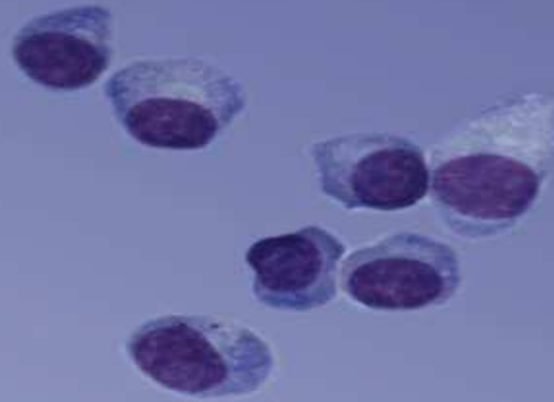


Myelomatose generelt



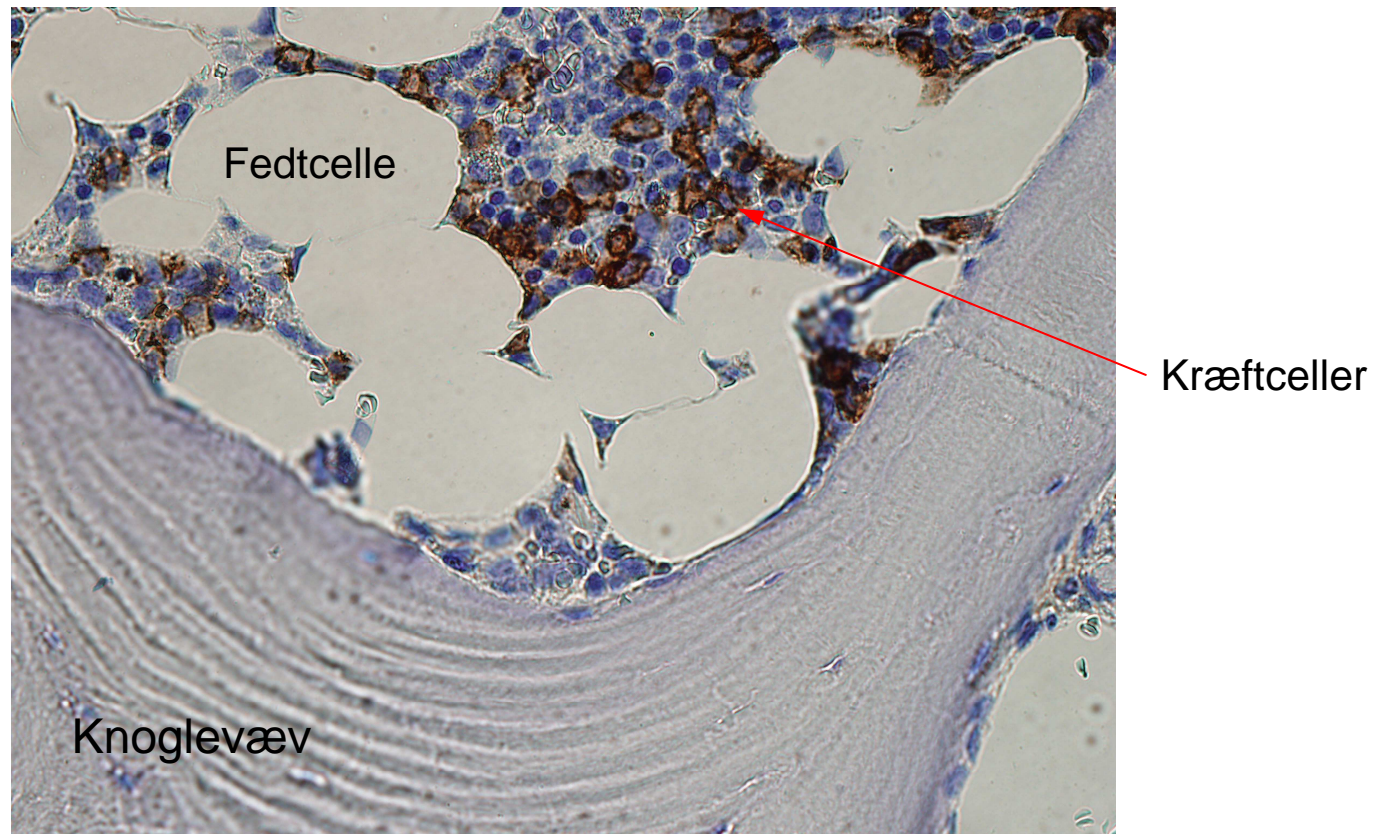
Maja Hinge.
Læge, stud. ph.d., Hæmatologisk afd., Vejle Sygehus

Torben Plesner
Professor, Overlæge, Hæmatologisk afd., Vejle Sygehus



Hvad er myelomatose

- Kræftsygdom udgået fra plasmacellen.

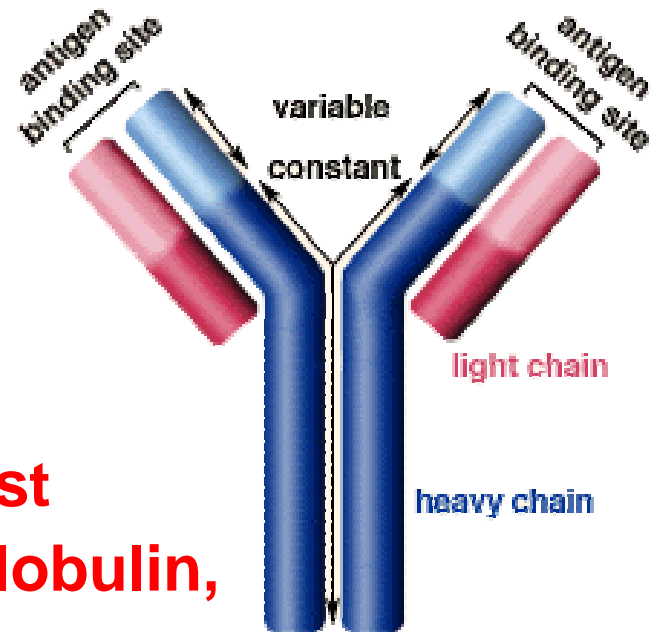


Hvad er en plasmacelle

- Plasmacellen er en undertype af de hvide blodlegemer.
- Plasmacellen producerer antistoffer og er en vigtig del af immunsystemet.
- Antistoffer kaldes også immunglobuliner og kan opdeles i forskellige undertyper.

Immunglobulinet

- Produceres af plasmacellen, når den møder en virus eller en bakterie.
- Tunge kæder:
 - IgG, IgA, IgM
- Lette kæder:
 - Kappa og Lambda



Myelomatoseceller bevare oftest evnen til at producere immunglobulin, hvilket kaldes M-komponenten.

M-komponenten

- M = monoklonal

Tungkæde (IgG, IgA)

Letkæde (Lambda, Kappa)



M-komponenten måles i blodprøver.

