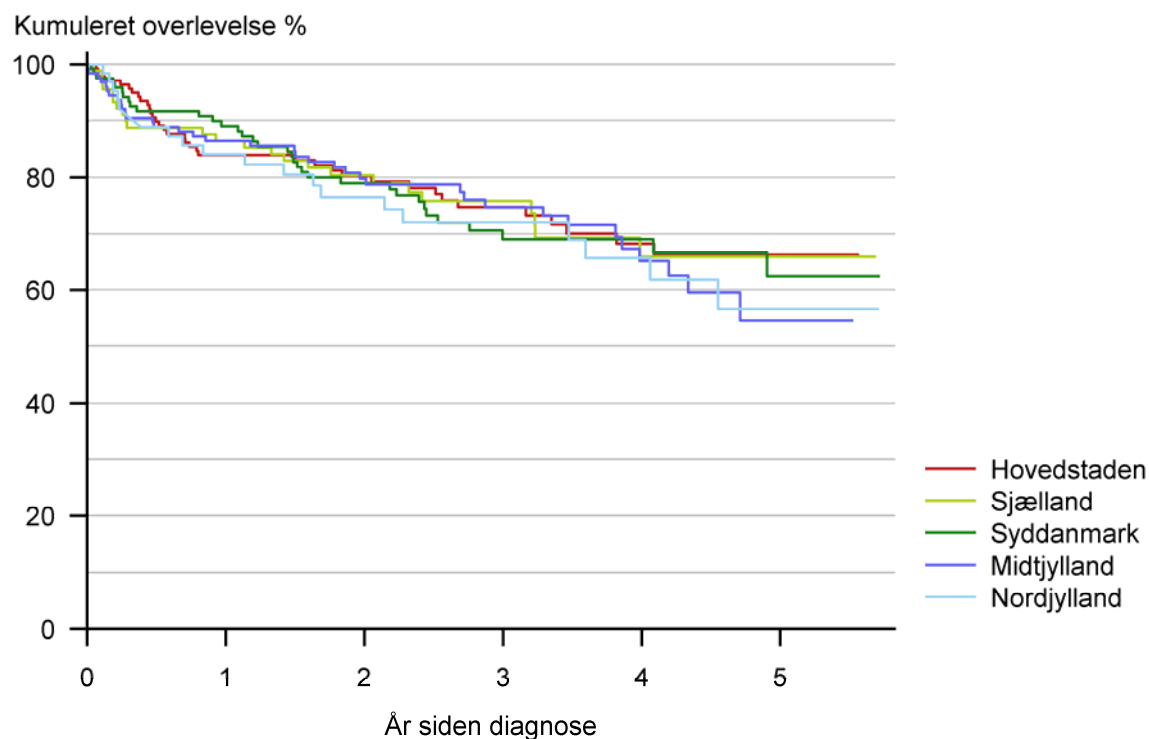
Samlet overlevelse for patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som er indrapporterede til databasen for perioden 2005-2009, fordelt på regioner. Patienterne er anført i henhold til den region, hvor de har hjemadresse. Der kan således være patienter i en region, som har modtaget behandlingen i en anden region.



Kommentar: Der er ingen forskel i overlevelsen for myelomatose patienter mellem regionerne ($P=0.4$).

Figur 20

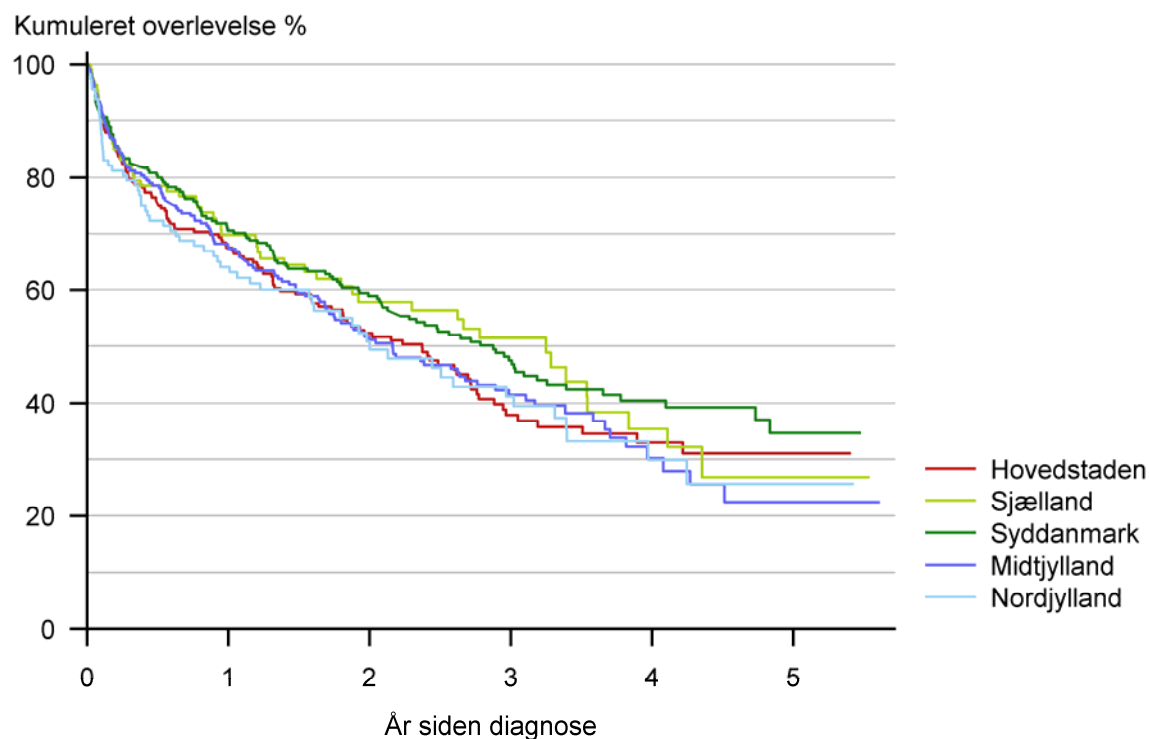
Overlevelse for patienter med nydiagnosticeret myelomatose på 65 år og derunder fordelt på regioner. Baseret på data indrapporteret til databasen for perioden 2005-2009. Patienterne er anført i henhold til den region, hvor de har hjemadresse. Der kan således være patienter i en region, som har modtaget behandlingen i en anden region.



Kommentar: Der er ingen forskel i overlevelsen for myelomatose patienter på 65 år og derunder mellem regionerne ($P=0.97$).

Figur 21

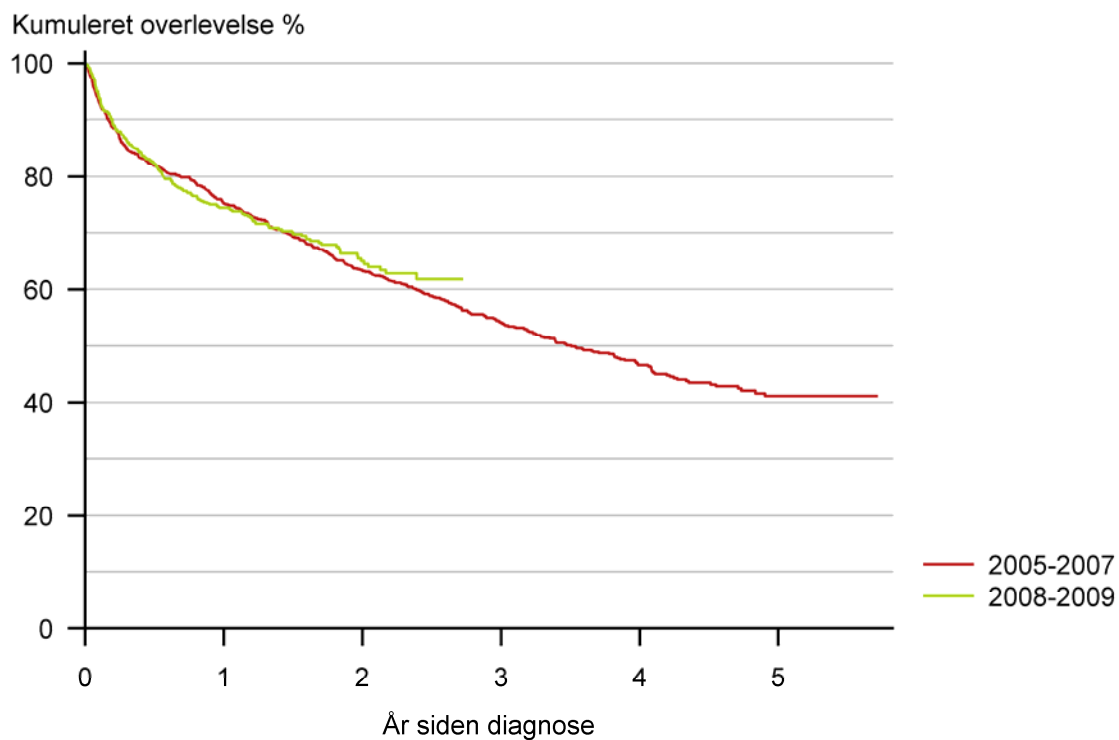
Overlevelse for patienter med nydiagnosticeret myelomatose over 65 år fordelt på regioner. Baseret på data indrapporteret til databasen for perioden 2005-2009. Patienterne er anført i henhold til den region, hvor de har hjemadresse. Der kan således være patienter i en region, som har modtaget behandlingen i en anden region.



