



**Tengsl góðkynja einstofna mótefnahækkunar
(MGUS) og sjálfsónæmissjúkdóma:
Niðurstöður úr Blóðskimun til bjargar**

Ríkey Eggertsdóttir

Lokaverkefni til B.S. gráðu



HÁSKÓLI ÍSLANDS
HEILBRIGÐISVÍSINDASVIÐ

LÆKNADEILD

Tengsl góðkynja einstofna mótefnahækkunar (MGUS) og sjálfsonæmissjúkdóma:

Niðurstöður úr Blóðskimun til bjargar

Ríkey Eggertsdóttir

Leiðbeinandi: Sigurður Yngvi Kristinsson

Meðleiðbeinendur: Þorvarður Jón Löve og Gauti Kjartan Gíslason

Lokaverkefni til B.S. gráðu

Maí 2019



HÁSKÓLI ÍSLANDS
HEILBRIGÐISVÍSINDASVIÐ

LÆKNADEILD



**Blóðskimun
til bjargar**

Þjóðaráttak gegn
mergæxlum

Ritgerð þessi er til BS gráðu í læknisfræði og er óheimilt að afrita ritgerðina á nokkurn hátt nema með leyfi réttihafa.

© Ríkey Eggertsdóttir, 2019

Prentun: Háskólaprent, Reykjavík

Ágrip

Tengsl góðkynja einstofna mótefnahækkunar (MGUS) og sjálfsónæmissjúkdóma: Niðurstöður úr Blóðskimun til bjargar

Ríkey Eggertsdóttir¹, Þorvarður Jón Löve^{1,2}, Gauti Kjartan Gíslason¹ og Sigurður Yngvi Kristinsson^{1,3}

¹Læknadeild Háskóla Íslands, ²Læknasetrið, ³Blóðmeinafræðideild Landspítala,

Inngangur: Mergæxli er ólæknandi B-eitilfrumusjúkdómur og er um 1,5% illkynja meina á Íslandi. Sjúkdómurinn einkennist af stjórnlausri fjölgun einstofna plasmafruma í beinmerg og framleiðslu einstofna mótefnis (M-próteins) í miklu magni. Góðkynja einstofna mótefnahækkun (e: monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)) er einkennalaust forstígg mergæxlis. Einstaklingar með MGUS hafa M-prótein í blóði eða óeðlilegt hlutfall léttra keðja en engin merki um illkynja sjúkdóm. Um 4-5% fólks yfir fimmtugu er með MGUS en einungis lítil hluti þeirra þróar með sér mergæxli. Saga um sjálfsónæmissjúkdóma hefur verið tengd við auknar líkur á að fá MGUS og mergæxli í nokkrum rannsóknum. Það gæti tengst krónískri örvun á mótefnaframleiðslu. Helsti galli þeirra rannsókna er að í þeim hafa þátttakendur með MGUS greinst vegna uppvinnslu annarra einkenna sem gæti bjagað niðurstöður. Áhættuþættir MGUS hafa ekki verið rannsakaðir í skimuðu þýði. Tilgangur rannsóknarinnar er að meta hvort þeir sem greinast með MGUS í skimun séu líklegri til að vera með sögu um sjálfsónæmissjúkdóm en aðrir.

Efniviður og aðferðir: Rannsóknin er þversniðsrannsókn sem byggir á gögnum úr lýðgrundaðri framskyggnri rannsókn á gagnsemi skimunar fyrir MGUS (Blóðskimun til bjargar). Upplýsingar um fæðingarár, kyn, MGUS greiningu og gerð M-próteins lágu fyrir. Til að meta hvort MGUS einstaklingar höfðu meiri líkur á fyrri sögu um sjálfsónæmissjúkdóma var leitað var að ICD10 kóðum 32 sjálfsónæmissjúkdóma í gagnagrunni landlæknis, vistunarskrá heilbrigðisstofnana. Notað var tvíkosta aðfallsgreiningarlíkan til að meta gagnlíkindahlutfall (odds ratio (OR)) þátttakenda með sögu um sjálfsónæmissjúkdóm á að vera með MGUS greiningu. Leiðrétt var fyrir aldri og kyni.

Niðurstöður: Blóðsýni 46.206 þátttakenda voru greind, 4,7% (n=2.165) voru með MGUS og 2,4% (n=1.065) með léttkeðju MGUS. Sjálfsónæmissjúkdómsgreining fannst hjá 7,1% þátttakenda (n=3.292). Miðgildi aldurs við greiningu MGUS, létt keðju MGUS og sjálfsónæmissjúkdóms var 71, 72 og 58 ár. OR fyrir MGUS var 1,14 (95% öryggisbil (öb)=0,98-1,34; p=0,09). Þegar búið var að leiðrétta fyrir aldri og kyni var OR=1,07 (95% öb=0,91-1,26; p=0,40). Fyrir léttkeðju MGUS var OR=1,31 (95% öb=1,06-1,61; p=0,01). Þegar búið var að leiðrétta fyrir aldri og kyni var OR=1,22 (95% öb=0,98-1,50; p=0,07).

Ályktanir: Niðurstöður úr þessari lýðgrunduðu skimunarrannsókn sýna tengsl í sömu átt og fyrri rannsóknir á þessu efni. Munurinn á milli hópa var minni en í fyrri rannsóknum og var ekki tölfræðilegur marktækur eftir að leiðrétt var fyrir aldri og kyni. Það að minni áhrif sjáist en í fyrri rannsóknum gæti skýrst af því að í skimun finnast einstaklingar sem eru einkennalausir og því er minni bjögun til staðar.

Þakkir

Ég vil þakka góðum leiðbeinendum, þá sérstaklega Sigurði Yngva Kristinssyni fyrir hvatningu og faglega ráðgjöf. Einnig vil ég þakka meðleiðbeinendum mínum Þorvarði Jóni Löve fyrir yfirllestur, áhuga og góðar ráðleggingar og Gauta Kjartani Gíslasyni fyrir aðstoð við tölfræðiúrvinnslu. Einnig vil ég hrósa rannsóknarteymi Blóðskimun til bjargar fyrir frábæra vinnu.

Síðast en ekki síst vil ég þakka föður mínum og bróður fyrir áhuga, yfirllestur og góðar athugasemdir og fjölskyldu minni og vinum sem höfðu trú á mér allan tímann og veittu mér mikinn stuðning og hjálp svo þetta lokaverkefni gæti orðið að veruleika.

Efnisyfirlit

Myndaskrá	1
Töfluskrá	2
Listi yfir skammstafanir	3
1. Inngangur	4
1.1 Einstofna mótefni.....	4
1.2 Mergæxli (MM)	5
1.2.1 Faraldsfræði	6
1.2.2 Sjúkdómsgangur og einkenni	6
1.2.3 Greiningarskilmálar	6
1.2.3 Horfur og meðferð	7
1.3 Góðkynja einstofna mótefnahækkun (MGUS)	8
1.3.1 Skilgreining og greiningarskilmálar	8
1.3.2 Undirflokkar MGUS	8
1.3.3 Faraldsfræði	9
1.3.4 Meinmyndun og tengdir kvillar	9
1.3.5 Gangur og eftirfylgni	9
1.4 Mallandi mergæxli (SMM)	11
1.5 Sjálfsonæmissjúkdómar	12
1.5.1 Skilgreining og flokkun	12
1.5.2 Faraldsfræði	12
1.5.3 Orsakir og meinmyndun.....	12
1.5.4 Tenging við MGUS og mergæxli	13
1.6 Markmið	14
2. Efni og aðferðir	15
2.1 Blóðskimun til bjargar/Þjóðaráttak gegn mergæxlum	15
2.1.1 Almennt um rannsóknina og helstu markmið.....	15
2.1.2 Hverjum var boðið að taka þátt?	15
2.1.3 Upplýst samþykki og fjöldi þátttakenda.....	15
2.1.4 Skimun.....	15
2.1.5 Leyfi.....	16

2.2 Vistunarskrá heilbrigðisstofnana	16
2.3. Gögn þessarar rannsóknar.....	16
2.4 Tölfræði	17
3. Niðurstöður	18
3.2 Tengsl sjálfónæmissjúkdóma og MGUS	20
3.3 Samanburður á gerðum þungra keðja	21
4. Umræður.....	22
4.1 Túlkun á helstu niðurstöðum.....	22
4.2 Kostir rannsóknarinnar.....	23
4.3 Gallar rannsóknarinnar.....	23
4.4 Áframhald	24
5. Ályktanir.....	25
6. Heimildaskrá	26
Viðauki.....	31

Myndaskrá

Mynd 1 Frumur í beinmerg	11
Mynd 2 Próteinrafdráttur á sermi.....	12
Mynd 3 Fimm ára hlutfallsleg lifun MM sjúklinga árin 1963-2012 á Íslandi.....	14
Mynd 4 Hlutfallsleg hættu á að MGUS þróist yfir í illkynja blóðsjúkdóm.....	17
Mynd 5 Hlutfallsleg hættu á að SMM þróist yfir í illkynja blóðsjúkdóma	18

Töfluskra

Tafla 1 Greiningarskilmálar mergæxlis	13
Tafla 2 Greiningarskilmálar MGUS	15
Tafla 3 Undirflokkar MGUS	16
Tafla 4 Greiningarskilmálar SMM	19
Tafla 5 Niðurstöður úr blóðskimun.....	23
Tafla 6 Rannsóknarpýðið með tilliti til MGUS	25
Tafla 7 Rannsóknarpýðið með tilliti til sjálfsónæmissjúkdóma	25
Tafla 8 Samanburður á algengi sjálfsónæmissjúkdóma.	26
Tafla 9 Gagnlíkindahlutfall MGUS eftir því hvort fólk sé með sjálfsónæmissjúkdóm eða ekki ..	27
Tafla 10 Gagnlíkindahlutfall MGUS fyrir flokka af sjálfsónæmissjúkdómum	28
Tafla 11 Samanburður á gerðum þungra keðja	29