Anvendes til

Diagnostik/Udredning

Behandlingsrespons

Kontrol

Myelomatose kan være non-sekretorisk

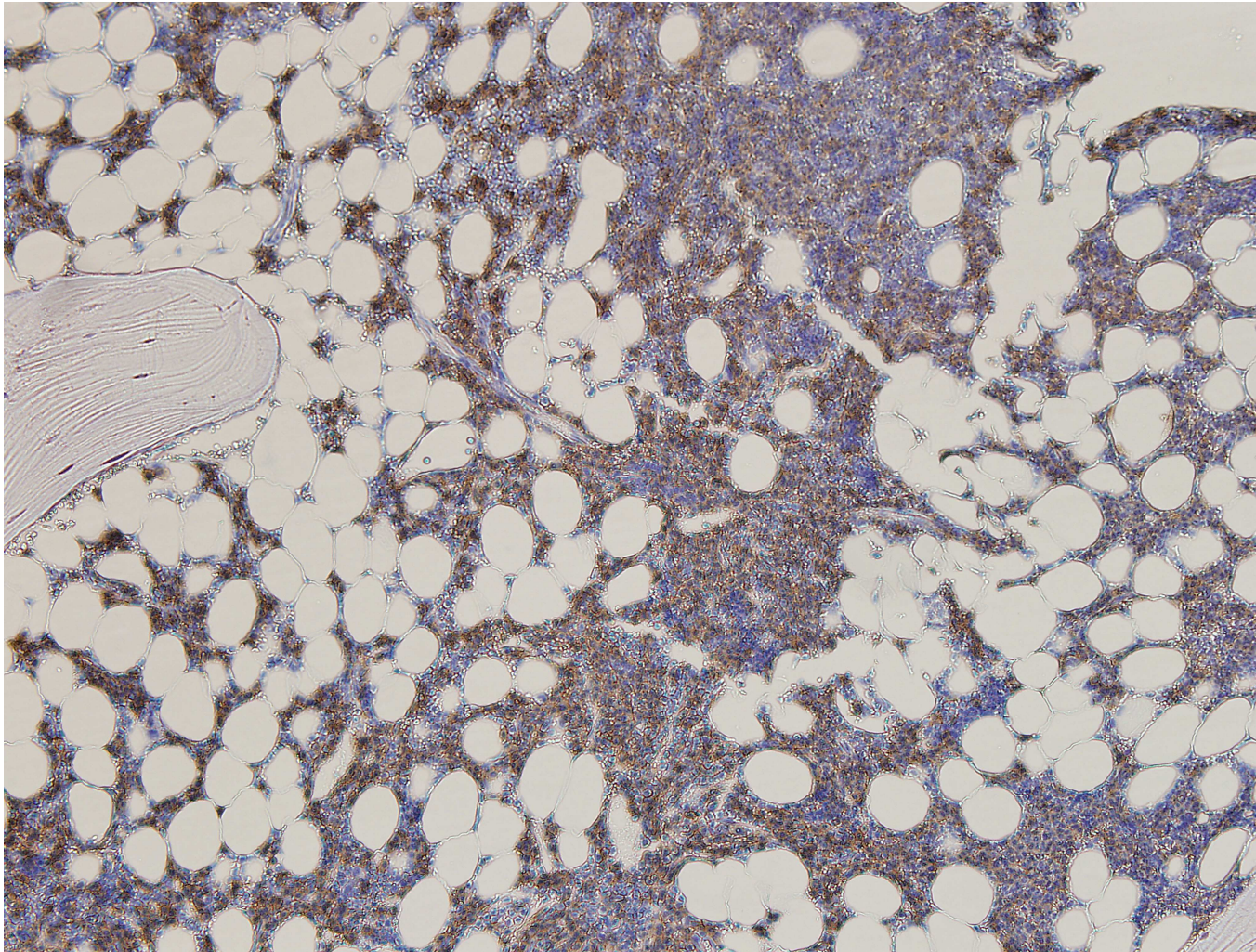
Myelomatosecelles påvirkning.



Knoglemarvs-
insufficiens

Myelomatose

Knoglemarvsinsufficiens



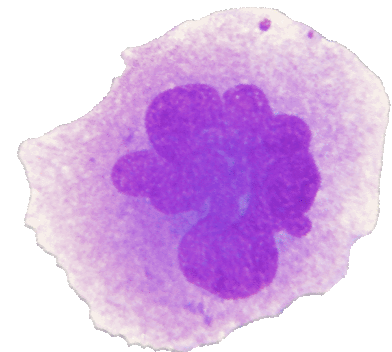
Den røde blodcelle

- Funktion:
 - Transport af ilt rundt i kroppen
- Nedsat produktion giver anæmi
 - Lav hæmoglobin i blodprøverne
- Symptomer:
 - Træthed, svimmelhed, åndenød, hjertebanken.
- Behandling (Behandling af udløsende årsag – kræften)
 - Transfusion, EPO.



Blodpladerne

- Funktion
 - Del af koagulationssystemet
- Nedsat produktion kaldes trombocytopeni
 - Lave trombocytter i blodprøverne
- Symptomer (sjælden ved værdier >20)
 - Blødning, typisk fra slimhinderne
- Behandling (Behandling af udløsende årsag – kræften)
 - Transfusion ved blødning

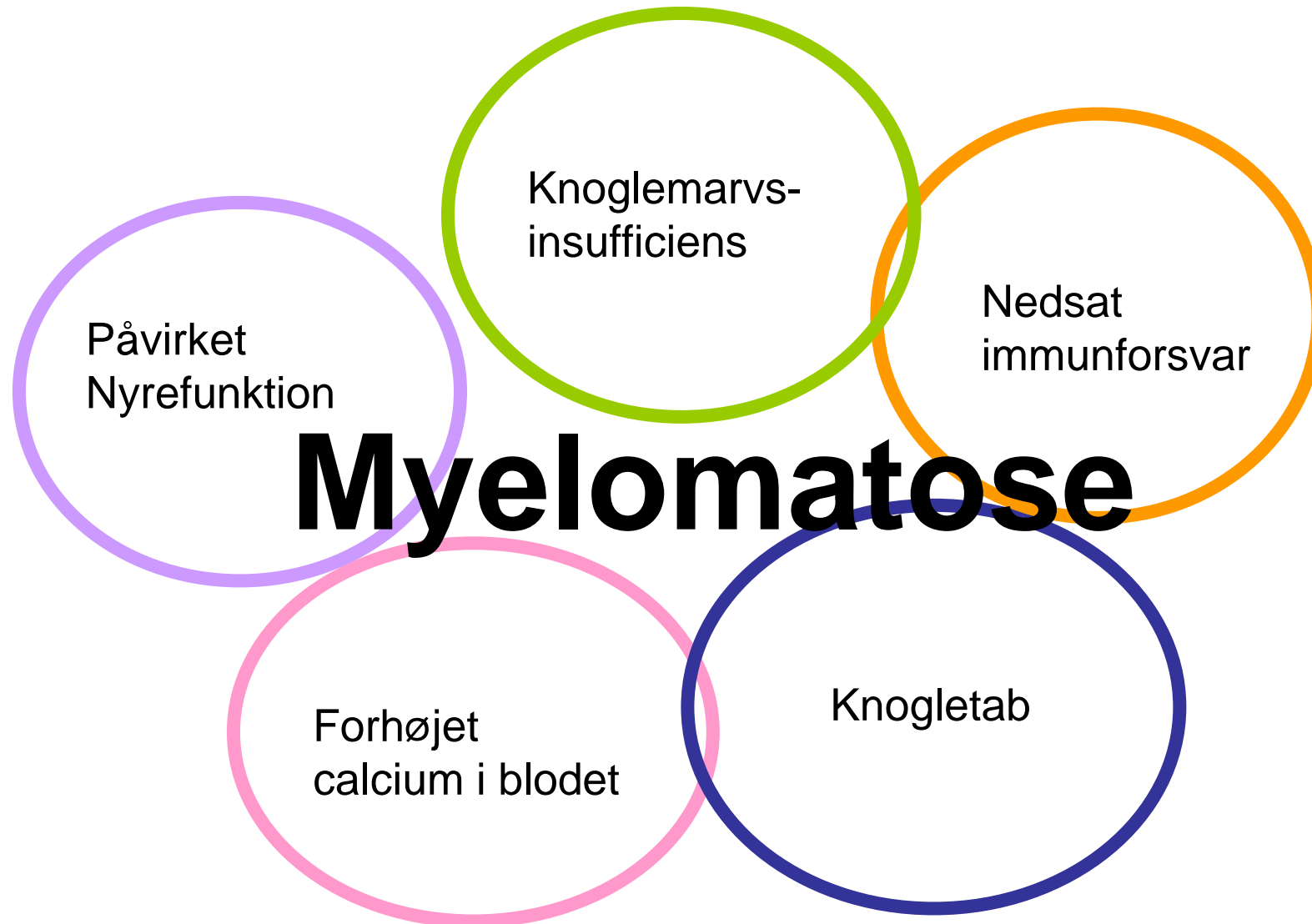


De hvide blodlegemer - neutrofile

- Funktion
 - bekæmpelse af bakterielle infektioner
- Nedsat produktion giver neutropeni
 - Lave neutrofile i blodprøverne
- Symptomer
 - Kroppens forsvar mod infektion svækkes
- Behandling (Behandling af udløsende årsag – kræften)
 - Antibiotika ved feber



Myelomatosecelles påvirkning.