Kommentar: Der er ingen forskel i overlevelsen for myelomatose patienter over 65 år mellem regionerne

Figur 22

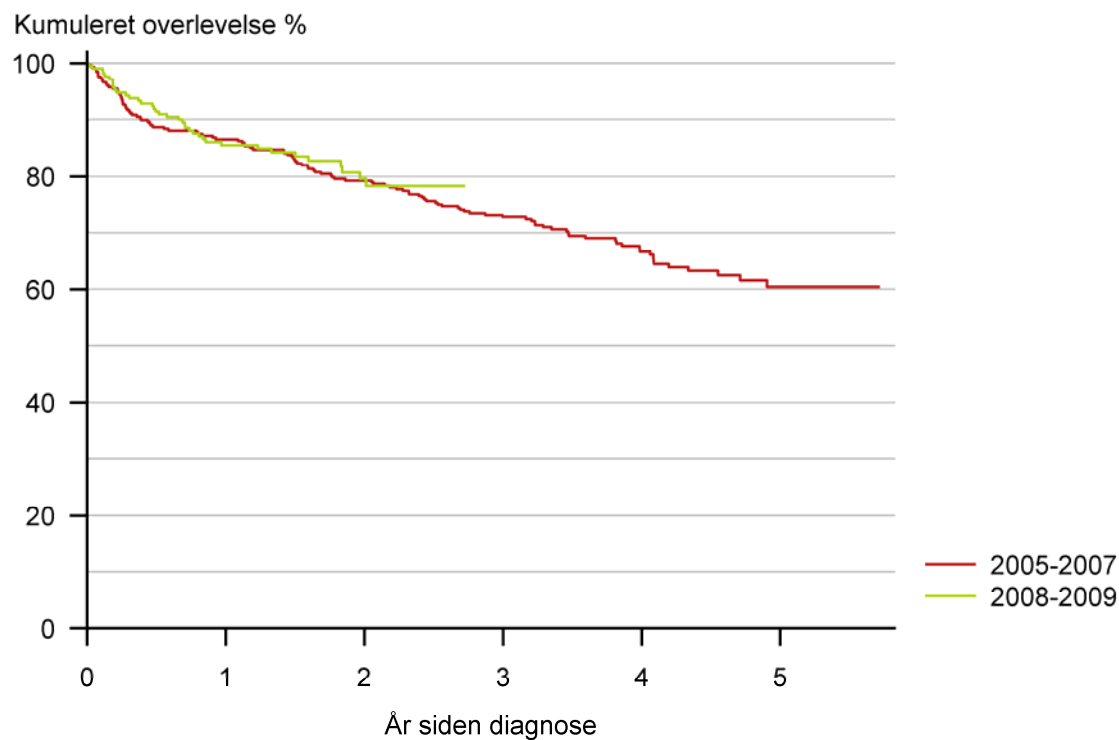
Overlevelse for forskellige diagnoseperioder for patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som er indrapporteret til databasen i perioden 2005-2009.



Kommentar Der er ingen forskel i overlevelsen for myelomatose patienter i de to perioder 2005-2007 og 2008-2009 ($P=0.7$).

Figur 23

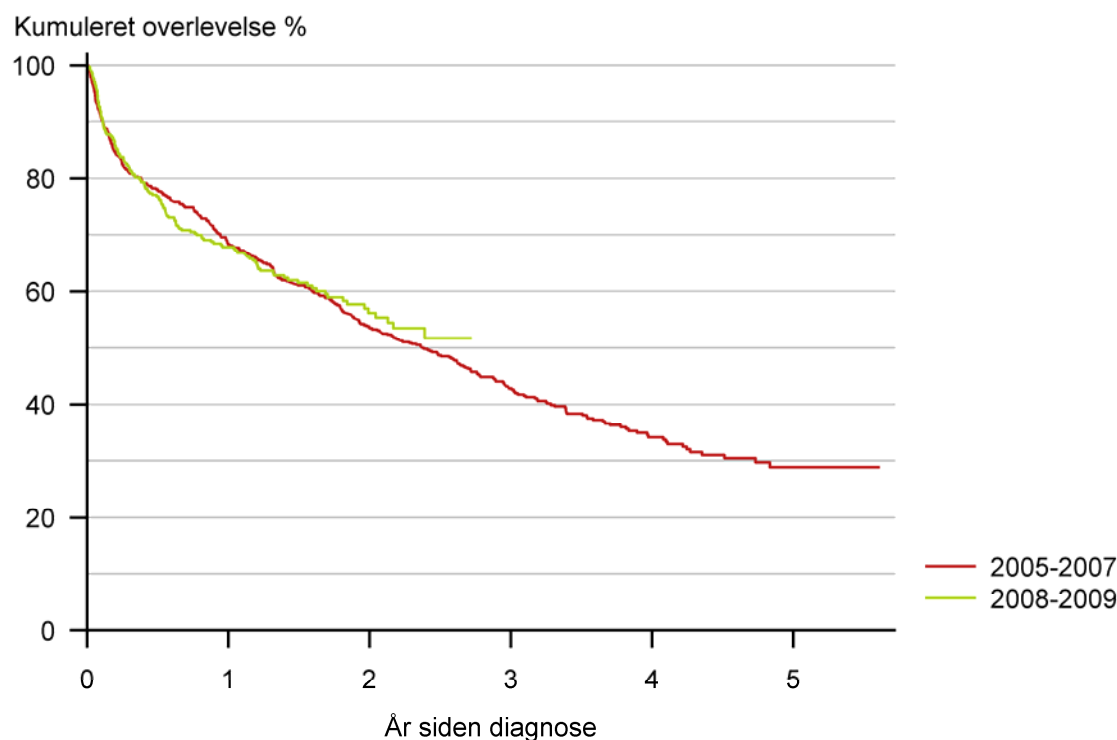
Overlevelse for forskellige diagnoseperioder for patienter med nydiagnosticeret myelomatose på 65 år og derunder indrapporteret til databasen for perioden 2005-2009



Kommentar: Der er ingen forskel i overlevelsen for myelomatose patienter på 65 år og derunder i de to perioder 2005-2007 og 2008-2009 ($P=0.7$).

Figur 24

Overlevelse for forskellige diagnoseperioder for patienter med nydiagnosticeret myelomatose over 65 år indrapporteret til databasen for perioden 2005-2009.



Kommentar: Der er ingen forskel i overlevelsen for myelomatose patienter over 65 år i de to perioder 2005-2007 og 2008-2009 ($P=0.6$).

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 vis udstrækning følges.