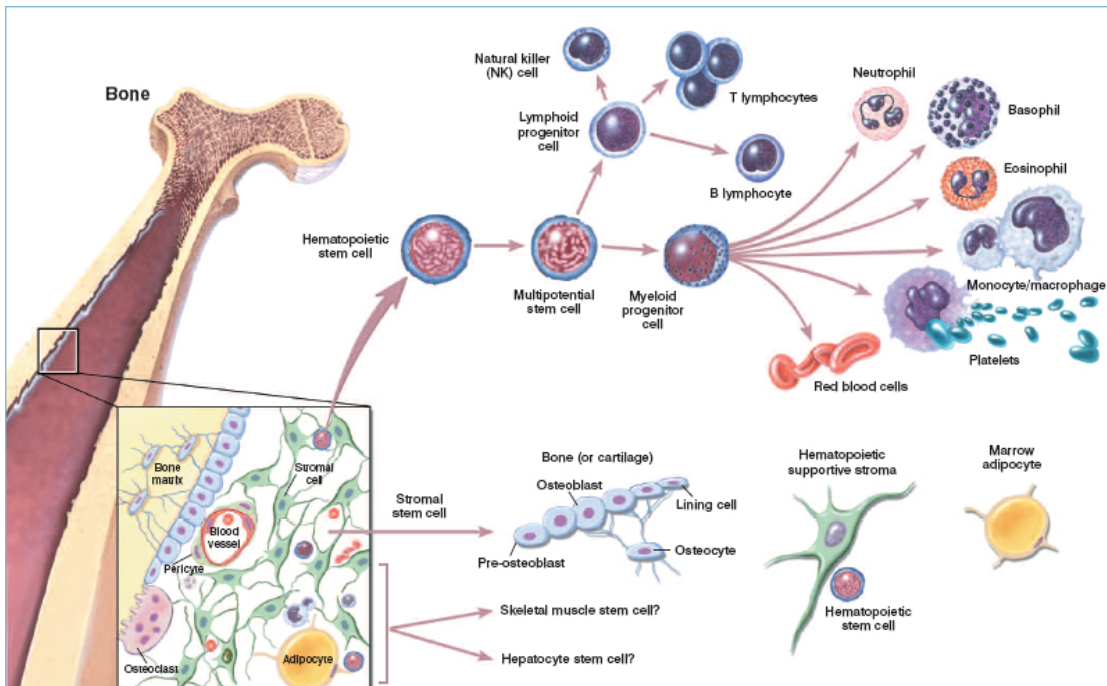
Listi yfir skammstafanir

CLL	Chronic lymphocytic leukemia
ICD	International Classification of Diseases
Ig	Immunoglobulin
MGUS	Monoclonal gammopathy of unknown significance
MM	Multiple myeloma
OR	Odds ratio
SMM	Smoldering multiple myeloma
ÖB	Öryggisbil

1. Inngangur

1.1 Einstofna mótefni

Framleiðsla á frumum ónæmiskerfinsins fer að mestu leyti fram í beinmerg. Frumurnar koma frá blóðmyndandi (*hematopoetic*) stofnfrumum. B-eitilfrumur þroskast út frá eitilforverafrumum (*lymphoid progenitor cells*) sjá mynd 1 [1].



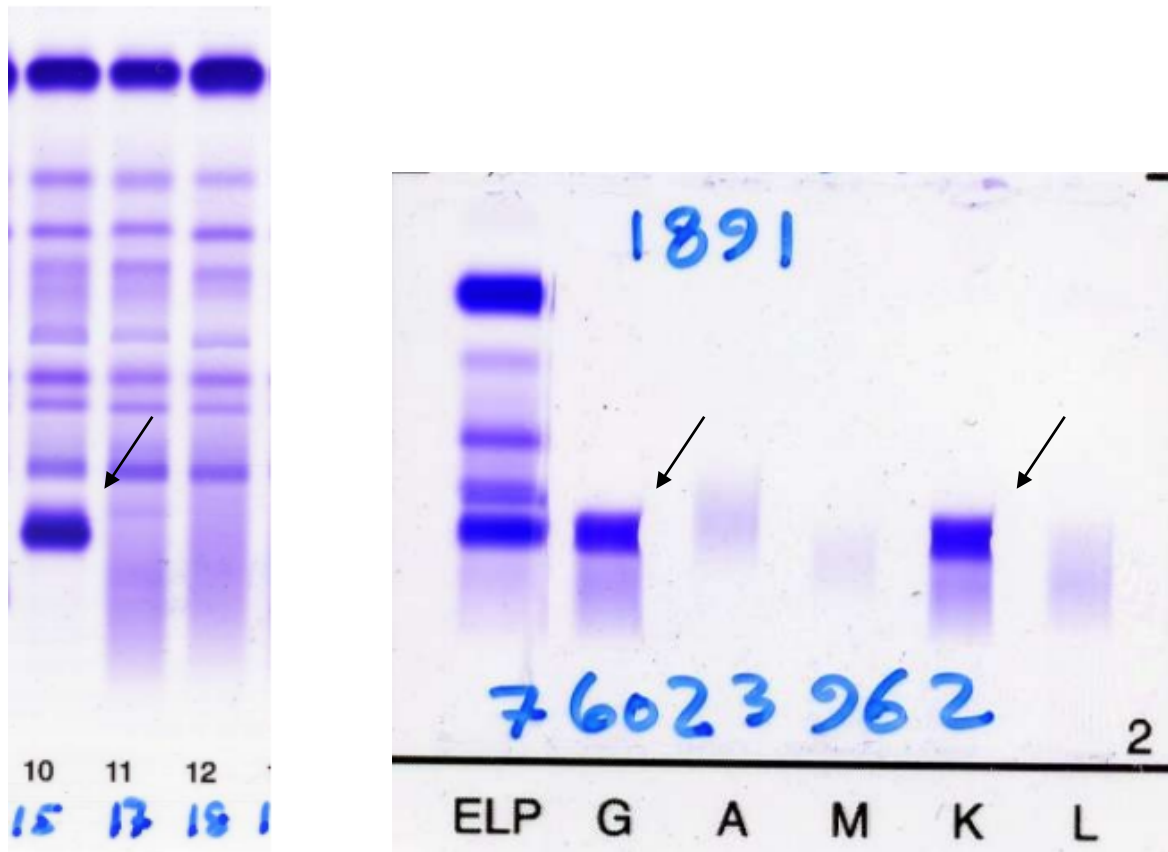
Mynd 1 Frumur í beinmerg

Þroskunarferli blóðfruma og gerðir stoðfruma í beinmerg

Þroskunarferli B-eitilfruma í beinmerg er flókið og að því loknu eru frumur sem losna úr beinmerg með sérstök mótefni (*antibody*) á yfirborði sínu sem eru örliðið frábrugðin mótefnum annarra B-eitilfruma. Í einfölduðu máli þá berast B-eitilfrumurnar til annarra líffæra ónæmisskerfinsins, einkum til milta þar sem þær þroskast enn frekar. Ef B-eitilfruman kemst í kynni við meinvald sem ber mótefnavaka (*antigen*) á yfirborði sínu sem passar við mótefnin sem þessi tiltekna B-eitilfruman hefur, virkjust hún með hjálp annarra fruma og þroskast yfir í plasmafrumu [2]. Plasmafruman skiptir sér mjög hratt í kjölfarið og hún og allir klónar hennar bera nákvæmlega sömu gerð af mótefnum sem þær losa frá yfirborðinu. Mótefnin berast um líkamann með blóðrásarkerfinu, merkja meinvaldinn til eyðingar og eru þar með mikilvægur þáttur í að vinna bug á þessari utanaðkomandi ógn [3].

Það er eðlilegt að vera með fjölstofna mótefni í blóðinu frá mörgum mismunandi plasmafrumum. Hins vegar ef einstofna mótefni finnast í talsverðu magni í blóði eru þau frá klónum einnar plasmafrumu sem hefur náð að skipta sér mikið. Þessi einstofna mótefni eru einnig kölluð paraprótein eða M-prótein (*monoclonal protein*). Meirihluti illkynja blóðsjúkdóma er af B-eitilfrumu uppruna, en sumar þeiira eiga uppruna sinn í plasmafrumum og þá verður stjórnlaus fjölgun á þessum þeim, þær verða illkynja og geta valdið skaða [4].

Öll mótefni eru með samskonar uppbyggingu og öll bera tvær þungar keðjur af sömu gerð (*isotype*) og tvær léttar keðjur af sömu gerð. Hægt er að leita eftir mótefnum í blóði með próteinrafdrætti á blóðsýni (*serum electrophoresis*). Þá sést hvort mótefnin séu einstofna og hversu mikið er af þeim. Þegar gerður er rafdráttur með mótefnalitun (*immunofixation*) sést af hvaða gerð mótefnin eru, sjá mynd 2 [5].



Mynd 2 Próteinrafdráttur á sermi

Til vinstri sést próteinrafdráttur á sermi, breiða bandið sýnir M-prótein (sjá ör)

Til hægri sést próteinrafdráttur á sermi með mótefnalitun. Breiðu böndin gefa til kynna að M-próteinið sé af gerð IgG kappa (sjá örvar).

Það eru fimm gerðir af þungum keðjum og kallast IgA, IgD, IgG, IgE og IgM. Léttu keðjurnar eru tvær og kallast kappa og lambda. Hægt er að mæla léttar keðjum (kappa og lambda) í blóði og ef hlutfall þeirra er óeðlilegt er líklegt að um einstofna sjúkdóm sé að ræða [6]. Það er stundum leitað eftir einstofna mótefnum í blóði þegar grunur leikur á að sjúklingur sé með með góðkynja einstofna mótefnahækkun eða illkynja blóðsjúkdóma [5].

1.2 Mergæxli (MM)

Mergæxli eða multiple myeloma (MM) er illkynja sjúkdómur sem einkennist af stjórnllausri fjölgun á einstofna plasmafrumum í beinmerg [7].

1.2.1 Faraldsfræði

Aldursleiðrétt nýgengi í heiminum hefur verið áætlað 2,1 á 100.000 íbúa [8] en í Evrópu um 5-6 á 100.000 íbúa [9]. Á árunum 2013-2017 greindust að meðaltali 25 einstaklingar með MM á Íslandi á ári og er sjúkdómurinn um 1,5% af öllum illkynja meinum. Þetta er sjúkdómur eldra fólks, meðalaldur við greiningu á Íslandi er um 70 ár og er hann algengari hjá körlum en konum [10]. Sjúkdómurinn er mjög sjaldgæfur í sjúklingum yngri en 40 ára [11].