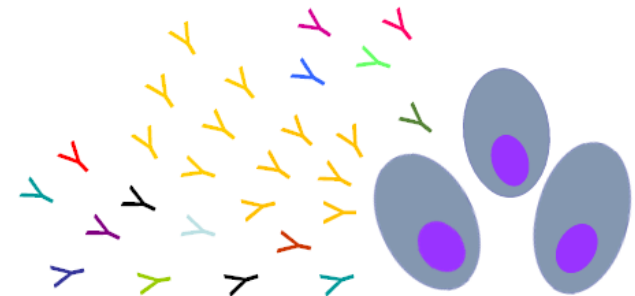


Nedsat
immunforsvar

Myelomatose

Nedsat immunforsvar

- Neutrofile – det akutte forsvar.
- Immunglobuliner – hukommelsen.
- De monoklonale immunglobuliner er uvirksomme i forhold til infektionsbeskyttelse.
- Kræftcellerne hæmmer ofte produktionen af virksomme immunglobuliner.
 - IgG, IgA og IgM i blodprøverne

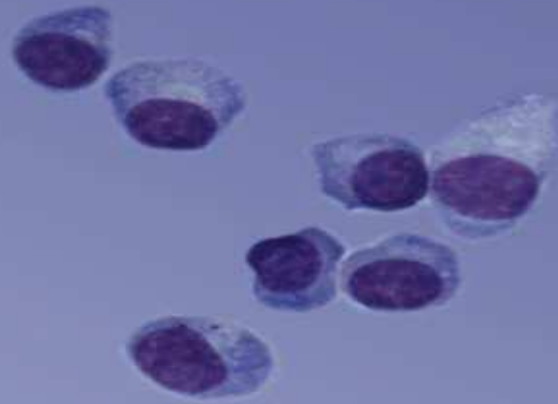


Nedsat immunforsvar

- Ikke alle med lave immunglobuliner får hyppige infektioner.
- Vacciner virker dårligere hvis evnen til at lave immunglobuliner er nedsat
- Hvad kan man gøre?
 - Sygdomskontrol bedrer ofte immunglobulinstatus
 - Tilskud af immunglobuliner
 - Reducere smitterisiko f.eks. Vaccination af pårørende



pé › êÖë ã™ä



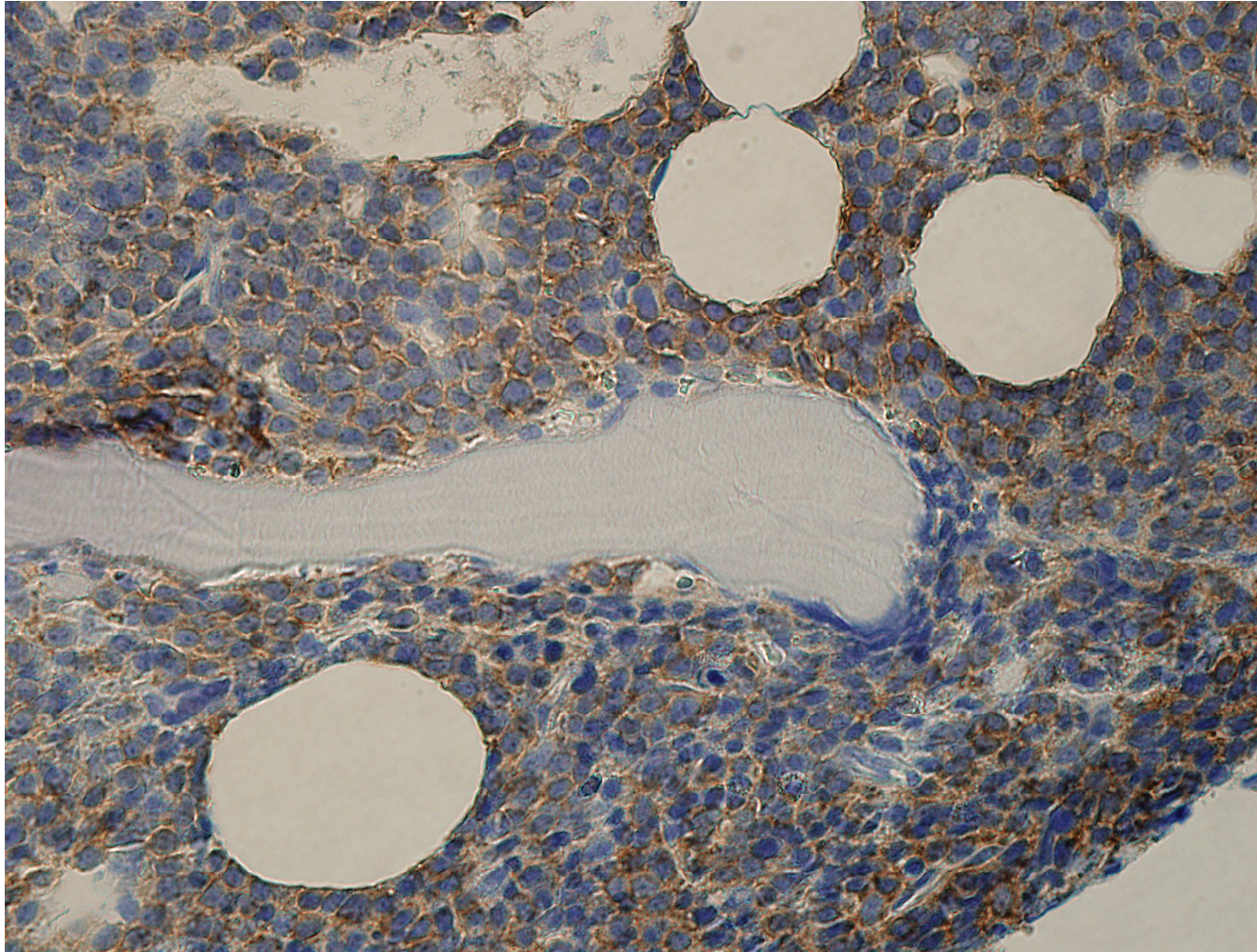
Myelomatosecelles påvirkning.



Myelomatose

Knogletab

Knogletab



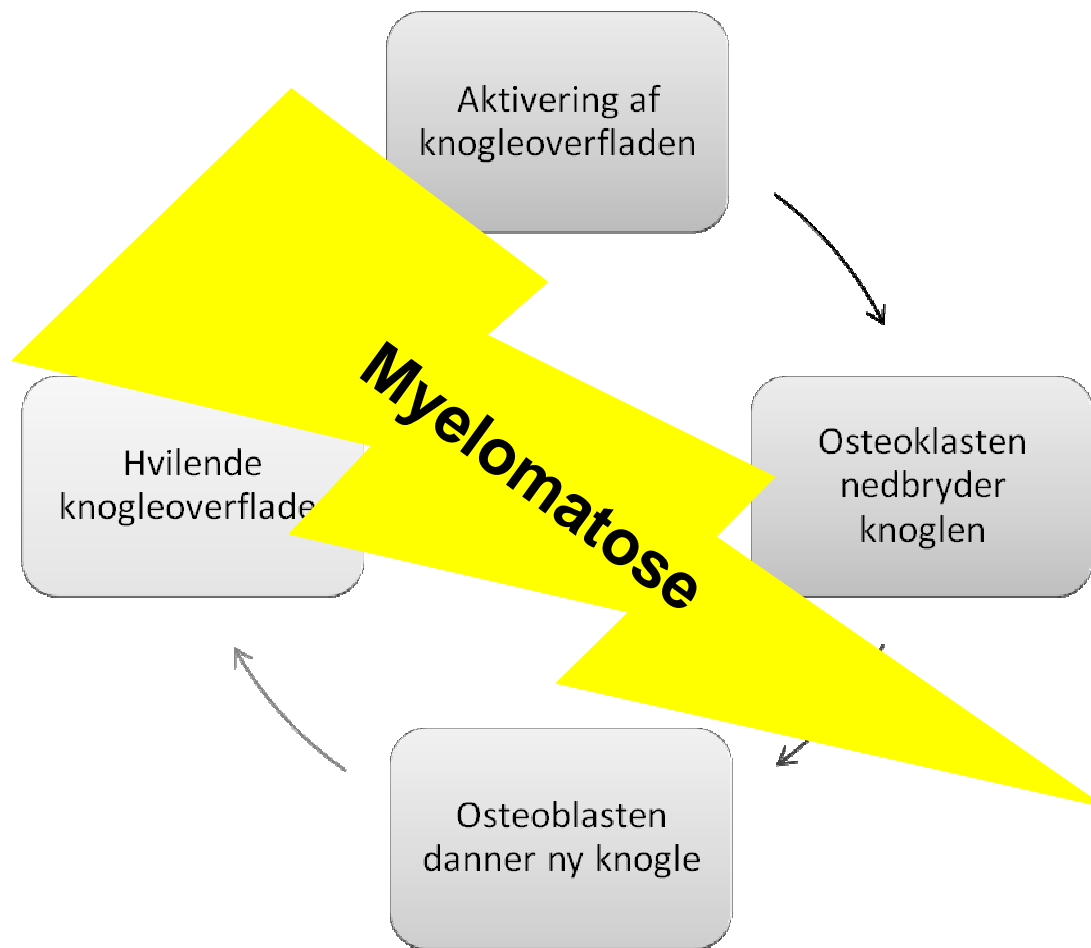
Knoglebiologi

- Knoglevævet består af
 - Celler (nedbrydende, opbyggende, hvilende, regulerende)
 - Knogleminerale (f.eks. calcium, fosfat, magnesium)
 - Knoglematrix (bindevæv)