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

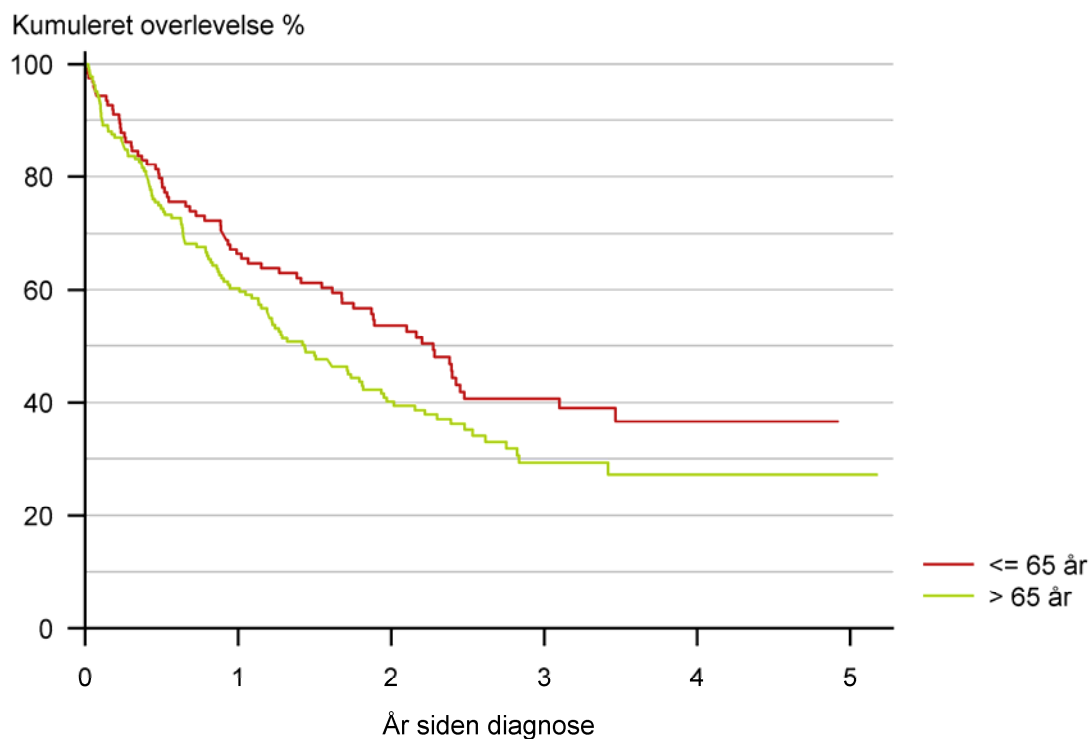
Den dårligere overlevelse for patienter over 65 år sammenlignet med internationale data er umiddelbart forklaret ved brugen af populationsbaserede data. Det rejser spørgsmålet om muligheden for forbedring af prognosen for denne gruppe af patienter.

De forbedrede responsrater (se Tabel 15) har endnu ikke vist signifikant forbedret overlevelse.

11.7.B. Overlevelse efter 1. relaps

Figur 25

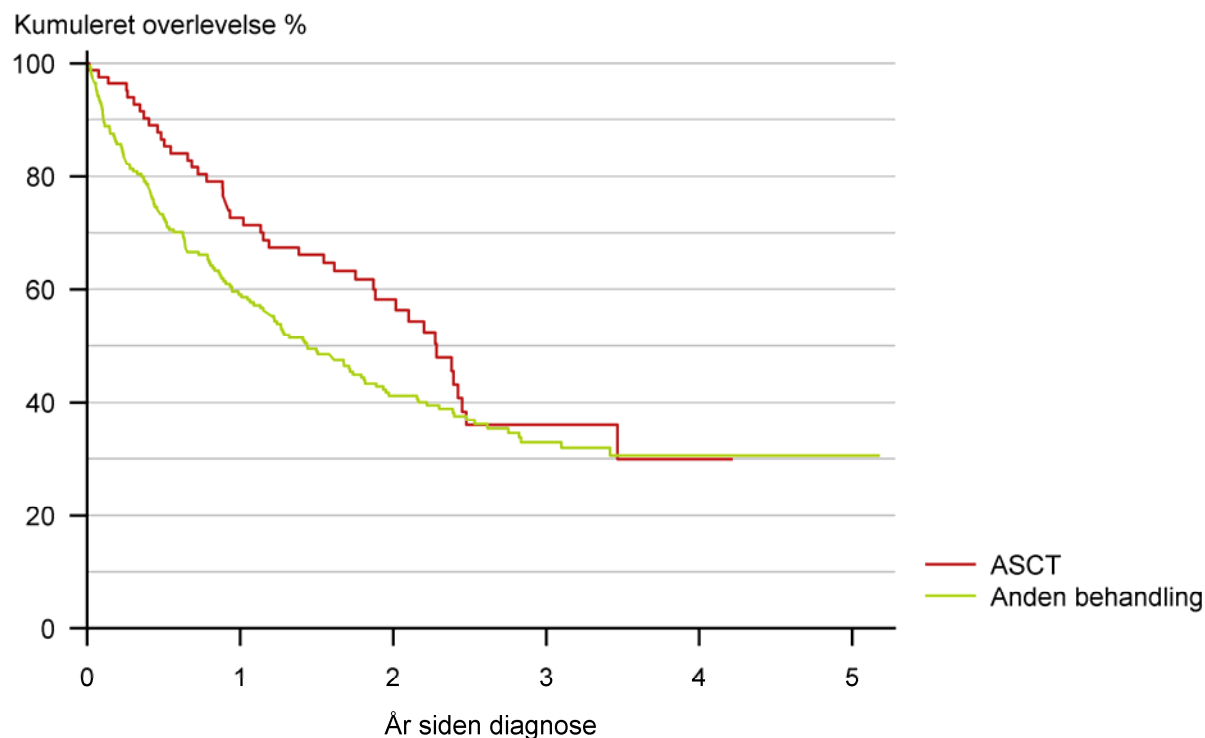
Overlevelse efter første relaps for patienter med myelomatose fordelt på aldersgrupper - henholdsvis under eller lig 65 år eller derover - indrapporteret til myelomatose databasen for perioden 2005-2009.



Kommentar: Der er en tendens til, at overlevelsen efter første relaps er længere for de yngre myelomatose patienter på 65 år eller derunder (P=0.06).

Figur 26

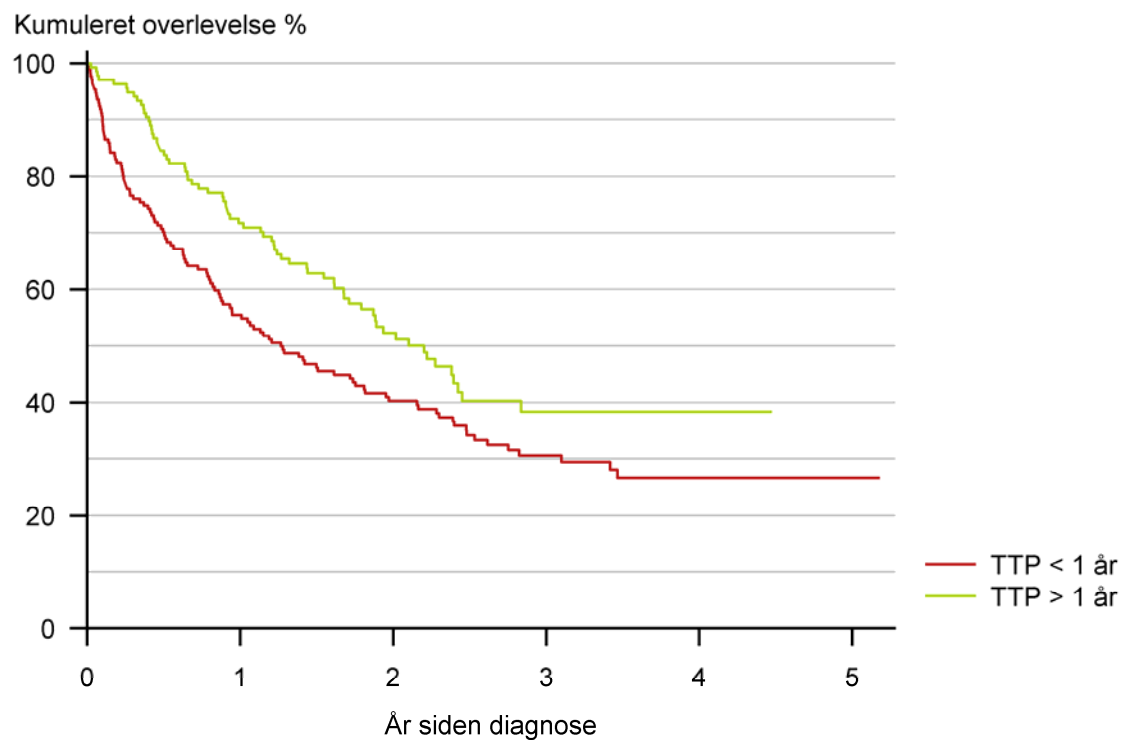
Overlevelse efter første relaps for patienter med myelomatose primært behandlet med højdosis kemoterapi med stamcellestøtte (ASCT) og andre patienter indrapporteret til myelomatose databasen for perioden 2005-2009.