1.2.2 Sjúkdómsgangur og einkenni

Plasmafrumuæxli geta myndast bæði í beinmerg og mjúkvæf. Beinmergsæxli geta smám saman tekið yfir beinmergin svo framleiðsla á öðrum blóðfrumum fer verulega úr skorðum. Því einkennist MM oft af blóðleysi, þreytu og tíðum sýkingum [12]. Einkenni geta líka komið fram vegna uppsöfnunar á einstofna mótefni í vefjum, sérstaklega sem tengjast skerðingu á nýrnastarfsemi [13]. Einkenni frá beinum eru algeng. Æxli í beinmerg hafa áhrif á jafnvægi beinmyndandi og beineyðandi frumna svo beineyðing á sér stað. Beineyðingunni fylgja gjarnan beinverkir, beinbrot og hækkun á kalsíum í blóði [14] [15]. Einkenni frá taugavef, sérstaklega í kringum hrygginn geta komið fram vegna þess að æxlin sjálf þrýsta á mænuna, taugar og taugarætur [16].

1.2.3 Greiningarskilmálar

Árið 2014 voru greiningarskilmálar fyrir MM uppfærðir af Alþjóðlegum vinnuhóp um MM (*International Myeloma Working Group*). Greiningin byggir á próteinrafrætti á einstofna mótefnum í blóði og stundum þvagi, skoðun á mergsýni og mati á einkennum sem tengjast mergæxlum og öðrum illkynja sjúkdómum. Greiningarskilmála má sjá í töflu 1 [6].

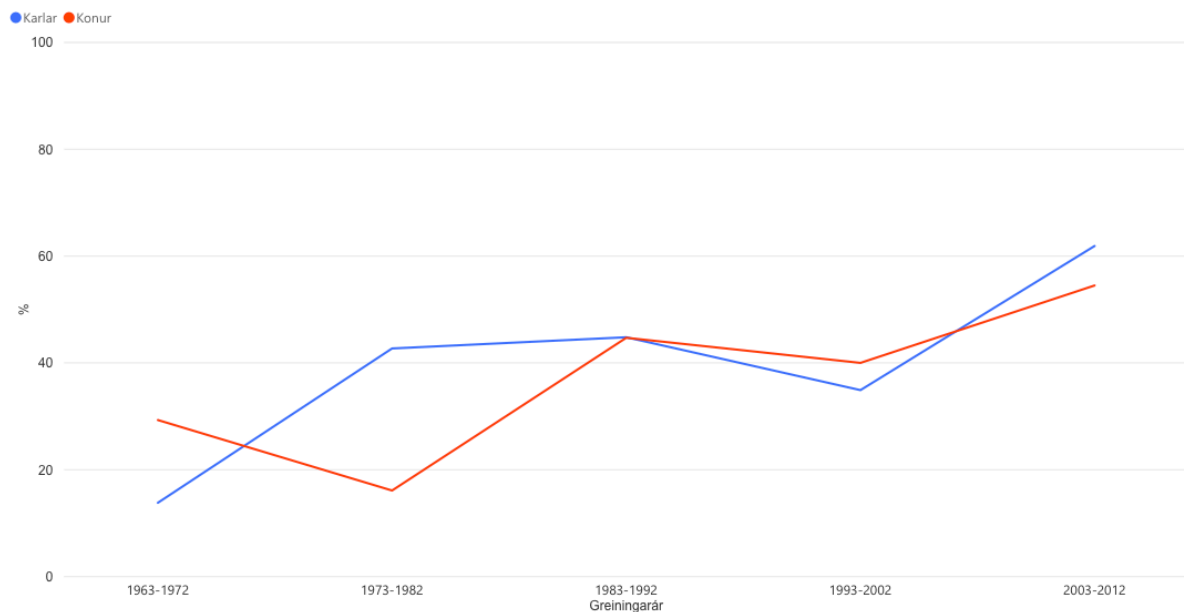
Tafla 1 Greiningarskilmálar mergæxlis úr nýjustu ráðleggingum frá Alþjóðlega vinnuhópnum um mergæxli

	Mergæxli
Hlutfall einstofna plasmafruma í beinmerg	>10%
	A.m.k. eitt af eftirfarandi einkennum til staðar:
Einkenni vegna truflana á líffærastarfsemi	Beinabreytingar blóðleysi nýrnabilun hækkun á kalsíum í blóði
Lífmarkar (<i>biomarkers</i>)	Hlutfall einstofna plasmafruma í beinmerg $\geq 60\%$ Hlutfall léttra keðja í blóði ≥ 100 >1 beinaskemmd á myndum úr segulómun

Forsendur MM greiningu eru meðal annars einkenni vegna truflunar á líffærastarfsemi. Vandamál eru tengd þessum greiningarskilmálum því betra væri að ná að greina sjúklinga áður en líffærabilanir eru farnar að valda skaða. Þá væri hugsanlega hægt að koma í veg fyrir þær með því að veita meðferð fyrir. Því var lífmörkum bætt við greiningarskilmálana svo fleiri sjúklingar teljist vera komnir með MM sem þarfnast meðferðar [6].

1.2.3 Horfur og meðferð

Meðferðarúrræði hafa batnað mjög á síðustu árum. Um síðustu aldamót samanstóð meðferð af alkýlerandi krabbameinslyfjum og sterum ásamt sjálf-stofnfrumuígræðslu (*autologous stem cell transplantation*) og var lifun sjúklinga þá um 3 ár [17]. Síðan þá hafa komið á markað líftæknilyf, bæði lyf sem verka á ónæmiskerfið (*immunomodulatory drugs*) eins og thalidomide og lenalidomide sem komu á markað árið 2006 og meltikornahemlar (*proteasome inhibitors*) eins og bortezomid sem kom á markað 2003. Árið 2015 bættust pimalidomide, carfilzomib, panobinostat, daratumumab, elotuzamab og ixazomib í hópinn [18]. Nú er mælt með þriggja til fjögurra lyfja meðferð hjá nýgreindum sjúklingum, líftæknilyfjum ásamt alkýlerandi krabbameinslyfjum og sjálf-stofnfrumuígræðslu [19]. Yfirleitt er þó ekki mælt með sjálf-stofnfrumuígræðslu fyrir eldri sjúklinga heldur eingöngu lyfjameðferð [20]. Virkni nýju lyfjanna er mun betri og sérhæfðari og einnig hafa orðið framfarir í stuðningsmeðferð. Lifun hefur aukist í kjölfarið eins og sjá má á mynd 3 [10].



Mynd 3 Fimm ára hlutfallsleg lifun MM sjúklinga árin 1963-2012 á Íslandi

Það eru þekktar ákveðnar breytileikar í erfðamengi sem auka líkur á MM [21]. Ýmsir erfðabreytileikar í frumum í beinmerg hafa verið tengdir verri horfum og eru del(17p) og t(4;14) taldir einna verstir [22]. Aðrir breytileikar eru tengdir betri horfum, eins og t(11;14) [23]. MM er samt enn talinn ólæknandi hjá langflestum sjúklingum þar sem ekki tekst að ráða niðurlögum allra krabbameinsfruma með meðferð og það kemur bakslag eftir einhvern tíma [24]. Vonir eru um að ef hægt sé að hefja meðferð fyrir þá geti horfur batnað enn frekar og sjúklingar geti jafnvel læknast alveg.

1.3 Góðkynja einstofna mótefnahækkun (MGUS)

1.3.1 Skilgreining og greiningarskilmálar

Robert A. Kyle skilgreindi MGUS árið 1978 og kallaði það *monoclonal gammopathy of unknown significance* eða góðkynja einstofna mótefnahækkun [25]. Áður hafði Jan Waldenström uppgötvað að einkennalausir sjúklingar með þessa einstofna mótefnahækkun (*monoclonal gammopathy*) í blóði voru í meiri hættu á að þróa með sér mergæxli og aðra illkynja blóðsjúkdóma [26]. Síðan þá hefur þetta verið mikið rannsakað en uppgötvanir Waldenströms standast í meginatriðum. MGUS er skilgreint sem forstígg MM [27] og sjá má greiningarskilmálana í töflu 2.

Tafla 2 Greiningarskilmálar MGUS

	MGUS	Létt keðju MGUS
Magn M próteins	<30g/L í blóði	Léttar keðjur í þvagi <500mg/24 klst og <0.26 eða >1.65 kappa/lamda hlutfall í blóði
Hlutfall einstofna plasmafruma í beinmerg	<10%	<10%
Einkenni vegna truflana á líffærastarfsemi	Ekki til staðar	Ekki til staðar
Hækkun á einstofna þungum keðjum í blóði	A.m.k. ein af eftirfarandi: IgA, IgM eða IgG	Ekki til staðar

1.3.2 Undirflokkar MGUS

MGUS hefur verið gróflega skipt niður í þrjá flokka eftir því hvaða gerð af M-próteini finnst í blóði og hættu á þróun yfir í mismunandi illkynja sjúkdóma. Flokkarnir eru 1) IgG eða IgA-MGUS 2) IgM MGUS og 3) létt-keðju MGUS sem seytir þá aðeins léttum mótefnakeðjum, sjá töflu 3.

Tafla 3 Undirflokkar MGUS

	IgG eða IgA-MGUS	IgM-MGUS	Létt-keðju MGUS
Illkynja sjúkdómar	Mergæxli	Waldenströms æxli, langvinnt	Létt-keðju mergæxli eða létt-keðju
Líkur	1% á ári	1,5% á ári	0,3% á ári
Hlutfall mergæxla	Forstígg 80% mergæxli		Forstígg 20% mergæxla

Um 80% MM þróast frá IgG eða IgA-MGUS. Mun algengara er að IgM-MGUS þróist út í Waldenströms æxli en IgM mergæxli eru mjög sjaldgæf [28, 29].

Léttkeðju MGUS er forstígg léttkeðju mergæxlis og meirihluta (65%) af léttkeðju amyloidosis [12]. Einnig eru einstaklingar með léttkeðju MGUS í meiri hættu á að fá nýrnabilun en einstaklingar með aðrar gerðir af MGUS [30]. Í rannsókn frá 2003 þar sem skoðuð voru gögn um yfir 1000 MM sjúklinga sem greindir voru á 13 ára tímabili í Mayo Clinic í Minnestota, fundust M-prótein í blóði 93% sjúklinga, og léttar einstofna mótefnakeðjur í þvagi 78% þeirra. Um 3% sjúklinga voru með mergæxli sem seytti ekki mótefnum og 20% sjúklinga voru með létt keðju mergæxli [12].