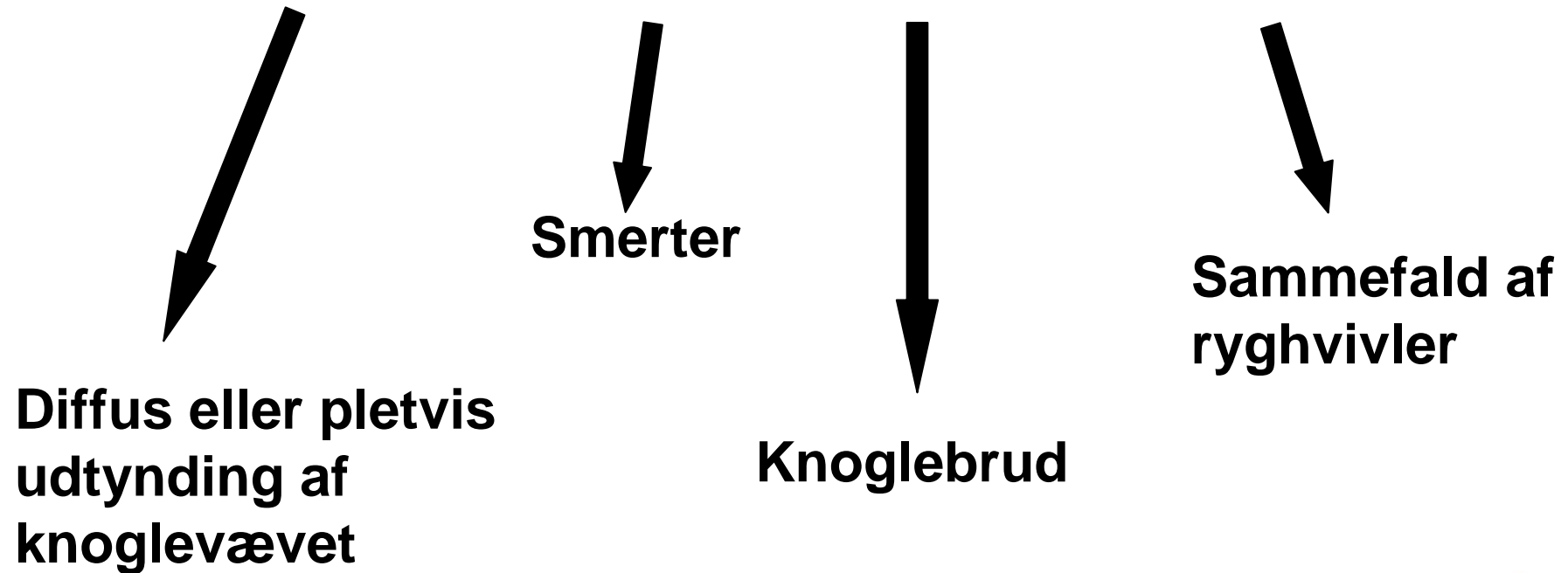
Knoglerne er et aktivt organ



Knoglerne er under konstant vedligeholdelse livet igennem.



Tab af knoglevæv



Diagnostik af knogleinvolvering

- Billeddiagnostik
 - Røntgenbilleder eller scanning af skelettet.



Behandling af knoglesygdom

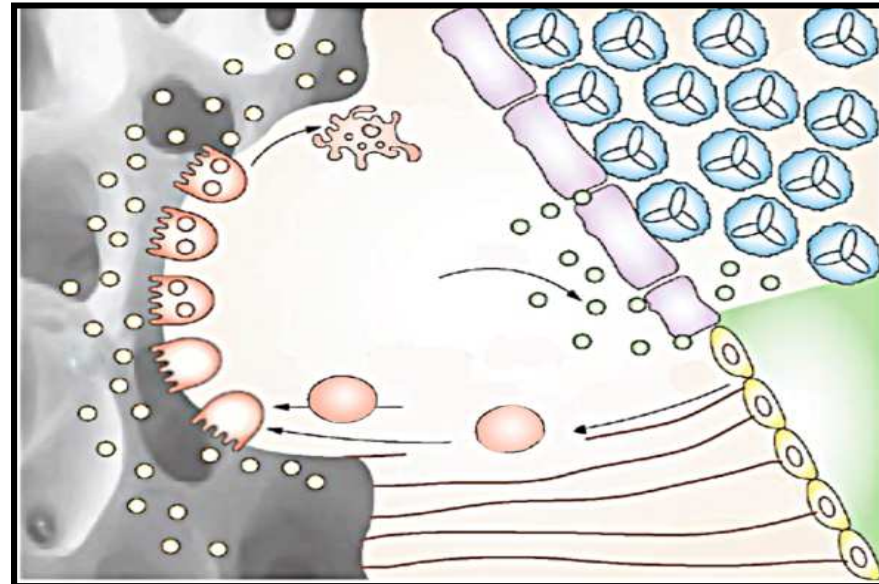
- Behandlingen af myelomatose bremser udviklingen af knogleskaden.
- Hæmning af de knoglenedbrydende celler
- Kirurgi (vertebroplastik)
- Stråler
- Medicinsk smertebehandling



Behandling med bisfosfonat

- Formål:
 - Reducere risikoen for nye knoglebrud.
 - Reducere knoglesmerter.

- Virkningsmekanisme:
Bisfosfonat binder sig til knoglen, hvorefter det ved knoglenedbrydning optages i osteoklasten som inaktiveres.



Bivirkninger til bisfosfonatbehandling

- De fleste tåler bisfosfonater uden bivirkninger.
- Influenza lign. symp. kan ses i starten.
- Nyrefunktionspåvirkning kan ses.
Bisfosfonat udskilles via nyrerne.
Nedsat nyrefunktion kræver særlig opmærksomhed.
- Kæbenekrose er en frygtet bivirkning.

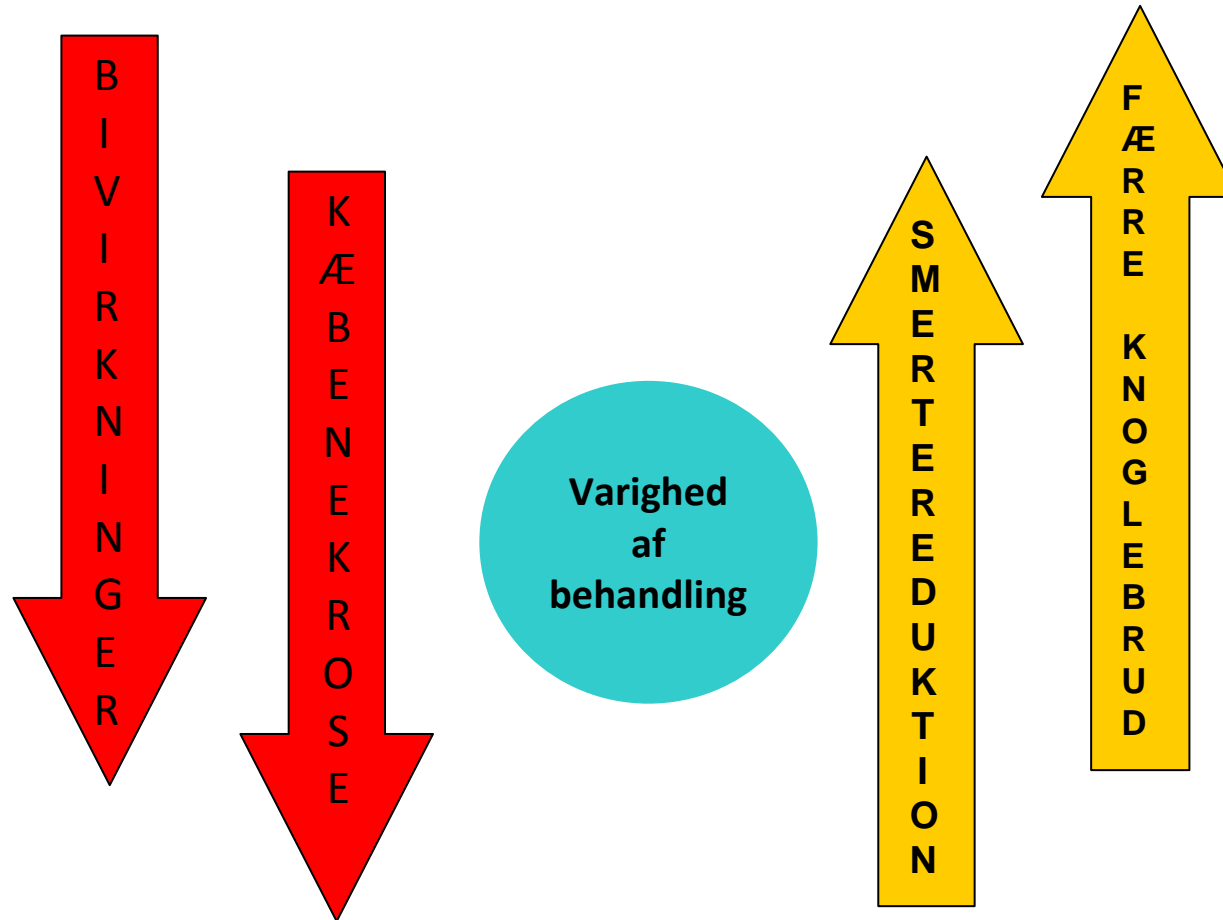


Osteonekrose i kæben.