Kommentar: Der er en tendens ($P=0.07$) til, at overlevelsen efter 1. relaps er længere for patienter der har modtaget højdosis kemoterapi med stamcellestøtte. ASCT gruppen omfatter overvejende patienter under 65 år, men hvor patienter der ikke gennemfører højdosis behandling pga ko-morbiditet eller tidligt relaps er udelukket samtidig med, at patienter i alderen 65-70 år som har kunnet gennemføre ASCT er medtaget.

Figur 27

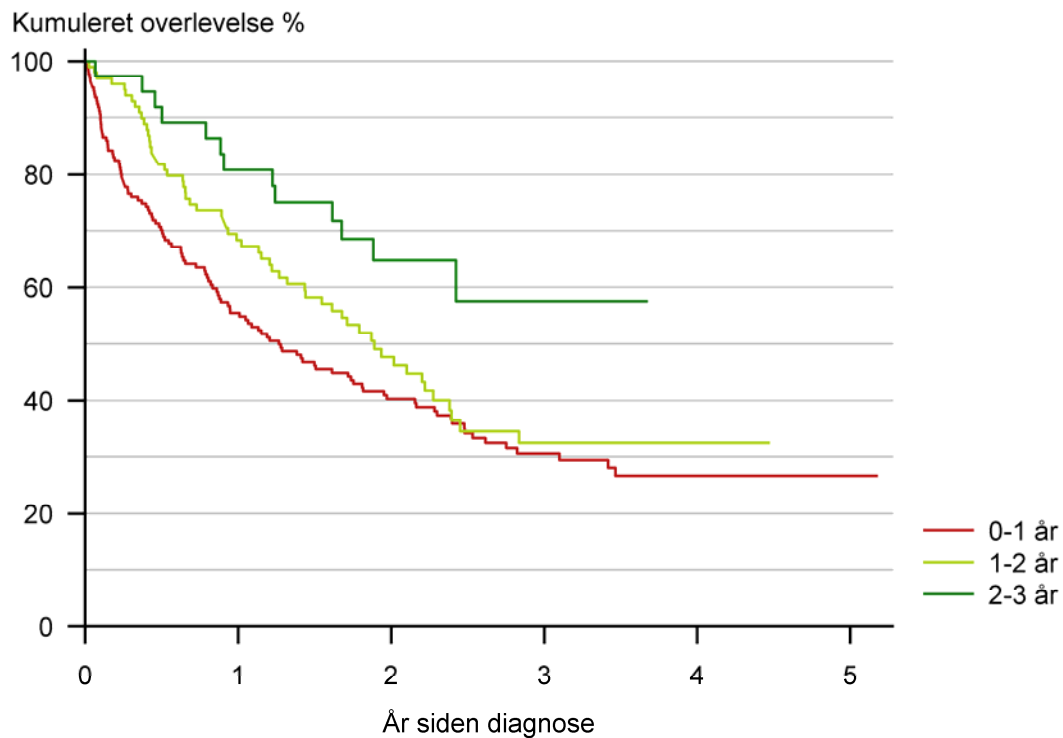
Overlevelse efter første relaps for patienter med myelomatose i forhold til tidligt eller sent relaps (time to progression (TTP) mere eller mindre end 1 år) for de patienter, som er indrapporteret til myelomatose databasen i perioden 2005-2009.



Kommentar: Der er signifikant længere overlevelse efter 1. relaps for myelomatose patienter med et sent relaps (TTP mere end 1 år) ($P=0.009$).

Figur 28

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 2005-2009.



Kommentar: Der er signifikant forskel i overlevelsen efter 1. relaps mellem myelomatose patienter, der har relaps inden for det første år, andet år og de øvrige patienter ($P=0.002$).

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 (se bilag A)

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 65 år. For patienter som ikke har fået gennemført laboratorieundersøgelser som er nødvendige for stadienddelingen synes prognosen at svare til det højeste stadie (ISS III), hvilket kan afspejle at denne gruppe omfatter de dårligste patienter som indlægges akut i vagtperioder. I vagtperioder kan man vælge at starte behandling hos de dårligste patienter selvom ikke alle nødvendige blodprøver er taget.

Tabel 48

Fordelingen af patienter med nydiagnosticeret myelomatose for årene 2005-2009 på de enkelte ISS grupper med angivelse af andelen af ikke placerbare patienter pga manglende data (NA)

Fordeling af ISS, pr. år								
Årstal	I	% I	II	% II	III	% III	NA	% NA
2005	62	23.1	76	28.4	65	24.3	65	24.3
2006	72	23.7	93	30.6	77	25.3	62	20.4
2007	62	20.7	93	31.1	84	28.1	60	20.1
2008	83	28.6	80	27.6	68	23.4	59	20.3
2009	71	26.0	69	25.3	85	31.1	48	17.6
Total	350	24.4	411	28.7	379	26.4	294	20.5

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.

Ved påvirket nyrefunktionen har man i tidligere stadienddeling (Durie & Salmon) fundet en dårligere prognose ligesom det også i Danmark er vist for yngre patienter, som gennemgik højdosis kemoterapi med stamcelle støtte. Betydningen af nedsat nyrefunktion er ikke velbelyst efter introduktionen af nye behandlinger. Derfor er der i denne årsrapport også fokuseret på patienter med påvirket nyrefunktion som udtryk ved forhøjet kreatinin:

Tabel 49

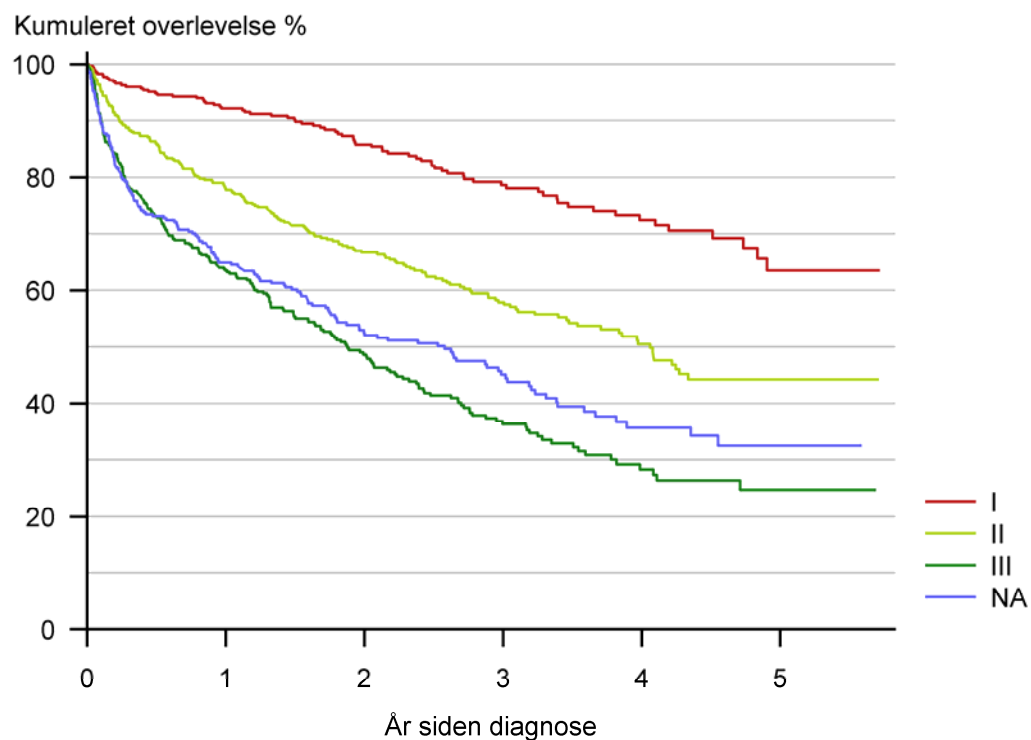
Fordelingen af patienter med nydiagnosticeret myelomatose for årene 2005-2009 på de enkelte ISS grupper med angivelse af andelen af ikke placerbare patienter pga manglende data (NA) og angivelse af andelen af patienter med forhøjet kreatinin.