1.3.3 Faraldsfræði

Algengi MGUS er mjög háð aldri. Það er sjaldgæft í einstaklingum undir 40 ára [31] en tíðnin fer hækkandi með aldri og er um 3-4% hjá 50 ára og eldri og 5-10 % hjá 70 ára og eldri samkvæmt lýðgrundaðri rannsókn á yfir 20.000 þátttakendum í Bandaríkjunum frá árinu 2006 [32]. Líkt og með MM er algengi hærra meðal karla en kvenna og meðalaldur við greiningu er 70 ár. Algengið er einnig hærra meðal fólks af afrískum kynstofni, bæði meðal Bandaríkjamanna af afrískum uppruna [33] [34] og meðal íbúa í Ghana [35]. Ekki er vitað af hverju þessi munur er á tíðni á milli kynþátta og kynja.

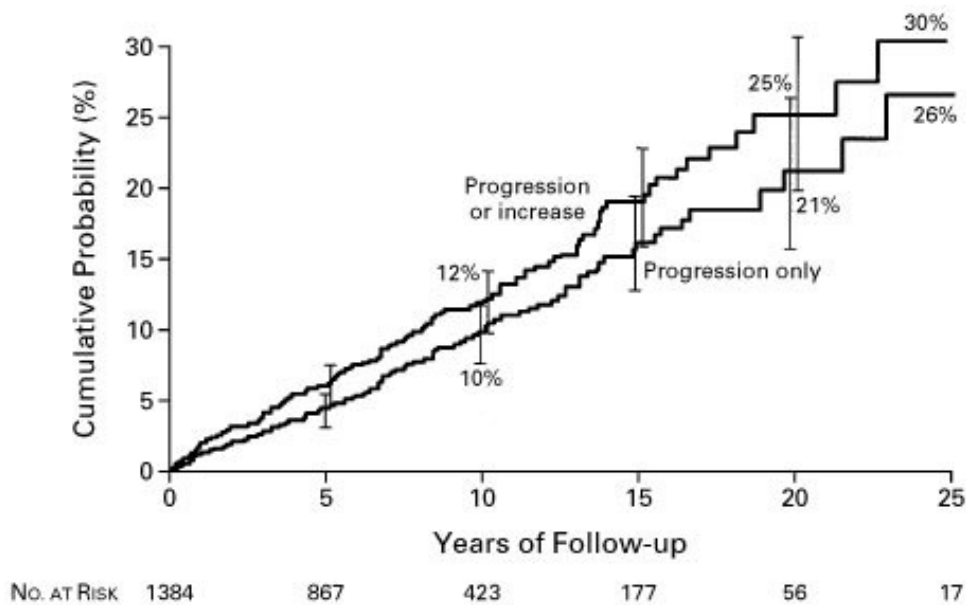
Rannsóknir hafa sýnt að hætta á MGUS og MM sé um tvisvar til þrisvar sinnum hærrí hjá ættingjum skyldum í fyrsta lið [36] [37]. Rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum matarræðis á MGUS og mergæxli og eru vísbendingar um að neysla á ávöxtum alla vega þrisvar sinnum í viku á vissum æviskeiðum hafi verndandi áhrif hvað varðar að þróa með sér MGUS og að MGUS þróist yfir í mergæxli samanborið við þá sem borðuðu ávexti sjaldnar [38].

1.3.4 Meinmyndun og tengdir kvillar

Margt er enn óljóst hvað varðar orsakir og meinmyndun MGUS. Ákveðnir umhverfisþættir hafa verið tengdir við aukna hættu á MGUS eins og útsetning fyrir ákveðnum gerðum af skordýraeitri [39]. Ýmsir kímlínubreytileikar hafa verið tengdir við aukna hættu á MGUS [40]. Einnig er talið er að krónísk mótefnaörvun tengist ýmsum illkynja blóðsjúkdómum [41] [42] meðal annars Waldenströms æxlum [43] og MM [43]. MGUS hefur líka verið tengt við sjúkdóma og kvilla sem ekki eru illkynja, m.a. úttaugakvilla (*peripheral neuropathy*) [44] og nýrnahnoðrabólgu (*proliferative glomerulonephritis*) [45]. Auk þess eru einstaklingar með MGUS með aukna hættu á beinbrotum [46], ýmsum sýkingum [47] og djúpæðasegum [48].

1.3.5 Gangur og eftirfylgni

MGUS er einkennalaust samkvæmt skilgreiningu. Því veit fólk yfirleitt ekki af því að það sé með MGUS og greinist því oft fyrir tilviljun þegar það fer í blóðprufur vegna annarra heilsufarskvilla. Þó MGUS sé ekki skilgreindur sem sjúkdómur hafa ýmis vandamál hafa verið tengd einstofna mótefnahækkun. Sýnt var fram á í langtímarannsókn í Minnesota í Bandaríkjunum að það eru um 1% líkur á ári að sjúklingur með MGUS þrói með sér mergæxli eða aðra illkynja blóðsjúkdóma. Þannig eru 10% MGUS sjúklinga komnir með mergæxli eða aðra illkynja blóðsjúkdóma eftir 10 ár eins og sjá má á mynd 4 [49].



Mynd 4 Hlutfallsleg hættu á að MGUS þróist yfir í illkynja blóðsjúkdóm.

Neðri línar sýnir hættu á einstaklingar með MGUS þrói með sér illkynja blóðsjúkdóm

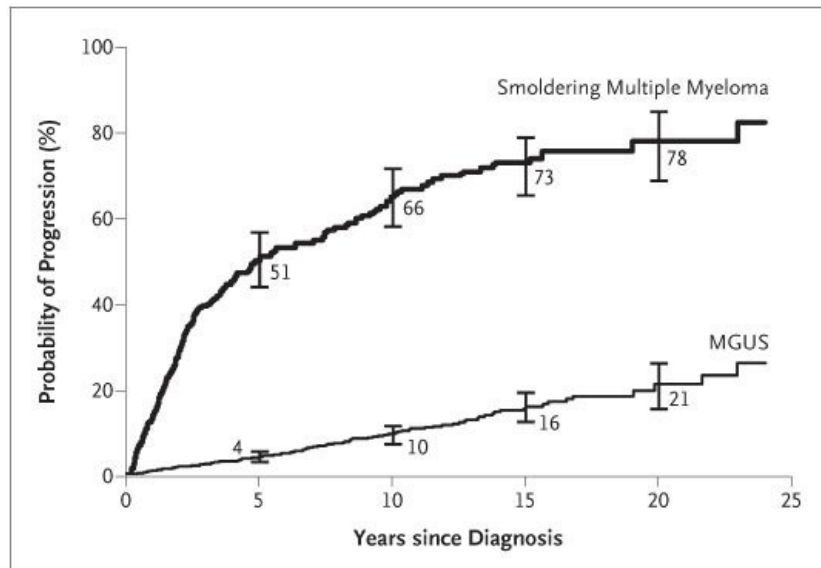
Meðalaldur við greiningu á MGUS er um 70 ár þannig að flestir einstaklingar með MGUS látast af öðrum orsökum áður en þeir þróast með sér illkynja sjúkdóm. MGUS er eiginlega alltaf undanfari mergæxlis og kallast því forstig mergæxlis [27].

Í rannsókn frá 2007 skipti magn M-próteins við greiningu MGUS og þróun þess fyrsta árið mestu máli hvað varðar áhættu á að MGUS þróast yfir í illkynja sjúkdóma [50]. Önnur rannsókn sýndi að mestu líkur á að MGUS þróist yfir í illkynja sjúkdóm sé á fyrsta árinu eftir greiningu, eða um 2% [51]. Óeðlilegt hlutfall létttra keðja er sjálfstæður áhættuþáttur hvað varðar áhættu á að MGUS þróist yfir í illkynja sjúkdóm óháð af hvaða gerð þunga keðjan er [52].

Nú er ráðlagt að einstaklingar með MGUS séu í eftirliti á 6 mánaða fresti fyrst eftir að þeir greinast, þar sem M-prótein eru mæld og metið hvort einkenni illkynja blóðsjúkdóma séu til staðar. Ef magn M-próteins breytist ekki fyrsta árið er árlegt eftirlit ráðlagt eftir það [53]. Mikilvægt er að fylgjast með hækkun á M-próteinum en hún kemur samt aðeins fram í um 50% tilfella áður en einstaklingur byrjar að þróast með sér illkynja sjúkdóm [27]. Fyrri rannsókn bendir til að MM sjúklingar sem höfðu áður greinst með MGUS lifi lengur eftir greiningu [54]. Lýðgrunduð rannsókn frá 2015 sýndi fram á að einstaklingar með mergæxli, Waldenströms æxli og aðra illkynja sjúkdóma tengdum einstofna mótefnahækkun sem vissu af því að þeir væru með MGUS og fengu eftirfylgni lifðu lengur og höfðu færri fylgikvilla [55]. Hins vegar eru vísbendingar um að þessum leiðbeiningum sé ekki fylgt vel eftir. Í rannsókn þar sem skoðuð voru gögn frá Bandaríkjunum um eftirfylgni hjá einstaklingum með MGUS, kom í ljós að hjá yfir 44% einstaklinga liðu meira en 2 ár á milli læknisheimsókna [56]. Það vantar niðurstöður úr slæmbnum rannsóknum á einstaklingum með MGUS til að meta hverslags eftirfylgni sé best.

1.4 Mallandi mergæxli (SMM)

Skilgreint hefur verið klínískt millistig MGUS og MM sem kallast mallandi mergæxli eða *smouldering multiple myeloma* (SMM). Líkurnar á að sjúklingar með SMM þrói með sér mergæxli eru um 10% á ári. Um helmingur SMM sjúklinga þróar með sér mergæxli á fyrstu 5 árum frá greiningu. Hlutfallið fer niður í 3% á ári 5-10 árum eftir greiningu og eftir það 1% á ári, svipað og hjá einstaklingum með MGUS eins og sjá má á mynd 5 [57]



Mynd 5 Líkur á að einstaklingar með SMM (efri lína) eða MGUS (neðri lína) þrói með sér MM eða amyloidosis. Lóðréttu línurnar gefa til kynna 95% öb.