- Årsag:
 - Hypotese: Manglende reparation af mikrofrakturer.
- Risikofaktorer:
 - Anvendelse af potent bisfosfonater (i.v.)
 - Langvarig behandling
 - Tandudtrækning

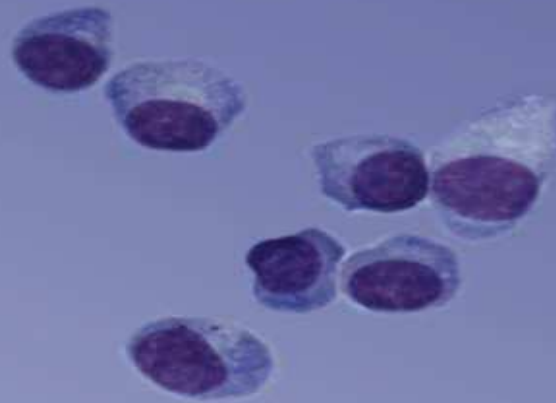


Optimal behandling med bisfosfonater

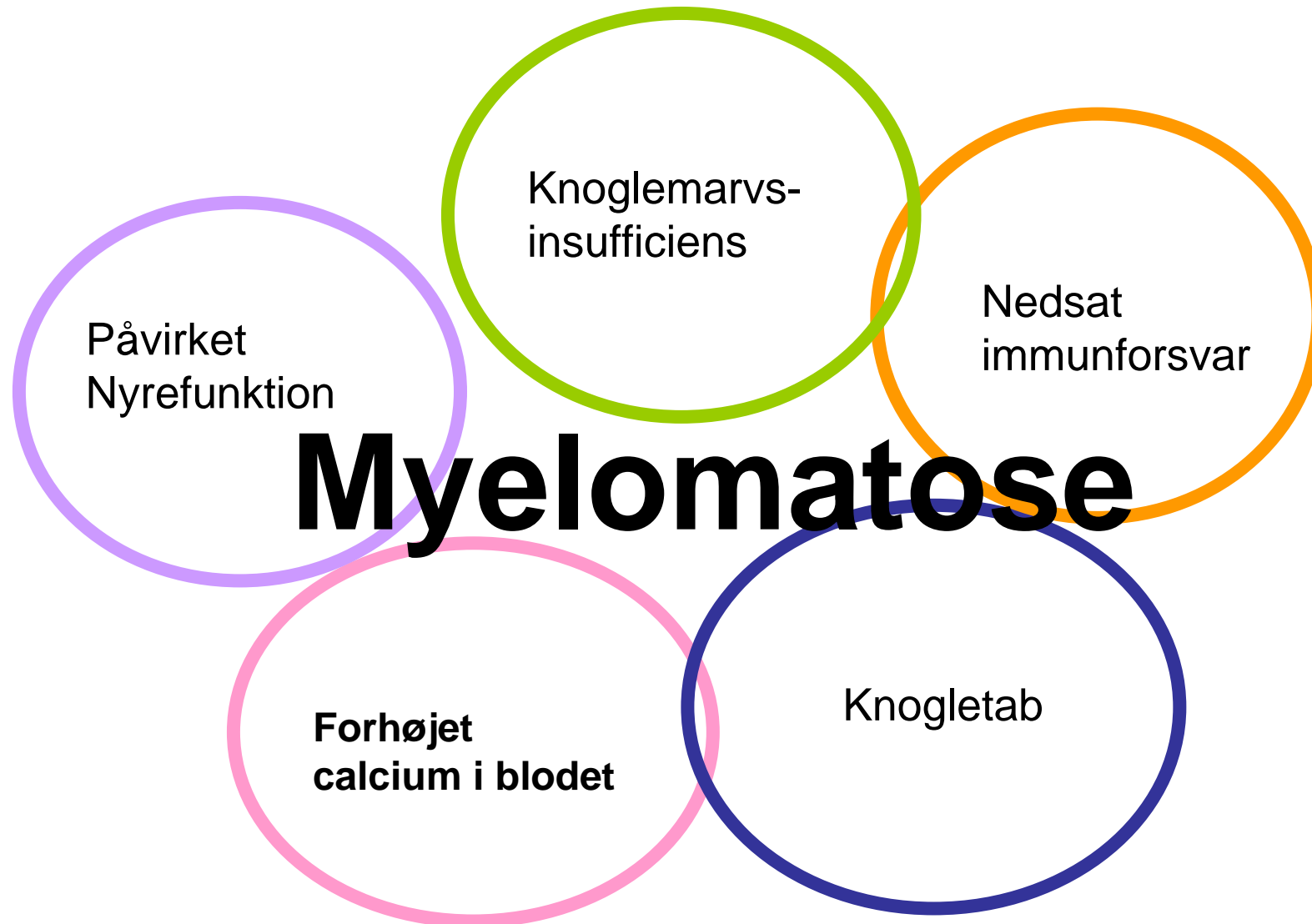


Behandlingsvarighed er individuel ofte 2 år afhængig af sygdomsforløb

pé › êÖë ã™ä



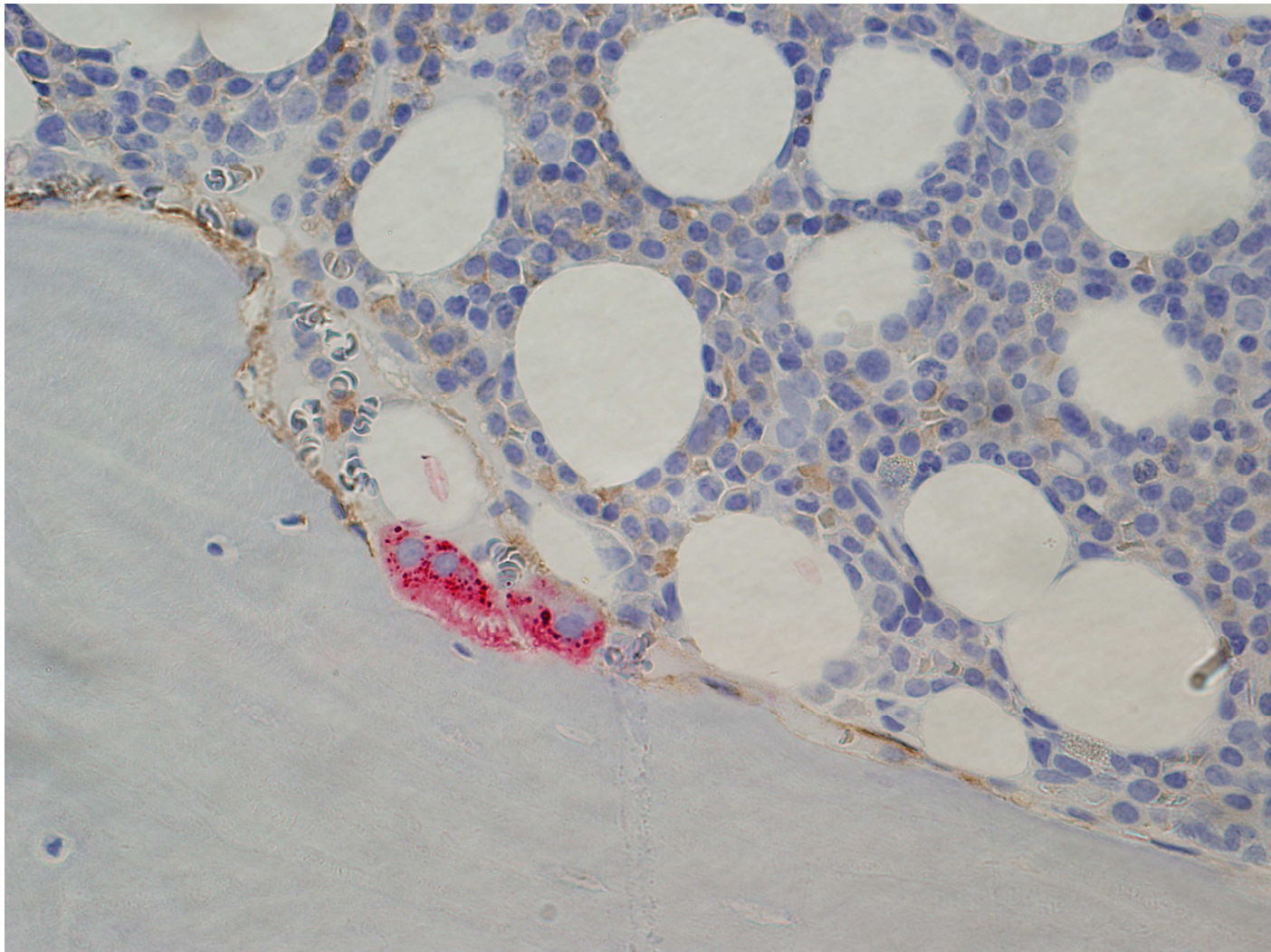
Myelomatosecelles påvirkning.