Andel af patienter med forhøjet kreatinin fordelt på Stadium (ISS)				
ISS	Normal	%	Forhøjet	%
I	347	99.1	3	0.9
II	389	95.1	20	4.9
III	200	52.9	178	47.1
NA	208	74.3	72	25.7

Kommentar: Påvirket nyrefunktion at klart hyppigere ved ISS III og til en vis grad for patienter som ikke er klassificerede. For 17 af patienterne havde vi ingen oplysninger om kreatinin på diagnostetidspunktet.

Figur 29

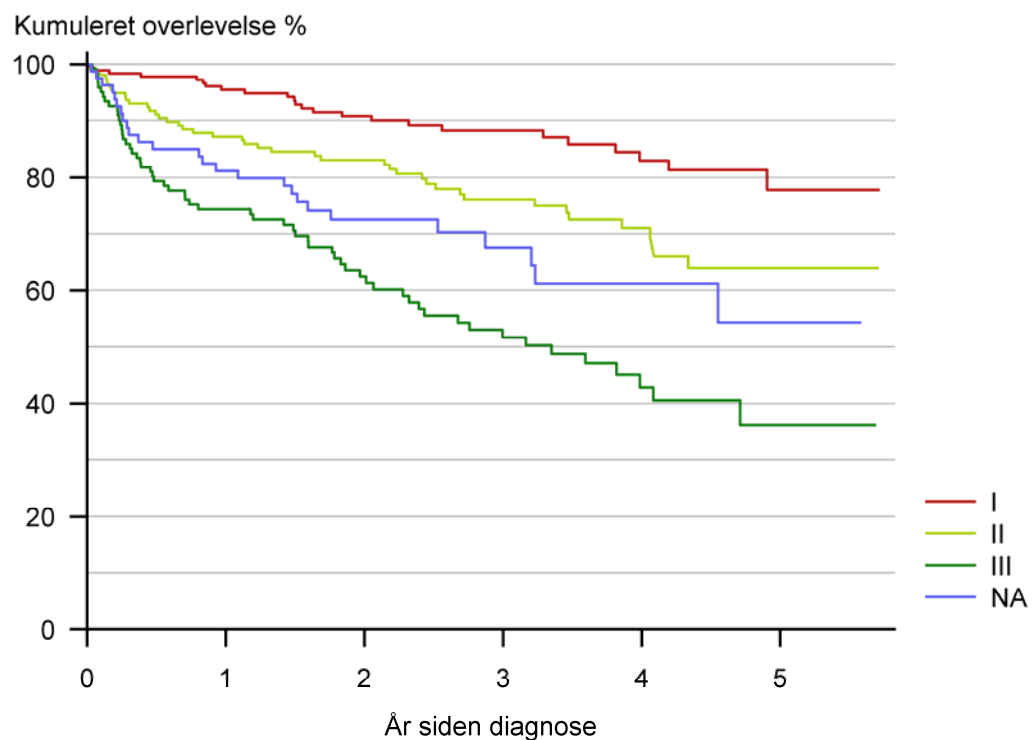
Overlevelse for alle patienter med nydiagnosticeret myelomatose fordelt efter stadium (ISS I, II og III) og patienter som ikke havde data for stadiet (NA) indrapporteret til myelomatose databasen i perioden 2005-2009.



Kommentar: Den prognostiske værdi af ISS dokumenteres i denne årsrapport ($P < 0.0001$).

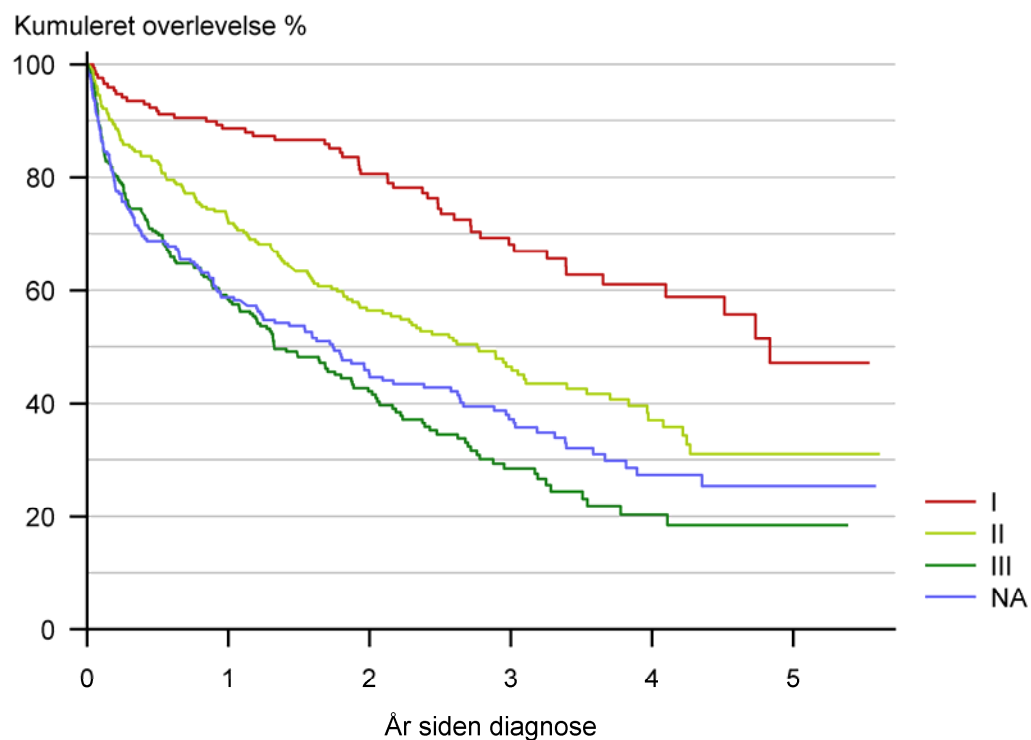
Figur 30

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 stadiet (NA) indrapporteret til myelomatose databasen i perioden 2005-2009.



Figur 31

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 2005-2009.



Kommentar til figur 30 og 31: Forskellen mellem ISS I og ISS II er mindre tydelig i den yngre aldersgruppe sammenlignet med overlevelsen for patienter over 65 år, men er signifikant for begge aldersgrupper ($P < 0.0001$).

LDH

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 50

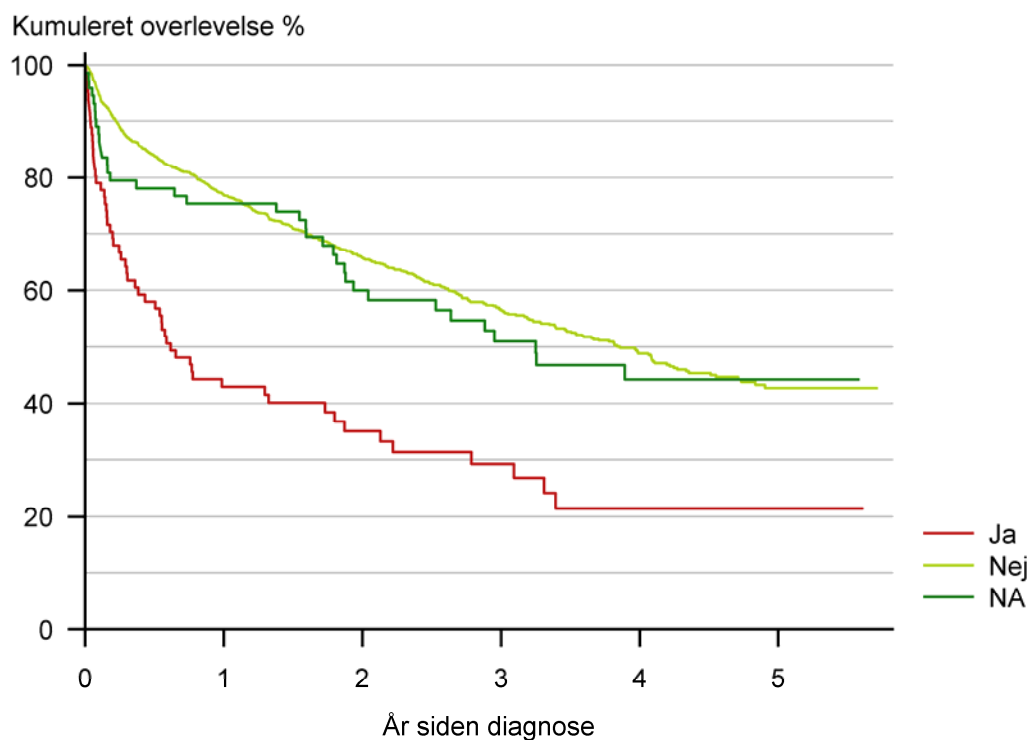
Andelen af patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som ved indrapportering til databasen for 2005-2009 havde forhøjet LDH eller som ikke havde fået målt LDH (NA).