Mikilvæg skref hafa nýlega verið stigin í að varpa skýrara ljósi á hvaða SMM sjúklingar eru í meiri hættu en aðrir á að þróast með sér mergæxli. Rannsókn á sjúklingum með SMM sýndi að ef hlutfall einstofna plasmafruma í beinmerg er >60% þá séu 90% líkur á að þeir þrói með sér mergæxli innan 2 ára [58]. Árið 2011 var tekin ákvörðun um að ef hægt væri að sjá út frá lífmörkum ákveðinna sjúklinga með SMM að 80% líkur væru á að þeir myndu þróast með sér mergæxli innan 2 ára, ætti að líta á þá sem mergæxlissjúklinga og bjóða þeim meðferð. Þetta er þó lítill hluti allra SMM sjúklinga [6]. Meðferð á sjúkdómnum hjá sjúklingum með hááhættu SMM hefur sýnt árangur í slembdri klínískri fasa 3 lyfjarannsókn [59]. Umræður hafa skapast hvort borgi sig að skima eftir hækkun á M-próteini í blóði til þess að geta greint fólk með MGUS og SMM áður en þeir eru komnir með MM. Nokkrar rannsóknir eru í gangi til að meta hvort meðhöndla eigi fleiri sjúklinga með SMM, meðal annars rannsóknin Blóðskimun til bjargar / Þjóðaráttak gegn mergæxlum hér á Íslandi. Greiningarskilmála SMM má sjá í töflu 4.

Tafla 4 Greiningarskilmálar SMM

Greiningarskilmálar SMM	
Magn M próteins	≥30g/L (IgG eða IgA) í blóði eða ≥500mg/24 klst í þvagi
Hlutfall einstofna plasmafruma í beinmerg	10-60%
Einkenni vegna truflana á líffærastarfsemi	Ekki til staðar

1.5 Sjálfsonæmissjúkdómar

1.5.1 Skilgreining og flokkun

Í sjálfsonæmissjúkdómum ráðast frumur ónæmiskerfisins á eðlilegan líkamsvef og valda honum skaða. Þessir sjúkdómar spanna vítt svið frá líffærasértækum sjúkdómum yfir í fjölkærfa sjúkdóma. Í sumum sjálfsonæmissjúkdómum er hægt að greina sjálfsmótefni (*autoantibodies*) í blóði sjúklinga sem getur hjálpað við greiningu [60]. Sjálfsmótefni eru mótefni sem bera kennsl á eðlilegar líkamsfrumur líkt og um utanaðkomandi ógn væri að ræða.

1.5.2 Faraldsfræði

Í rannsókn á dönskum gögnum um skráningu sjúkdóma frá 1977-2001 var metið að yfir 5% þjóðarinnar fengi sjálfsonæmissjúkdóm á lífsleiðinni [61]. Mikill munur er þó á algengi einstakra sjúkdóma. Sem dæmi má nefna að gigtarsjúkdómurinn iktsýki (*rheumatoid arthritis*) er meðal þeirra algengari en um 0,5 – 0,8% Bandaríkjamanna eru greindir með hann og algengi fer vaxandi [62]. Algengi sjaldgæfustu sjálfsonæmissjúkdómanna er mjög lágt, t.d. er algengi blöðrusóttar (*pemphigus*) í Danmörku áætlað um 0,04 á hverja 100.000 íbúa [61]. Heilt yfir eru konur um 2-3 sinnum líklegri til að fá sjálfsonæmissjúkdóma en karlar þó svo að hlutfallið sé mjög mismunandi á milli sjúkdóma. Talið er að kynhormón kunni að hafa þar áhrif [63]. Almenn séð lifir fólk með sjálfsonæmissjúkdóma skemur en aðrir, sérstaklega konur [64].

1.5.3 Orsakir og meinmyndun

Undir venjulegum kringumstæðum er ónæmiskerfið með þol (*tolerance*) fyrir mótefnavökum sem finnast á líkamsfrumum. Það bregst í sjálfsonæmissjúkdómum svo eitilfrumur bera kennsl á eðlilegar frumur sem utanaðkomandi ógn og ræsa aðra hluta ónæmiskerfisins. Ónæmiskerfið er þá sívirkt og getur framkallað sótthita og krónískar bólgur svo dæmi séu tekin [65]. Það virðist þó vera í lagi fyrir flesta að vera með eitthvað magn af eitilfrumum með skert þol gegn venjulegum líkamsfrumum en sjálfsmótefni mælast stundum í blóði heilbrigðra einstaklingum. Svo virðist vera að fleiri þættir þurfi að koma til, bæði erfðapættir og umhverfispættir til þess að ónæmiskerfið ræsist nóg til þess ástandið þróist út í sjúkdóm.

Yfirlitsgrein sem tók saman niðurstöður úr fjölda rannsókna á eineggja tvíburum með sjálfsónæmissjúkdóma sýndi að báðir tvíburar hafa sama sjálfsónæmissjúkdóminn í allt frá 9-83% tilfella og er talið að þarna hafi umframerfðir (*epigenetics*) mikið að segja [66]. Algengi sjálfsónæmissjúkdóma er einnig hærra hjá ættingjum sjálfsónæmissjúklinga sem eru skyldir í fyrsta lið [60].

1.5.4 Tenging við MGUS og mergæxli

Krónísk örvun á mótetnaframléiðslu, svo sem vegna sjálfsónæmissjúkdóma eða sýkinga hefur lengi verið talin einn af orsakavöldum MM. Í grein frá 1987 komu fram gögn um að saga um gigtsótt (*rheumatic fever*) og þvagfærasýkingar tengist aukinni hættu á MM [67]. Í yfirlitsgrein frá 2014 þar sem skoðaðar voru niðurstöður 28 rannsókna um sjálfsónæmissjúkdóma og hættu á að fá MM auk þriggja rannsókna um sjálfsónæmissjúkdóma og hættu á að fá MGUS, komu í ljós sterkar vísbendingar um að fólk með sjálfsónæmissjúkdóma sé í meiri hættu á að fá MGUS og mergæxli en aðrir [68]. Þegar litið var á MGUS var hættan mest hjá sjúklingum með fjölkera sjálfsónæmissjúkdóma eða næstum tvöföld.

Í afturskygggni lýðgrundaðri rannsókn frá 2017 voru skoðuð gögn um 8.367 sjúklinga sem höfðu greinst með MM á árunum 2000-2013 og 18.768 sjúklinga sem höfðu greinst með MGUS á árunum 1988-2013 [69]. Einnig var skilgreindur samanburðarhópur sem innihélt um 110.000 þöruð viðmið. Þar kom í ljós að tíðni sjálfsónæmissjúkdóma hjá fólki með MGUS eða mergæxli var umtalsvert hærri en hjá samanburðarhópnum. Þá var litið svo á að saga um sjálfsónæmissjúkdóma væri áhættuþáttur fyrir MGUS. Vonast er til að þessar uppgötvanir geti verið liður í að varpa frekara ljósi á meinmyndun MGUS þar sem mörgum spurningum er enn ósvarað. Sama rannsókn sýndi að fólk greint með MGUS hafði verri lifun ef það hafði líka verið greint með sjálfsónæmissjúkdóm. Gerð og magn M-próteins við greiningu MGUS hafði ekki áhrif á það. Önnur stór lýðgrunduð rannsókn sýndi að fólk með MGUS var um tvisvar sinnum líklegra til að vera með sjálfsónæmissjúkdóm en þöruð viðmið [70] og önnur tengdi ákveðna sjálfsónæmissjúkdóma við aukna hættu á MM [71]. Þessar rannsóknir voru gerðar á stóru úrtaki uppúr gögnum úr sænskum skráum sem eru af miklum gæðum. Í rannsókn á bandarískum gögnum fannst líka aukin áhætta á bæði MM og MGUS hjá fólki með sögu um sjálfsónæmissjúkdóm en hún var þó minni eða 15% [72]. Galli á þessum rannsóknum er þó að þar sem MGUS er einkennalaust greindust þessir sjúklingar vegna uppvinnslu annarra heilsufarvandamála og það eru þá meiri líkur á skekkju í niðurstöðum. Það gæti verið að líklegra sé að fólk með sjálfsónæmissjúkdóma séu sendir í rannsóknir sem innihalda próteinrafdrátt á sermi og að þeir greinist því frekar með MGUS en fólk sem er ekki með sjálfsónæmissjúkdóma.

1.6 Markmið

Aðalmarkmið er að kanna hvort saga um sjálfsónæmissjúkdóm sé áhættuþáttur fyrir MGUS.

Önnur markmið eru eftirfarandi:

1. Að kanna hvort munur sé á tíðni MGUS á milli flokka sjálfsónæmissjúkdóma.
2. Að kanna hvort einstaklingar með sögu um ákveðna sjálfsónæmissjúkdóma séu í meiri hættu að greinast með MGUS.
3. Að kanna hvort líklegra sé að einstaklingar með sögu um sjálfsónæmissjúkdóm þrói með sér eina gerð af MGUS umfram aðra.

2. Efni og aðferðir

2.1 Blóðskimun til bjargar/Þjóðaráttak gegn mergæxlum

2.1.1 Almennt um rannsóknina og helstu markmið

Blóðskimun til bjargar er viðamikil lýðgrunduð skimunarrannsókn sem er á vegum Háskóla Íslands og Landspítala í samstarfi við Krabbameinsfélag Íslands, líftæknifyrirtækið Binding Site í Bretlandi og Memorial Sloan Kettering sjúkrahúsið í Bandaríkjunum. Þetta er fyrsta skimunarrannsóknin á MGUS sem gerð er á heilli þjóð.

Aðal markmið rannsóknarinnar að skoða áhrif skimunar á afdrif einstaklinga með MGUS, hvort skimunin hafi mögulegan ávinning fyrir þennan hóp. Einnig er markmið hennar að meta hvernig sé best að greina sjúklinga með MGUS og hvaða eftirfylgni sé árangursríkust fyrir þá. Það er ekki í mörgum krabbameinum sem hægt er að meta með svo góðum hætti hverjir eru líklegastir til þess að þróa með sér krabbamein áður en sjúkdómurinn fer að valda einkennum og miklum líkamlegum skaða. Því er þetta mjög gott tækifæri til þess að greina fólk fyrr og hugsanlega hefja krabbameinslyfjameðferð áður en fólk fer að finna fyrir einkennum af völdum sjúkdómsins [73].

2.1.2 Hverjum var boðið að taka þátt?

Öllum einstaklingum sem búsettir voru á Íslandi árið 2017, fæddir 1975 eða fyrr var boðin þátttaka, alls um 148 þúsund manns. Fólk fékk boðsbréf í pósti með upplýsingum um rannsóknina og einnig var hún kynnt vel í fjölmiðlum.