Myelomatose

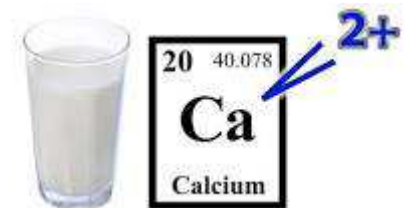
Forhøjet
calcium i blodet

Forhøjet Calcium i blodet



Calcium

- Knoglevævet er vigtig for regulering af calcium i blodet.
- 99% af kroppens calciumreserve findes i knoglerne
- Knoglerne fungere som et calciumdepot hvorfra, der hurtig kan optages og afgives calcium således at blodniveauet er stabilt.

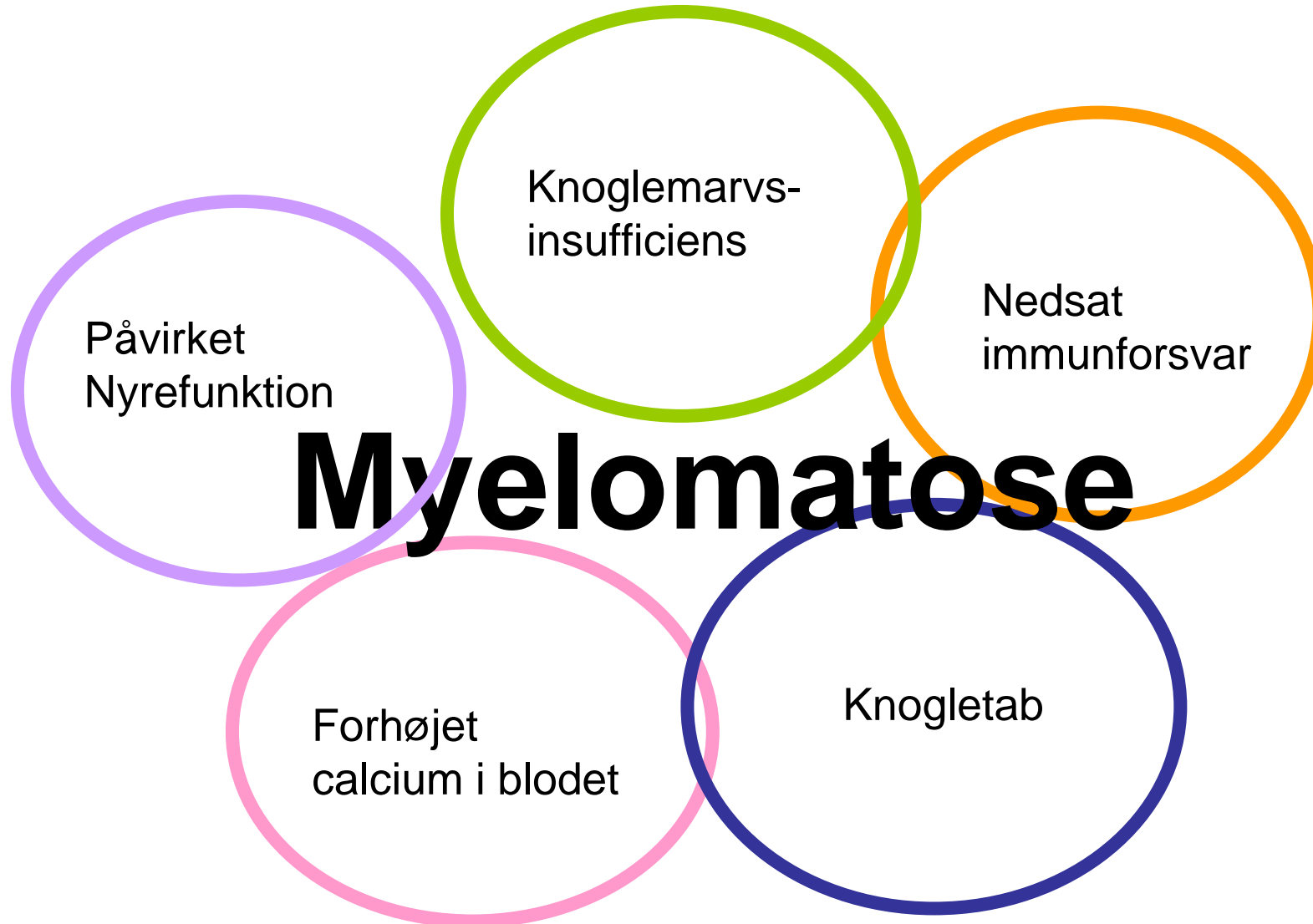


Forhøjet calcium niveau i blodet.

- Symptomer
 - Tørst, øget vandladning, forstoppelse, dehydrering, kvalme, forvirring, depression.
- Diagnose
 - Blodprøve.
- Behandling
 - Behandling af udløsende årsag (myelomatosen).
 - Væske, evt. bisphosphonat.



Myelomatosecelles påvirkning.

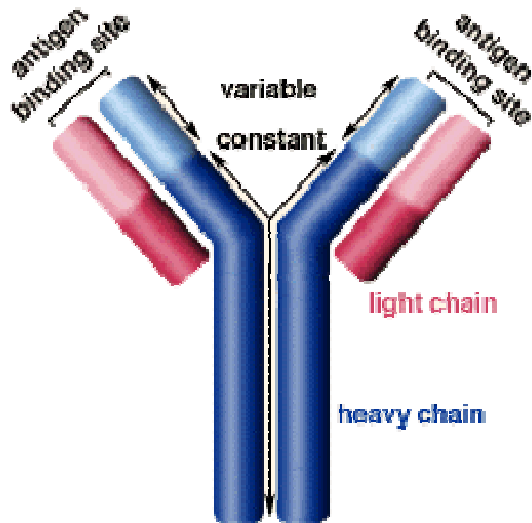


Påvirket
Nyrefunktion

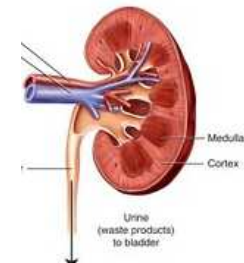
Myelomatose

Påvirket nyrefunktion

- Årsag:
 - “Frie lette kæder” er skadelige for nyrerne.
- Når blodet filtreres gennem nyrerne udskylles de lette kæder i nyrerne. Ved let til moderat

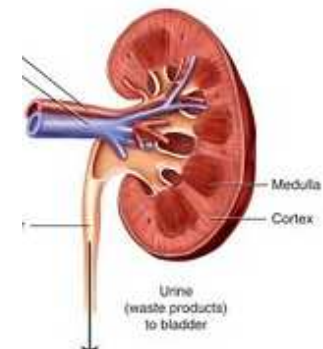


forhøjede niveauer, kan de reabsorbers, men bliver mængden stor, udfældes de i nyren, og skader vævet.



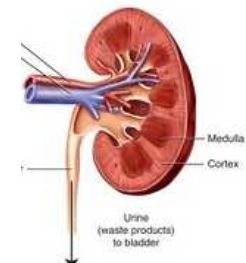
Påvirket nyrefunktion

- Symptomer
 - Kun ved svær påvirkning
 - Træthed, væskeophobning, hudkløe, kvalme, madlede, ændret smag i munden
- Undersøgelser
 - Blodprøver
 - Kreatinin, Albumin
 - Døgnurin
 - Protein

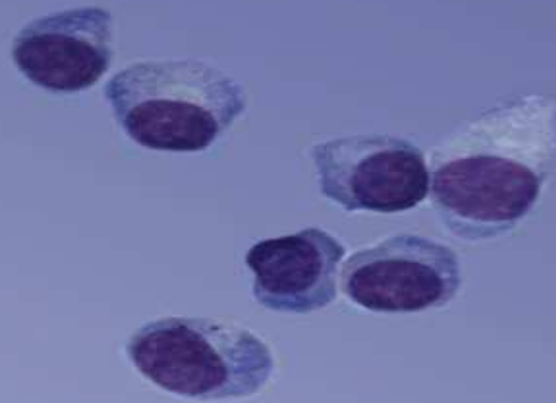


Nedsat nyrefunktion

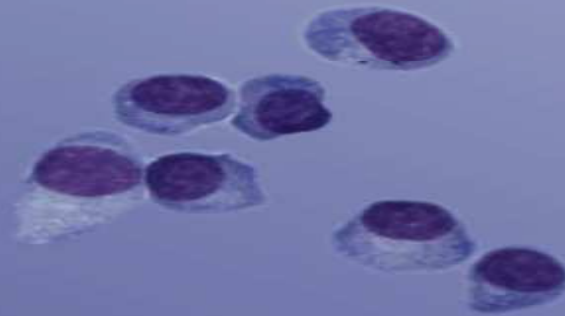
- Behandlingsprincippet er at reducere mængden af de frie lette kæder der cirkulerer i blodbanen.
 - Myelomatosebehandling
 - Letkæde dialyse
- Prognose
 - Nyrefunktionen kan forbedres ved hurtig behandling



pé › êÖë ã™ä



Undergrupper/typeinddeling
af myelomatose
og hvilken betydning
det har for behandling.