Andel patienter med forhøjet LDH						
Årstal	Ja	% Ja	Nej	% Nej	NA	% NA
2005	15	5.6	236	88.1	17	6.3
2006	15	4.9	270	88.8	19	6.2
2007	15	5.0	269	90.0	15	5.0
2008	14	4.8	262	90.3	14	4.8
2009	22	8.1	243	89.0	8	2.9
Total	81	5.6	1280	89.3	73	5.1

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

Figur 32

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 2005-2009.



Kommentar: Forhøjet LDH har markant prognostisk betydning ($P < 0.0001$).

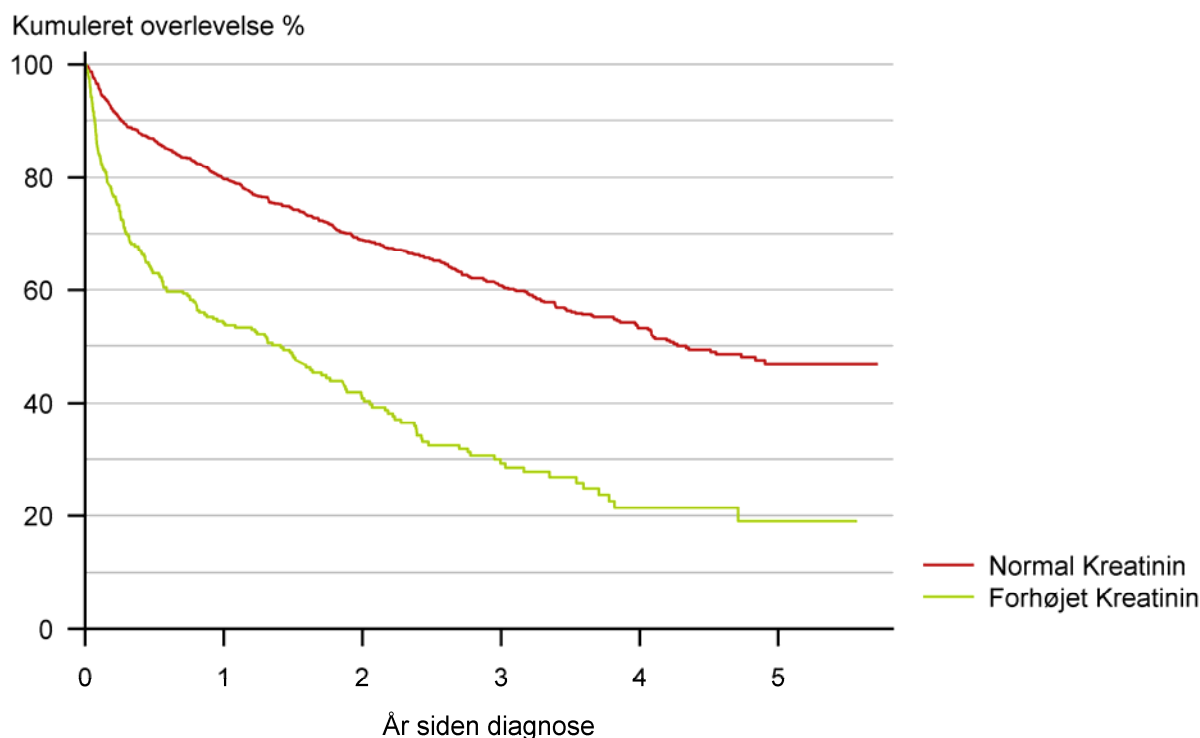
Konklusion: Den prognostiske værdi af det International Staging System (ISS) baseret på s-albumin og s-beta-2-mikroglobulin kan bekræftes i denne årsrapport. Der ses dog en mindre tydelig forskel i overlevelse mellem ISS I og ISS II i den yngre aldersgruppe under eller lig 65 år sammenlignet med patienter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

Kreatinin

En stor del af myelomatosepatienter har forhøjet kreatinin ved diagnosetidspunktet. I tidligere stadietildeling (Durie & Salmon, 1975) har kreatinin være inkluderet og det er vist at moderat til svær nyrepåvirkning har betydning for overlevelsen for patienter behandlet med højdosis kemoterapi med stamcelle støtte.

Figur 33

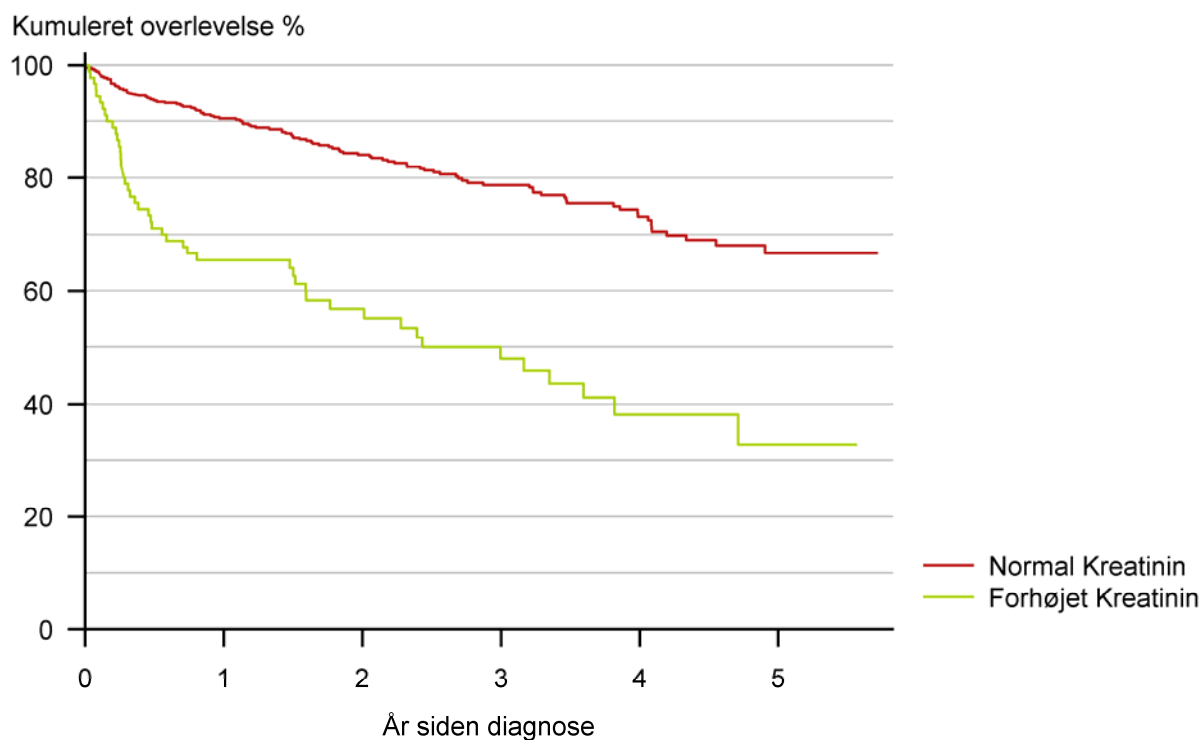
Overlevelse for nydiagnosticerede myelomatose patienter med forhøjet kreatinin og normal kreatinin for alle registrerede i databasen i årene 2005-2009.