2.1.3 Upplýst samþykki og fjöldi þátttakenda

Öllum þátttakendum bárust ítarlegar upplýsingar um rannsóknina og þurftu þeir að veita upplýst samþykki um að það mætti nýta blóðsýni frá þeim til rannsókna. Unnt var að skrá sig á tímabilinu 15. október 2016 til 1. desember 2017. Upplýst samþykki bárust frá um 55% þeirra eða 80.777 manns.

2.1.4 Skimun

Þátttakendur þurftu fyrst um sinn ekki að fara í sér blóðprufu til þess að taka þátt í rannsókninni. Það var beðið um leyfi þátttakenda að næst þegar þeir færu í blóðprufu mætti nota hluta af blóðsýni þeirra til þess að skima fyrir M-próteinum og léttum keðjum. Blóðsýnin voru svo merkt með ákveðnum kóða svo þau væru nafnlaus og send til samstarfsaðila rannsóknarinnar, líftæknifyrirtækisins Binding Site í Birmingham á Bretlandi. Þar var gerður rafdráttur á sermi, rafdráttur með mótefnalitun og mælingar á léttum keðjum. Binding site sendi svo niðurstöður úr blóðskimuninni til rannsóknarhópsins á Íslandi. Hvað kemur fram í niðurstöðunum má sjá í töflu 5 [74].

Tafla 5 Niðurstöður úr blóðskimun

1	Er M-prótein til staðar já/nei
2	Magn M-próteins (g/L)
3	Ísótýpa M-próteins (IgG, IgA, IgM, Biclónal)
4	Óeðlilegt hlutfall léttra keðja, kappa:lambda, já/nei
5	Hlutfall léttra keðja, kappa:lamda

2.1.5 Leyfi

Vísindasiðanefnd, Persónuvernd, Krabbameinsskrá, Embætti landlæknis og framkvæmdastjóri lækninga á Landspítala hafa veitt leyfi fyrir rannsókninni. Leyfi lágu fyrir þegar rannsóknin hófst.

2.2 Vistunarskrá heilbrigðisstofnana

Vistunarskrá heilbrigðisstofnana er gagnagrunnur á vegum Landlæknisembættisins og inniheldur skilgreind gögn um allar legur á íslenskum heilbrigðisstofnunum frá og með árinu 1999. Skráning á rafrænum gögnum um starfsemi dag- og göngudeilda er frá árinu 2010. Gögnum hefur verið safnað í rauntíma frá árinu 2011 í gegnum sjúkraskráningarkerfið Sögu. Á árunum 1999-2011 var innköllun gagna gerð árlega. Skráin inniheldur meðal annars allar skráðar greiningar á sjúkdómum og heilsufarsvanda sem gerðar eru innan íslenskra heilbrigðisstofnana og eru færslurnar um 40.000 á ári.

2.3. Gögn þessarar rannsóknar

Í þessari rannsókn var notast við gögn sem hefur verið aflað í rannsókninni Blóðskimun til bjargar. Niðurstöður blóðprufa lágu fyrir hjá 46.206 þátttakendum. Í gögnunum voru upplýsingar um MGUS greiningu, magn einstofna þungra keðja í blóði og gerð þeirra, IgA, IgG eða IgM en sumir voru skilgreindir með tvíklóna MGUS ef mikið magn er til staðar fyrir tvær mismunandi gerðir. Magn léttra keðja, kappa og lambda lá einnig fyrir hjá öllum þátttakendum.

Kennitölur þátttakenda voru svo keyrðar saman við vistunarskrá heilbrigðisstofnana. Notast var við International Classification of Diseases (ICD) 10 kóða fyrir áður skilgreinda sjálfsónæmissjúkdóma sem eru 32 talsins. Sjúkdómunum var skipt uppí flokka eftir því hvort sjálfsmótefni finnst í blóði eða ekki og hvort sjúkdómarnir séu fjölkerfa eða bundnir við ákveðið líffæri, sjá viðauka. Þessi flokkun hafði verið notuð í fyrri rannsóknum [69] [36]. Gagnagrunnarnir voru keyrðir saman við gögn um þátttakendur í Blóðskimun til bjargar til að fá upplýsingar um hverjir höfðu áður verið greindir með þessa sjálfsónæmissjúkdóma.

2.4 Tölfræði

Við tölfræðiúrvinnslu var notast við tölfræðiforritið R. Fundnir voru þeir þátttakendur sem uppfylltu skilyrði fyrir MGUS og léttkeðju MGUS. Fundinn var aldur við greiningu á MGUS, léttkeðju MGUS og sjálfsónæmissjúkdóma. Algengi sjálfsónæmissjúkdóma var borið saman á milli hópa eftir því hvort fólk var með MGUS, léttkeðju MGUS eða hvorugt. Einnig var algengi þriggja flokka sjálfsónæmissjúkdóma skoðað eftir hópum en flokkaskiptinguna má sjá í viðauka. Algengi fimm algengustu sjúkdómana var einnig borið saman á milli hópa sem og hlutfall þungra keðja hjá einstaklingum með MGUS eftir því hvort þeir voru með sjálfsónæmissjúkdóm eða ekki.

Notast var við tölfræðiaðgerðina tvíkosta aðhvarfsgreingu (*logistic regression*) og reiknað gagnlíkindahlutfall (*odds ratio (OR)*) til þess að meta hvort einstaklingar með fyrri greiningu á sjálfsónæmissjúkdómi væru líklegri til að greinast með MGUS sem þátttakendur í blóðskimunarrannsókn. Í kjölfarið var notast við flokkaskiptingu á sjálfsónæmissjúkdómum til að reikna út hvort munur væri á gagnlíkindahlutfalli eftir því hvaða gerð af sjálfsónæmissjúkdómi fólk var með. Einnig var reiknað 95% öryggisbil og p-gildi. Leiðrétt var fyrir aldri og kyni og miðað var við p-gildi minna en 0,05 til að meta hvort niðurstöður væru tölfræðilega marktækar.

3. Niðurstöður

3.1 Rannsóknarpýðið

Gögn rannsóknarinnar samanstóðu af upplýsingum um 46.206 þátttakendur (20.222 körlum og 25.984 konum). Meðalaldur var 65 ár og aldursbilið 44-103 ára. Hlutfall þátttakenda með MGUS var 4,7% og 2,4% með léttkeðju MGUS eins og sjá má í töflu 6. Hlutfallslega fleiri karlar voru með MGUS og var miðgildi greiningaraldurs 72 ár fyrir MGUS og 73 ár fyrir léttkeðju MGUS.

Tafla 6 Rannsóknarpýðið með tilliti til MGUS

	Léttkeðju MGUS	MGUS	Ekki með MGUS	Heildarfjöldi
Fjöldi (% af heild)	1.092 (2,4%)	2.165 (4,7%)	42.949 (93%)	46.206
Karlar	587 (54%)	1.145 (53%)	18.490 (43%)	20.222 (44%)
Konur	505 (46%)	1.020 (47%)	24.459 (57%)	25.984 (56%)
Miðgildi greiningaraldurs (spönn)	73 (42, 101)	72 (42, 101)		

Yfir 3 þúsund manns eða 7,1% voru með greiningu um einhvern af þeim 32 sjálfsónæmissjúkdómum sem leitað var eftir hjá vistunarskrá heilbrigðisstofnanna og voru konur þar í meirihluta. Miðgildi greiningaraldurs var 58 ár eins og sjá má í töflu 7.

Tafla 7 Rannsóknarpýðið með tilliti til sjálfsónæmissjúkdóma

	Með sjálfsónæmissjúkdóm	Ekki með sjálfsónæmissjúkdóm	Heildarfjöldi
Fjöldi	3.292 (7,1%)	42.914 (92,9%)	46.206
Karlar	1.255 (38%)	18.968 (44%)	20.223 (44%)
Konur	2.037 (62%)	23.947 (56%)	25.988 (56%)
Miðgildi greiningaraldurs (spönn)	58 (24, 94)		

Meðal einstaklinga með MGUS voru 8% með sjálfsónæmissjúkdóm og rúm 9% meðal einstaklinga með léttkeðju MGUS samanborið við 7% af þeim sem ekki eru með MGUS eins og sjá má í töflu 8. Algengi allra þriggja flokka sjálfsónæmissjúkdóma er einnig hærra hjá MGUS miðað við þá sem ekki eru með MGUS. Algengi fimm algengustu sjálfsónæmissjúkdómana var einnig hærra hjá einstaklingum með MGUS.

Tafla 8 Samanburður á algengi sjálfsónæmissjúkdóma hjá þeim sem eru með MGUS og þeim sem ekki eru með MGUS.

	Léttkeðju MGUS	MGUS	Ekki með MGUS	Heildarfjöldi
Fjöldi	1.092	2.165	42.949	46.206
Fjöldi með sjálfsónæmissjúkdóm	99 (9,1%)	174 (8,0%)	3.019 (7,0%)	3.292 (7,1%)
Fjölkerfa sjúkdómar	17 (1,6%)	48 (2,2%)	784 (1,8%)	849 (1,8%)
Líffærasértækir sjúkdómar	39 (3,6%)	58 (2,7%)	1.077 (2,5%)	1.174 (2,5%)
Sjúkdómar án sjálfsmótefna	46 (4,2%)	79 (3,6%)	1.330 (3,1%)	1.455 (3,1%)
5 algengustu sjúkdómarnir				
Iktsýki	10 (0,9%)	34 (1,6%)	538 (1,3%)	582 (1,3%)
Sykursýki típa 1	24 (2,2%)	35 (1,6%)	510 (1,2%)	569 (1,2%)
Sóri	11 (1,0%)	24 (1,1%)	375 (0,9%)	410 (0,9%)
Fjölhöðvagigt	13 (1,2%)	15 (0,7%)	265 (0,6%)	293 (0,6%)
Sáraristilbólga	8 (0,7%)	17 (0,8%)	256 (0,6%)	281 (0,6%)

3.2 Tengsl sjálfónæmissjúkdóma og MGUS

Í tvíkosta aðhvarfsgreiningarlíkani var gagnlíkindahlutfall 1,14 á hvort einstaklingar með sjálfónæmissjúkdóm væru líklegri til að vera með MGUS og niðurstöður ekki tölfræðilega marktækar. Fyrir léttkeðju MGUS var gagnlíkindahlutfallið 1,31 og p-gildi 0,01. Þegar leiðrétt var fyrir aldri og kyni var það 1,22 og p-gildi 0,07. Niðurstöður voru því ekki marktækar eins og sjá má í töflu 9.