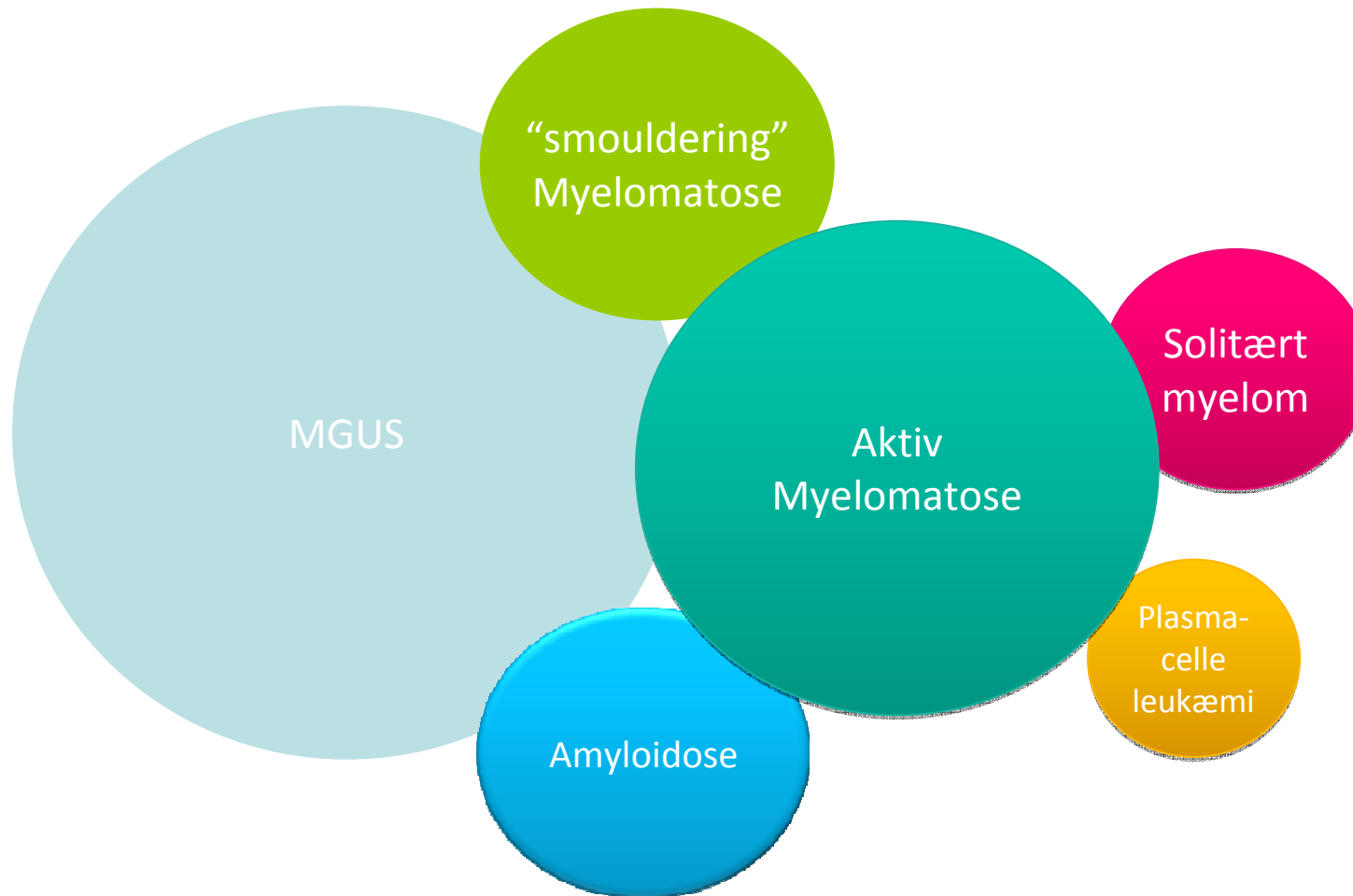
M-komponenten

Myelomatose kan benævnes efter typen af M-komponenten: tungkæde+letkæde

- Tungkæde IgG, IgA
- Letkæde Kappa, Lambda
- Letkæde alene
- Non-sekretorisk

Ingen betydning for valg af behandling

Inddeling af tilstande med M-komponent

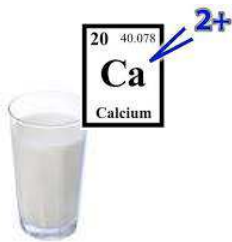


“smouldering”
Myelomatose

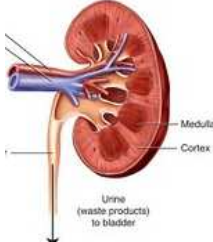
Aktiv
Myelomatose

Diagnostisk kriterium for myelomatose:
M-komponent > 30 g/L *eller*
> 10% plasmaceller i knoglemarven

SÅ HVAD AFGØR OM MYELOMATOSEN ER BEHANDLINGSKRÆVENDE?



C



R



A



B

Stadieinddeling af myelomatose

- Formålet med stadieinddeling er at kunne vurdere prognose.
- Bruges til forskning i ny medicin for at sikre, at de grupper der sammenlignes har ens prognose.
- Sjældent af betydning for valg af første linje behandling
- Der findes flere stadieinddelingsmetoder.

ISS

International Staging System

- Består af 3 stadier
- Inddelingen er baseret på 2 blodprøver som tages ved diagnosen
 - Albumin
 - β 2-mikroglobulin
- Anvendes ofte i Danmark
- Stadiet har i sig selv ikke betydning for valg af 1. linje behandling.

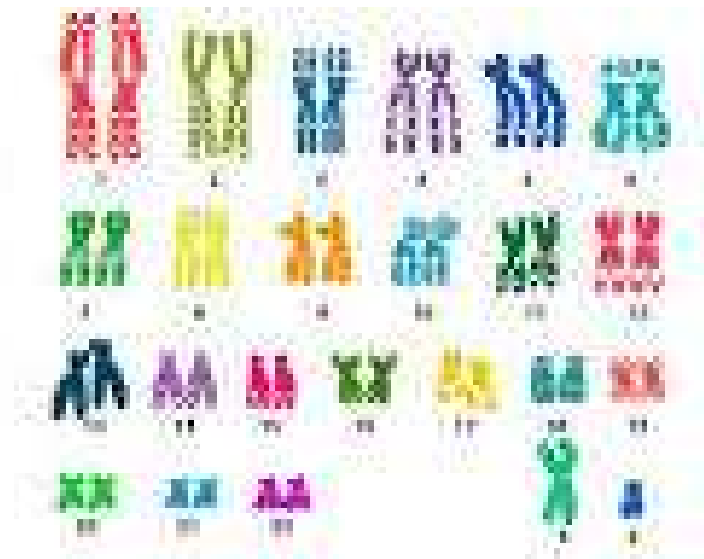
Durie-Salmon

- Stadie 1-3 samt bistadie A-B.
- Stadie er baseret på:
 - Billeddiagnostik
 - Blodprøver: M-komp, Hæmoglobin, Calcium
 - Urin: M-komp.
- Bi-stadie er baseret på:
 - Blodprøve: Kreatinin
- Stadiet har i sig selv ikke betydning for valg af 1. linje behandling

Cytogenetik

- Undersøgelser af genetiske forandringer i kræftcellerne.
- Der er en række kendt forandringer som er forbundne med dårligere prognose.

Ikke betydning for valg af
1. Linje behandling.



Fit – Unfit - Frail

- Nyt system til ældre patienter.
- Endnu ikke standardiseret.
- Det udarbejdes en gruppering på baggrund af den generelle sundhedstilstand.
- Betydning for behandling?

Nej...

- og dog, systemet i sig selv har det ikke indbygget, men fysisk sundhed er altid med i overvejelserne ved valg af behandling.

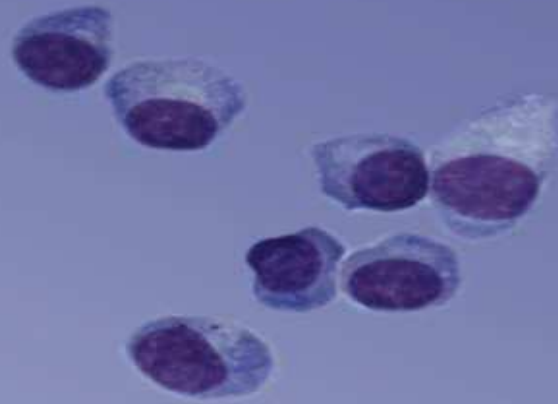
Hvad har betydning for valg af behandling?