Kommentar: Der er signifikant dårligere overlevelse for patienter med forhøjet kreatinin ($p < 0.0001$)

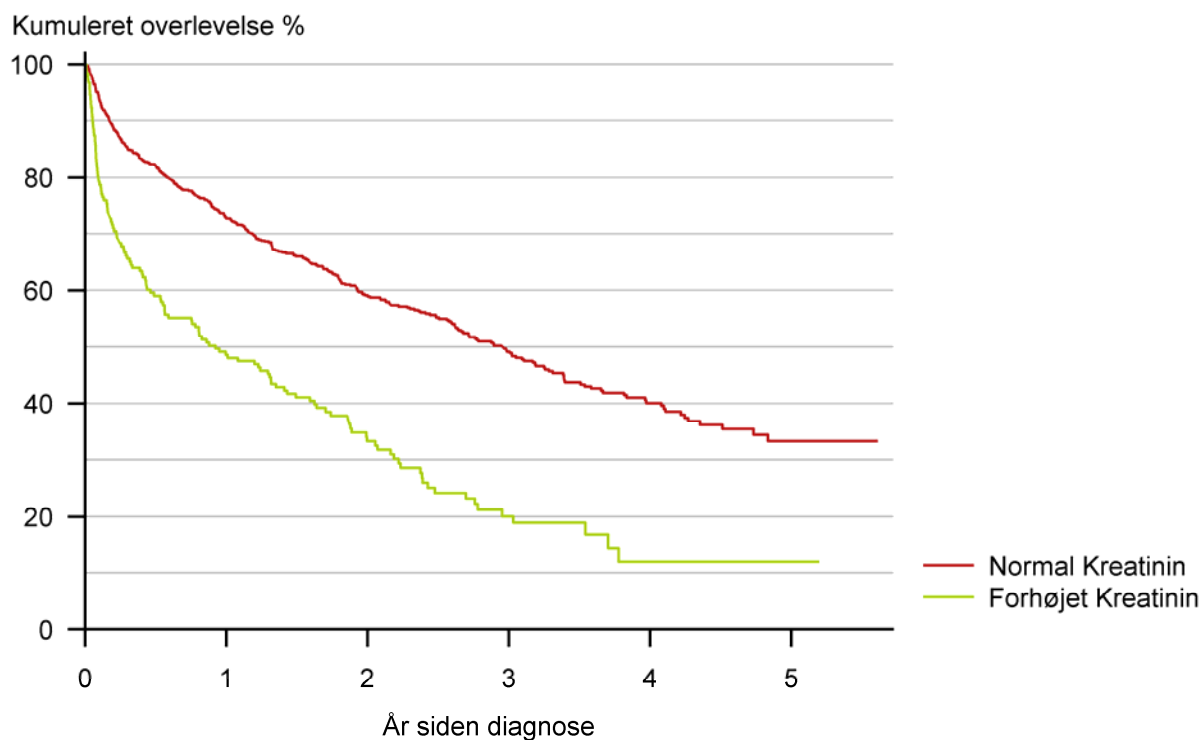
Figur 34

Overlevelse for nydiagnosticerede myelomatose patienter med forhøjet kreatinin og normal kreatinin for alle registrerede i databasen i årene 2005-2009 for patienter på 65 år og yngre.



Figur 35

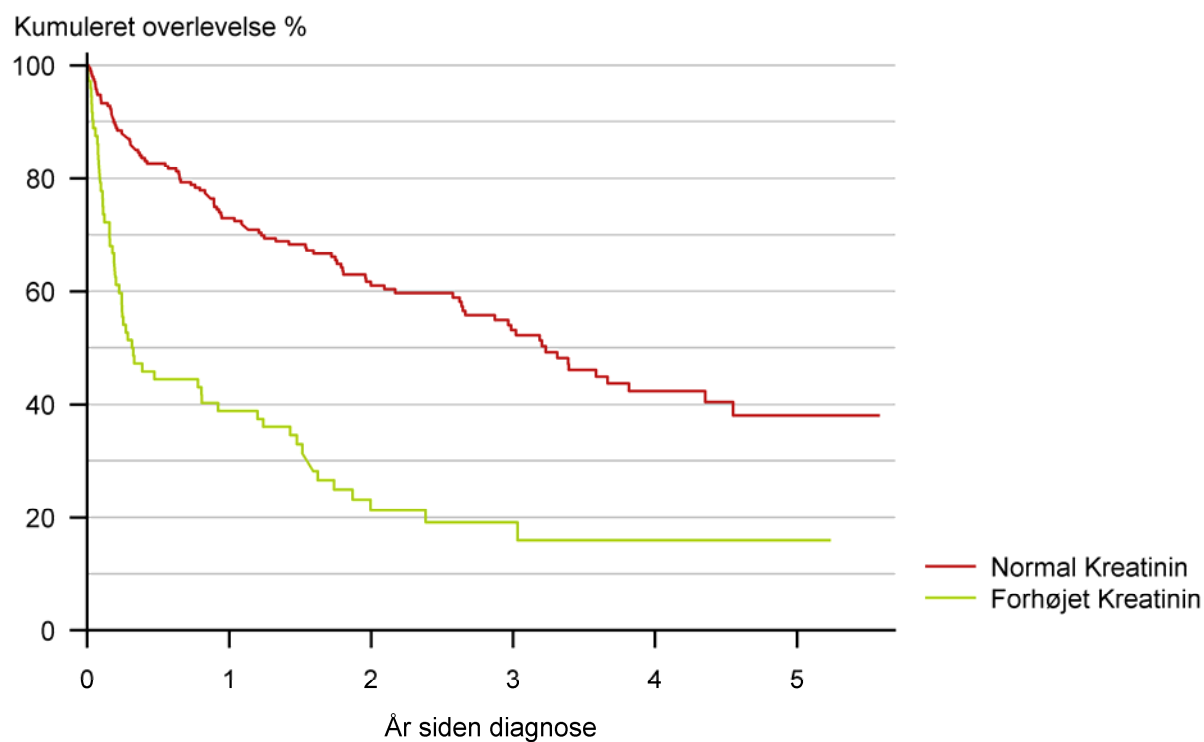
Overlevelse for nydiagnosticerede myelomatose patienter med forhøjet kreatinin og normal kreatinin for alle registrerede i databasen i årene 2005-2009 for patienter på over 65 år.



Kommentar: Der er signifikant dårligere overlevelse for patienter med forhøjet kreatinin både for patienter på 65 år og yngre og for patienter over 65 år ($p < 0.0001$).

Figur 36

Overlevelse for nydiagnosticerede myelomatose patienter med forhøjet kreatinin og normal kreatinin for alle registrerede i databasen i årene 2005-2009 for patienter i prognostisk gruppe ISS III.

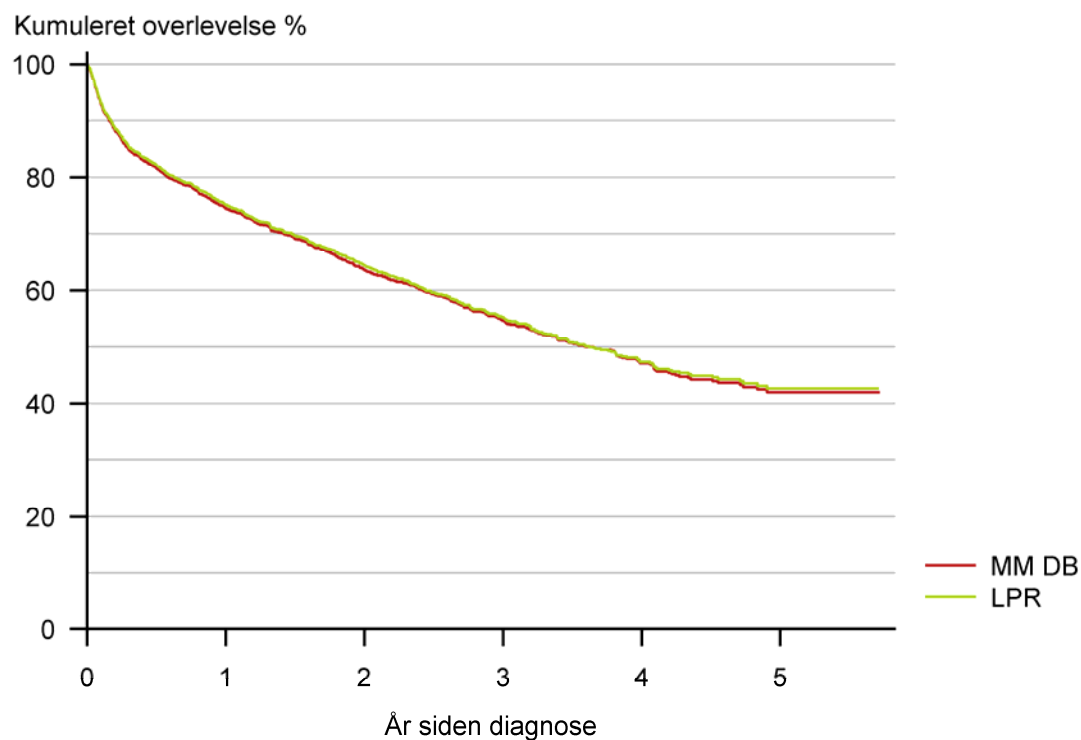


Konklusion: Forhøjet kreatinin har markant prognostisk betydning for overlevelsen i alle aldersgrupper og også for stadie ISS III. For de øvrige stadiegrupper ISS I og II er antallet at patienter med forhøjet kreatinin endnu så lille, at det er vanskeligt at vurdere (data ikke vist).