Tafla 9 Gagnlíkindahlutfall á MGUS eftir því hvort fólk sé með sjálfónæmissjúkdóm eða ekki

	OR	95% ÖB	p-gildi
MGUS	1,14	0,98-1,34	0,09
MGUS leiðrétt fyrir aldri og kyni	1,07	0,91-1,26	0,4
Létt keðju MGUS	1,31	1,06-1,61	0,01
Létt keðju MGUS leiðrétt fyrir aldri og kyni	1,22	0,98-1,50	0,07

Gagnlíkindahlutfall var 1,26 á að greinast með MGUS hjá fólki með fjölkerfa sjálfónæmissjúkdóma þegar leiðrétt hafði verið fyrir aldri og kyni. Það er töluvert hærra en gagnlíkindahlutfallið á að greinast með MGUS hjá fólki með líffærasértæka sjálfónæmissjúkdóma eða sjálfónæmissjúkdóma án sjálfsmótefna. Hins vegar er gagnlíkindahlutfallið á að greinast með léttkeðju MGUS hæst hjá þeim sem eru með líffærasértæka sjálfónæmissjúkdóma eða 1,40 og niðurstöður tölfræðilega marktækar ($p=0,04$).

Tafla 10 Gagnlíkindahlutfall MGUS fyrir flokka af sjálfónæmissjúkdómum, leiðrétt hefur verið fyrir aldri og kyni

	OR	95% ÖB	p-gildi
MGUS			
Fjölkerfa sjúkdómar	1,26	0,92-1,68	0,127
Líffærasértækir sjúkdómar	1,04	0,78-1,35	0,80
Sjúkdómar án sjálfsmótefna	1,02	0,80-1,28	0,90
Léttkeðju MGUS			
Fjölkerfa sjúkdómar	0,87	0,51-1,37	0,57
Líffærasértækir sjúkdómar	1,40	0,99-1,92	0,04
Sjúkdómar án mótefna	1,17	0,85-1,57	0,30

3.3 Samanburður á gerðum þungra keðja

Þegar bornar eru saman gerðir þungra keðja eftir því hvort einstaklingar eru með sjálfsónæmissjúkdóm eða ekki kemur í ljós að meðal þeirra sem eru bæði með MGUS og sjálfsónæmissjúkdóm er hlutfall IgM hærra en meðal þeirra sem ekki eru með sjálfsónæmissjúkdóm, sjá töflu 11.

Tafla 11 Samanburður á gerðum þungra keðja

	Allir með MGUS	MGUS og sjálfsónæmissjúkdóm	MGUS og ekki með sjálfsónæmissjúkdóm
Fjöldi	2165	174	1991
IgA	238 (11.0%)	15 (8.6%)	223 (11.2%)
IgG	1.228 (56.7%)	90 (51.7%)	1.138 (57.2%)
IgM	490 (22.6%)	46 (26.4%)	444 (22.3%)
Biclonal	209 (9.7%)	23 (13.2%)	186 (9.3%)

4. Umræður

4.1 Túlkun á helstu niðurstöðum

Tilgáta rannsóknarinnar um að saga um sjálfsónæmissjúkdóm væri áhættuþáttur fyrir MGUS stóðst ekki. Aftur á móti gefa niðurstöðurnar vísbendingu um að samband sé þarna á milli en ekki fannst tölfræðilega marktækur munur á milli hópa.

Hlutfall MGUS greininga var 4,7% sem er í samræmi við fyrri rannsóknir á algengi MGUS hjá fólki yfir fertugu. Fleiri karlar voru með MGUS en konur sem er einnig í samræmi við fyrri rannsóknir. Hlutfall þátttakenda með greiningu á sjálfsónæmissjúkdómum var 7,1% sem er heldur hærra en fyrri rannsóknir hafa sýnt. Það er merki um góða skráningu á sjúkdómsgreiningum hér á landi. Töluvert fleiri konur en karlar voru með sjálfsónæmissjúkdóm eins og við mátti búast. Miðgildi aldurs við sjálfsónæmissjúkdómagreiningu var töluvert lægra eða 58 ár samanborið við 72 við MGUS-greiningu og 73 ár við léttkeðju MGUS-greiningu. Það er í samræmi við að algengi MGUS vex hlutfallslega meira með aldri en algengi sjálfsónæmissjúkdóma.

Þegar algengi sjálfsónæmissjúkdóma er borið saman á milli hópa eftir því hvort þátttakendur voru með MGUS, léttkeðju MGUS eða ekki þá voru hlutfallslega fleiri þátttakendur með MGUS og léttkeðju MGUS með sjálfsónæmissjúkdóm. Algengi mismunandi flokka sjálfsónæmissjúkdóma er einnig hærra hjá einstaklingum með MGUS en einstaklingum sem ekki eru með MGUS og sama gildir um algengi fimm algengustu sjálfsónæmissjúkdómana. Hins vegar þegar hópar voru bornir saman og framkvæmd tvíkosta aðhvarfsgreining og leiðrétt fyrir aldri og kyni var ekki marktækur munur á milli hópa. Niðurstöðurnar gefa til kynna að einstaklingar með sjálfsónæmissjúkdóma séu í meiri hættu á að fá léttkeðju MGUS (OR=1,22) en MGUS (OR=1,07). Ekki er vitað af hverju þetta er en í fyrri rannsóknum um tengsl sjálfsónæmissjúkdóma og MGUS var ekki horft sérstaklega til léttkeðju MGUS en áhugavert væri að rannsaka þetta nánar.

Þegar skoðaðir voru flokkar sjálfsónæmissjúkdóma tengjast fjölkerfa sjúkdómar frekar MGUS en líffærasértækir eða sjúkdómar án sjálfsmótefna. Þetta er í samræmi við fyrri rannsóknir [68]. Það vekur athygli að því er öfugt farið með léttkeðju MGUS en líffærasértækir sjúkdóma auka meira líkur á léttkeðju MGUS en aðrir flokkar sjúkdóma. Fyrir líffærasértæka sjúkdóma eru niðurstöður marktækar þegar leiðrétt hefur verið fyrir aldri og kyni og auknar líkur áætlaðar 40% (OR=1,40). Fyrri rannsóknir um tengsl MGUS og sjálfsónæmissjúkdóma hafa ekki skoðað létt keðju MGUS sérstaklega. Þessar nýju niðurstöður vekja upp spurningar hvort munur sé á meinmyndun MGUS og léttkeðju MGUS sem tengist þessum mismunandi flokkum sjálfsónæmissjúkdóma og áhugavert væri að skoða það nánar. Samanburður á skiptingu á gerðum þungra keðja gaf til kynna að hlutfall IgM var hærra hjá fólki með greiningu á sjálfsónæmissjúkdómi.

4.2 Kostir rannsóknarinnar

Úrtakið sem unnið var með í rannsókninni var mjög stórt ($n=46.206$) og ætti að endurspeglar þýðið vel, fólk búsett á Íslandi 40 ára og eldri. Til þess að unnt sé að framkvæma svona rannsókn þurfa að vera til nákvæmar heilbrigðisskrár um fyrri sjúkdómsgreiningar. Í reglugerð um heilbrigðisskrár frá 2008 stendur að landlæknir skuli skipuleggja og halda skrár á landsvísu m.a. um heilsufar og sjúkdóma og að hann sé ábyrgðaraðili þeirra [75]. Það er til marks um hversu vel er að þessum skrár staðið hér á landi en íslenskar heilbrigðisskrár eru með þeim bestu í heiminum.

Flestar fyrri rannsóknir um tengsl sjálfsónæmissjúkdóma og MGUS voru unnar upp úr heilsufarsskrám frá Svíþjóð og vissum stöðum í Bandaríkjunum. Einn af stærstu göllum þeirra er að þær byggja á MGUS greiningum þar sem fólk hefur að öllum líkindum greinst fyrir tilviljun með MGUS vegna annarra heilsukvilla [68] [69] [70] [36]. Líklegra er að fólk með sjálfsónæmissjúkdóm fari í blóðrannsókn sem inniheldur próteinrafdrátt á sermi en aðrir. Því er líklegt að MGUS greinist frekar hjá þessum hópi en hjá einkennalausum einstaklingum og gæti sú bjögun skekkt niðurstöður um tengsl á milli sjálfsónæmissjúkdóma og MGUS. Í þessari rannsókn er að miklu leyti komist hjá þessari bjögun því hún byggir á gögnum úr formlegri lýðgrundaðri skimunarrannsókn þar sem staðfest er að fólk í viðmiðunarhópnum er ekki með MGUS. Einnig eru allir rafdrættir og mælingar á léttkeðjum gerðir á einni rannsóknarstofu á staðlaðan hátt.

4.3 Gallar rannsóknarinnar

Upplýsingar um greiningar á sjálfsónæmissjúkdómum voru fengnar úr vistunarskrá heilbrigðisstofnana en næstu skref eru að taka með samskiptaskrá heilsugæslustöðva og samskiptaskrá sjálfstætt starfandi sérfræðinga. Formlegar greiningar á sjálfsónæmissjúkdómum eru yfirleitt gerðar af sérfræðingum, oft við komu á sjálfstætt starfandi stofu. Margir af þessum sjúkdómum eru þess eðlis að sjúklingar þurfa ekki að leggjast inná sjúkrahús eða koma á göngu- eða dagdeild sjúkrahúsanna. Það er því líklegt að einhverjar greiningar á sjálfsónæmissjúkdómum hafi farið framhjá rannsókninni og gæti það haft áhrif á niðurstöður þó það þurfi ekki að vera.

Rannsóknin er unnin úr gögnum um skimað þýði. Þó svo um skimun sé að ræða og öllum einstaklingum í þýðinu boðið að taka þátt getur valbjögun (*selection bias*) samt sem áður verið til staðar. Það hefur sýnt sig að konur eru líklegri en karlar til að samþykka þátttöku, konur eru 56% þátttakenda í þessari rannsókn. Einnig er líklegra að fólk sem er meðvitað um heilsu sína taki þátt. Að lokum gæti verið að þeir sem kljást við veikindi taki frekar þátt, þeir sem eru kannski hræddir um að geta verið með blóðsjúkdóma [76].