- 1. Linje behandling
 - Biologisk alder
 - Andre sygdomme
- Efter vurdering vælges enten:
 - Kombinationsbehandling og transplantation
 - Kombinationsbehandling alene
 - Evt. behandling i relevant forskningsprotokol

Hvad har betydning for valg af behandling? Hvad og Hvornår – ved tilbagefald

- Hvornår?
 - Hvor aggressiv er sygdommen?
- Hvad?
 - Hvad er der tidligere behandlet med?
 - Hvor lang tid holdt det sygdommen i ro?
 - Hvilke bivirkninger var der?
 - Er der allergi?
 - Er der andre sygdomme?
 - Er der en relevant forskningsprotokol?

pé › êÖë ã™ä






Hvad er en protokol?

- Formål:
 - Afprøve nye behandlingspræparater.

Før medicin kan godkendes til behandling af myelomatose, skal det være dokumenteret, at det er effektivt og at bivirkingsprofilen er acceptabel.

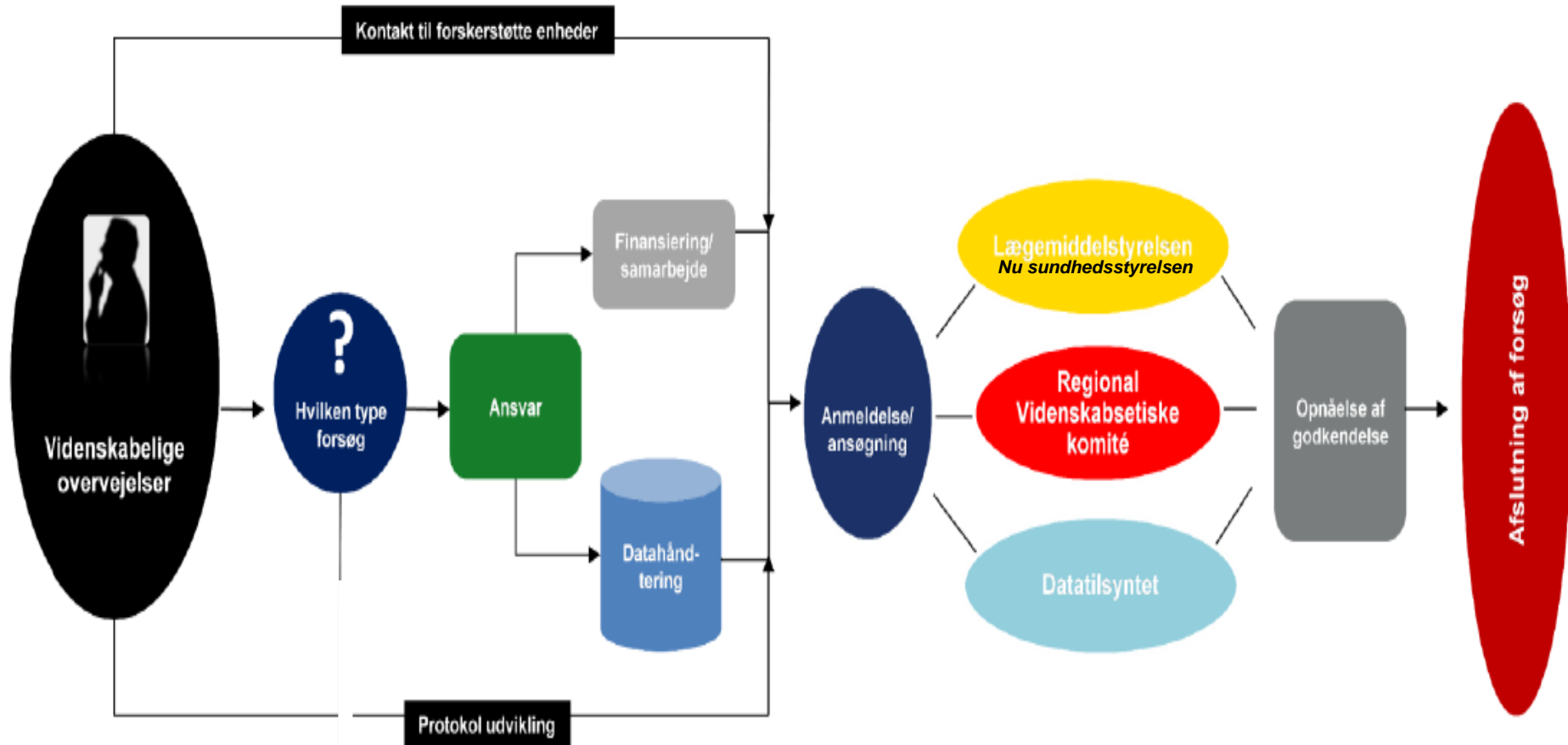
For at dokumentere det skal afprøvningen af medicinen gennemgå en række faser.

Vejen til godkendelse af ny medicin

- Før Fase 1
 - Afprøvning på cellekulturer og dyr
- Fase 1 
 - 1. afprøvning i mennesker. Dosisøgning. Kontrol af tolerance og effektivitet.
- Fase 2 
 - Effektivitet og bivirkningsprofil
- Fase 3 
 - Sammenligning af den nye medicin med eksisterende behandlingstilbud

Tilblivelse af protokoller

Figur fra Ministeriet for sundhed og forebyggelses hjemmeside.



Der er vedvarende kontrol med at de deltagende afdelinger lever op til gældende standarder for planlægning, gennemføring, registrering og rapportering.

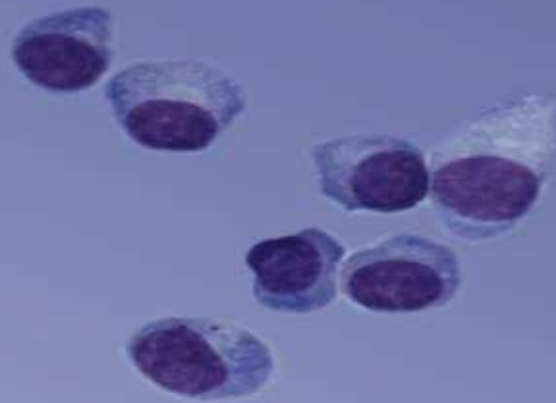
Hvem kan få protokolleret behandling?

- Alle protokoller har en række forudsætninger man skal opfylde (kaldet inklusionskriterier).
- Inklusionskriterierne varierer fra protokol til protokol.
- Før deltagelse skal man modtage både skriftlig og mundtlig information samt give skriftligt samtykke.

Plus og minus

- Mulighed for at modtage ny lovende medicin.
- Medicinen er endnu ikke afprøvet.
- Ekstra kontroller
- Ekstra undersøgelser

pé › êÖë ã™ä



Eksempler på medicin under afprøvning

- **Carfilzomib “Krypolis”**

- Proteasomehæmmer – ligesom Velcade
- Bivirkninger: hjerteproblemer, åndenød, lave blodplader m.fl.
Men ikke neuropati som Velcade

Status: Godkendes formentlig snart i Europa.

- **Ixazomib**

- Proteasomehæmmer i tabletform.
- Kendte bivirkninger: udslæt, neuropati

Status: Fase 3

Eksempler på medicin under afprøvning

- Daratumumab
 - Antistofbehandling
 - Kendte bivirkninger:
Feber, hoste, tilstoppet næse, åndenød

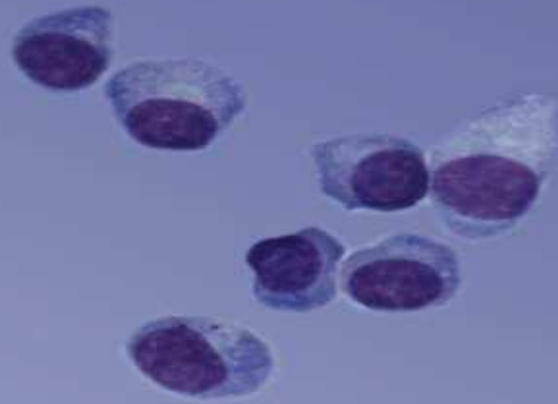
Status: Fase 2/3,
kombinationsbehandling med lenalidomid

Eksempler på medicin under afprøvning

- Melflufen
 - Modificeret melfalan (melfalan er klassik kemoterapi)
 - Kendte bivirkninger: knoglemarvspåvirkning, træthed, kvalme, diarre
- Status: fase 2

Der kommer løbende ny medicin til afprøvning...

pé › êÖë ã™ä



Tak
for jeres
opmærksomhed