11.8. Sammenligning af overlevelse for patienter i hht. Landspatient Registret og myelomatosedatabasen.

Figur 37

Samlede overlevelse for patienter registreret i Landspatient Registret (LPR) sammenlignet med patienter indrapporteret til myelomatose databasen (MM DB) i perioden 2005-2009.



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. Det samme gælder ved analyser indenfor hver region (data ikke præsenteret) ($P=0.7$).

12. DMSG publikationsliste:

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; Kasseem, 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. 130: 700-8. 2005.

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; Hammerström, 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; Kølvråa, 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.

Rentleu, 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*. *European Journal of Haematology*, 2008; 81: 170-76.

Grønbæk K, Ralfkjær U, Dahl C, Hother C, Burns JS, Kassem M, Worm J, Ralfkjær EM, Knudsen LM, Hokland P, Guldberg P. *Frequent hypermethylation of DBC1 in malignant lymphoproliferative neoplasms*. *Modern Pathology*, 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.* British Journal of Haematology, 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.* British Journal of Haematology, 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.* European Journal of Haematology. 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.

2009

Bird J, Behrens J, Westin J, Turesson I, Drayson M, Beetham R, D'Sa S, Soutar R, Waage A, Gulbrandsen N, Gregersen H, Low E. *UK Myeloma Forum (UKMF) and Nordic Myeloma Study Group (NMSG): guidelines for the investigation of newly detected M-proteins and the management of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS).* British Journal of Haematology, 2009; 147: 22-42.

Damgaard, T., Knudsen, L.M., Dahl, I.M., Gimsing, P., Lodahl, M., & Rasmussen, T. *Regulation of the CD56 promoter and its association with proliferation, anti-apoptosis and clinical factors in multiple myeloma.* Leuk Lymphoma, 2009; 50: 236-246.

Gimsing, P. *Belinostat: a new broad acting antineoplastic histone deacetylase inhibitor.* Expert Opinion on Investigational Drugs, 2009; 18: 501-508.

Hesse, B. & Gimsing, P. *Can amyloidosis scintigraphy be useful?.* Ugeskr. Laeger, 2009; 171: 1835.

Madsen, L.G., Gimsing, P., & Schiødt, F.V. *Primary (AL) amyloidosis with gastrointestinal involvement.* Scandinavian Journal of Gastroenterology, 2009; 44: 708-711.

Mylin, A.K., Andersen, N.F., Johansen, J.S., Abildgaard, N., Heickendorff, L., Standal, T., Gimsing, P., & Knudsen, L.M. (2009) *Serum YKL-40 and bone marrow angiogenesis in multiple myeloma.* International Journal of Cancer, 2009; 124: 1492-1494.

Vangsted, A.J., Klausen, T.W., Gimsing, P., Andersen, N.F., Abildgaard, N., Gregersen, H., & Vogel, U. *A polymorphism in NFKB1 is associated with improved effect of interferon- α maintenance treatment of patients with multiple myeloma after high-dose treatment with stem cell support.* Haematologica, 2009; 94: 1274-1281.

Vangsted, A.J., Klausen, T.W., Ruminiski, W., Gimsing, P., Andersen, N.F., Gang, A.O., Abildgaard, N., Knudsen, L.M., Nielsen, J.L., Gregersen, H., & Vogel, U. *The polymorphism IL-1 β T-31C is associated with a longer overall survival in patients with multiple myeloma undergoing auto-SCT.* Bone Marrow Transplantation, 2009; 43: 539-545.

Lund T, Gregersen H, Vangsted A, Marker P, Abildgaard N. *Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma.* Ugeskr Laeger, 2009; 5: 171(1-2):50-2.

Sondergaard TE, Pedersen PT, Andersen TL, S e K, Lund T, Ostergaard B, Garnero P, Delaisse JM, Plesner T. *A phase II clinical trial does not show that high dose simvastatin has beneficial effect on markers of bone turnover in multiple myeloma.* Journal of Hematology & Oncology, 2009; 27(1):17-22.

Andersen TL, Sondergaard TE, Skorzynska KE, et al. *A Physical Mechanism for Coupling Bone Resorption and Formation in Adult Human Bone.* American Journal of Pathology, 2009; 174 (1): 239-247.

Johnsen HE, Kjeldsen MK, Urup T, Fogd K, Pilgaard L, Boegsted M, Nyegaard M, Christiansen I, Bukh A, Dybkaer K. *Cancer stem cells and the cellular hierarchy in haematological malignancies.* European Journal of Cancer, 2009; 45 (1):194-201.

Johnsen HE, Knudsen LM, Mylin AK, Gimsing P, Gregersen H, Abildgaard N, Andersen NF, Plesner T, Vangsted AJ, Mourits-Andersen T, on behalf of the Nordic Myeloma Study Group: *Up-front fludarabine impairs stem cell harvest in multiple myeloma : report from an interim analysis of the NMSG 13/03 randomized placebo controlled phase II trial.* Haematology, 2009; 1 (1): 9-13.

Bj rkstrand B, Klausen TW, Remes K, Gruber A, Knudsen LM, Bergmann OJ, Lenhoff S, Johnsen HE. *Double versus single high dose melphalan 200 mg/m² and autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: A region based study in 484 patients from the Nordic Area.* Haematology Review/Reports, 2009; 1 (2): 62-64.

Mylin AK, Rasmussen T, Lodahl M, Dahl IM, Knudsen LM. *Upregulated MCL1 mRNA expression in multiple myeloma lacks association with survival.* British Journal of Haematology, 2009; 144 (6): 961-3.

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., 2005; 23: 3412-3420

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

Bilag B: The International Myeloma Working Group uniform respons kriterier

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

<i>Respons subkategori</i>	<i>Responskriterier</i> ^a
CR	Negativ immunfixation på serum- og urin elektroforese og totalt svind af ekstraossøse plasmocytomer og ≤5 % plasmaceller 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 kan påvises 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 kan 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 plasmocytomer, der var til stede ved baseline, reduceres ≥50 % i størrelse
SD (anbefales ikke som indikator for respons; stabil sygdom beskrives bedst som ved tid til progression)	Tilfredsstiller 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 (konfirmerende måling); 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 tilfredsstillere 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⁺.

Bilag C: Forkortelser

ASCT	Autolog Stamcelle Transplantation (højdosis kemoterapi med stamcelle støtte)
BON	Bisfosfonat induceret osteonekrose
CR	Komplet respons (international respons gradering)
DCB	Dansk Cancer Biobank
DHS	Dansk Hæmatologisk Selskab
DMSG	Dansk Myelomatose Studie Gruppe
EMN	European Myeloma Network
FISH	Fluorescens In Situ Hybridisering (særlig cytogenetisk teknik til påvisning af kromosom forandringer)
IMWG	International Myeloma Working Group
ISS	International Staging System (international stadieinddeling)
KMS	Klinisk Målesystem
KCØ	Kompetencecenter Øst
LDH	Laktat dehydrogenase
LMDB	Landsdækkende Myelomatose Database
LPR	Landspatientregistret
MGUS	Monoklonal gammopati af ukendt signifikans (almindelig tilstand med M-komponent uden relateret sygdom)
MP	Melfalan-Prednison (kemoterapi regime)
MPT	Melfalan-Prednison-Thalidomid (kemoterapi regime)
MR	Minor respons (international respons gradering)
NE	Non-evaluerbar (international respons gradering)
PD	Progressiv sygdom (disease) (international respons gradering)
POEMS	Polyneuropati, organomegali, endokrinopati, M-komponent og hudsymptomer ('Skin')
PR	Partiel respons (international respons gradering)
sCR	Stringent komplet respons (international respons gradering)
SD	Stabil sygdom (disease) (international respons gradering)
TTP	Tid til progression
VAD	Vincristin-Adriamycin-Dexamethason (kemoterapi regime)
VGPR	'Very Good Partiel respons' (international respons gradering)