Yfir 80 þúsund manns hafa samþykkt að taka þátt í Blóðskimun til bjargar. Blóðsýni berast rannsakendum þegar þátttakendur fara einhverra hluta vegna í blóðprufu. Í þessari rannsókn er unnið með niðurstöður úr blóðprufum hjá fyrstu rúmlega 46 þúsund þátttakendum. Líklegra er að eldri einstaklingar og einstaklingar með heilsufarsvanda fari í blóðprufu en aðrir. Því gæti verið að fólk í hópnum sem hafði enn ekki farið í blóðprufu þegar þessi rannsókn hófst í febrúar 2019 sé yngri og hraustari. Þetta gæti valdið tímabundinni skekkju í niðurstöðum sérstaklega hvað varðar fjölda á sjálfsónæmissjúkdóma greiningum.

4.4 Áframhald

Það væri áhugavert að keyra gögnin saman við samskiptaskrá heilsugæslustöðva og er markmið að gera það í framhaldinu. Landlæknir veitir ekki aðgang að samskiptaskrá sjálfstætt starfandi sérfræðinga en þau gögn eru til og vonandi fæst aðgangur að þeim sem fyrst. Líklegt er að við munum þá sjá fleiri sjálfsónæmissjúkdómagreiningar og verður spennandi að sjá hvaða áhrif það hefur á niðurstöður rannsóknarinnar. Stefnt er að því að skoða frekar hlutfall IgA, IgG og IgM á milli hópa eftir að niðurstöður úr fleiri blóðprufum liggja fyrir. Einnig er áhugavert að kanna hvort tengsl finnist milli sögu um ákveðnar sýkingar og MGUS í gögnum úr Blóðskimun til bjargar. Fyrri rannsóknir hafa sýnt fram á tengsl þar á milli og vísbendingar eru um að þær geti verið áhættuþáttur fyrir MGUS [77].

5. Ályktanir

Í þessari þversniðsrannsókn sem byggir á gögnum úr fyrstu lýðgrunduðu skimunarrannsókninni sem gerð er á MGUS í heiminum fundust ekki tölfræðilega marktæk tengsl á milli sögu um sjálfsónæmissjúkdóm og hættunni á að fá MGUS. Því er ekki hægt að álykta um hvort sjálfsónæmissjúkdómar séu áhættuþáttur fyrir MGUS eða ekki. Þetta er nýtt því fyrri rannsóknir á klínísku MGUS þýði höfðu sýnt fram á tengsl í óskimuðu þýði. Niðurstöður rannsóknarinnar eru þó í sömu átt og niðurstöður fyrri rannsókna. Áhugavert væri í framhaldinu að vinna áfram með gögnin eftir að fleiri blóðprufuniðurstöður úr skimunarrannsókninni liggja fyrir og vinna með fleiri heilbrigðisskrár landlæknisembættisins.

6. Heimildaskrá

1. Winslow, T. 2001; Sótt af:
https://stemcells.nih.gov/info/Regenerative_Medicine/2006Chapter2.htm.
2. Kenneth Murphy, C.W., *Janeway's Immunobiology*. 9th ed. 2017: Garland Science, Taylor and Francis Group. p. 419
3. Murphy, K., *Janeway's Immunobiology*. 8th ed. 2012: Garland Science, Taylor & Francis Group, LLC. p. 129-130
4. Johnsen, H.E., et al., *Cell of origin associated classification of B-cell malignancies by gene signatures of the normal B-cell hierarchy*. *Leuk Lymphoma*, 2014. **55**(6): p. 1251-60.
5. Kyle, R.A., *Sequence of testing for monoclonal gammopathies*. *Arch Pathol Lab Med*, 1999. **123**(2): p. 114-8.
6. Rajkumar, S.V., et al., *International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma*. *Lancet Oncol*, 2014. **15**(12): p. e538-48.
7. Kyle, R.A. and S.V. Rajkumar, *Multiple myeloma*. *N Engl J Med*, 2004. **351**(18): p. 1860-73.
8. Cowan, A.J., et al., *Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016*. *JAMA Oncol*, 2018. **4**(9): p. 1221-1227.
9. Sant, M., et al., *Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project*. *Blood*, 2010. **116**(19): p. 3724-34.
10. Krabbameinsskrá. *Tölfræði krabbameina á Íslandi*. 2019; Sótt af:
<https://www.krabb.is/krabbameinsskra/upplýsingar-um-krabbamein/krabbamein-a-o/mergaexli>.
11. Raab, M.S., et al., *Multiple myeloma*. *Lancet*, 2009. **374**(9686): p. 324-39.
12. Kyle, R.A., et al., *Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma*. *Mayo Clin Proc*, 2003. **78**(1): p. 21-33.
13. Dimopoulos, M.A., et al., *International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment*. *J Clin Oncol*, 2016. **34**(13): p. 1544-57.
14. Croucher, P.I. and J.F. Apperley, *Bone disease in multiple myeloma*. *Br J Haematol*, 1998. **103**(4): p. 902-10.
15. Walker, R.E., et al., *Myeloma bone disease: pathogenesis, current treatments and future targets*. *Br Med Bull*, 2014. **111**(1): p. 117-38.
16. Dispenzieri, A. and R.A. Kyle, *Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders*. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2005. **18**(4): p. 673-88.
17. Kristinsson, S.Y., W.F. Anderson, and O. Landgren, *Improved long-term survival in multiple myeloma up to the age of 80 years*. *Leukemia*, 2014. **28**(6): p. 1346-8.
18. Lonial, S. and K.C. Anderson, *Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma*. *Leukemia*, 2014. **28**(2): p. 258-68.
19. Moreau, P., et al., *Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol*, 2017. **28**(suppl_4): p. iv52-iv61.

20. Palumbo, A., et al., *International Myeloma Working Group guidelines for the management of multiple myeloma patients ineligible for standard high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation*. *Leukemia*, 2009. **23**(10): p. 1716-30.
21. Mitchell, J.S., et al., *Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for multiple myeloma*. *Nat Commun*, 2016. **7**: p. 12050.
22. Kumar, S., et al., *Trisomies in multiple myeloma: impact on survival in patients with high-risk cytogenetics*. *Blood*, 2012. **119**(9): p. 2100-5.
23. Mikhael, J.R., et al., *Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013*. *Mayo Clin Proc*, 2013. **88**(4): p. 360-76.
24. Dingli, D., et al., *Therapy for Relapsed Multiple Myeloma: Guidelines From the Mayo Stratification for Myeloma and Risk-Adapted Therapy*. *Mayo Clin Proc*, 2017. **92**(4): p. 578-598.
25. Kyle, R.A., *Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Natural history in 241 cases*. *Am J Med*, 1978. **64**(5): p. 814-26.
26. Heremans, J.F., et al., *Studies on "abnormal" serum globulins (M-components) in myeloma, macroglobulinemia and related diseases*. *Acta Med Scand Suppl*, 1961. **367**: p. 1-126.
27. Landgren, O., et al., *Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study*. *Blood*, 2009. **113**(22): p. 5412-7.
28. Schuster, S.R., et al., *IgM multiple myeloma: disease definition, prognosis, and differentiation from Waldenstrom's macroglobulinemia*. *Am J Hematol*, 2010. **85**(11): p. 853-5.
29. Turesson, I., et al., *Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of lymphoid and myeloid malignancies: 728 cases followed up to 30 years in Sweden*. *Blood*, 2014. **123**(3): p. 338-45.
30. Dispenzieri, A., et al., *Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study*. *Lancet*, 2010. **375**(9727): p. 1721-8.
31. Landgren, O., et al., *Prevalence of myeloma precursor state monoclonal gammopathy of undetermined significance in 12372 individuals 10-49 years old: a population-based study from the National Health and Nutrition Examination Survey*. *Blood Cancer J*, 2017. **7**(10): p. e618.
32. Kyle, R.A., et al., *Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance*. *N Engl J Med*, 2006. **354**(13): p. 1362-9.
33. Landgren, O., et al., *Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and subsequent multiple myeloma among African American and white veterans in the United States*. *Blood*, 2006. **107**(3): p. 904-6.
34. Landgren, O., et al., *Racial disparities in the prevalence of monoclonal gammopathies: a population-based study of 12,482 persons from the National Health and Nutritional Examination Survey*. *Leukemia*, 2014. **28**(7): p. 1537-42.
35. Landgren, O., et al., *Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance among men in Ghana*. *Mayo Clin Proc*, 2007. **82**(12): p. 1468-73.

36. Landgren, O., et al., *Familial characteristics of autoimmune and hematologic disorders in 8,406 multiple myeloma patients: a population-based case-control study*. *Int J Cancer*, 2006. **118**(12): p. 3095-8.
37. Landgren, O., et al., *Risk of plasma cell and lymphoproliferative disorders among 14621 first-degree relatives of 4458 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance in Sweden*. *Blood*, 2009. **114**(4): p. 791-5.
38. Thordardottir, M., et al., *Dietary intake is associated with risk of multiple myeloma and its precursor disease*. *PLoS One*, 2018. **13**(11): p. e0206047.
39. Landgren, O., et al., *Pesticide exposure and risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance in the Agricultural Health Study*. *Blood*, 2009. **113**(25): p. 6386-91.
40. Thomsen, H., et al., *Genomewide association study on monoclonal gammopathy of unknown significance (MGUS)*. *Eur J Haematol*, 2017. **99**(1): p. 70-79.
41. Smedby, K.E. and M. Ponzoni, *The aetiology of B-cell lymphoid malignancies with a focus on chronic inflammation and infections*. *J Intern Med*, 2017. **282**(5): p. 360-370.
42. Kristinsson, S.Y., et al., *Chronic immune stimulation might act as a trigger for the development of acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndromes*. *J Clin Oncol*, 2011. **29**(21): p. 2897-903.
43. Kristinsson, S.Y., et al., *Immune-related and inflammatory conditions and risk of lymphoplasmacytic lymphoma or Waldenstrom macroglobulinemia*. *J Natl Cancer Inst*, 2010. **102**(8): p. 557-67.
44. Chaudhry, H.M., M.L. Mauermann, and S.V. Rajkumar, *Monoclonal Gammopathy-Associated Peripheral Neuropathy: Diagnosis and Management*. *Mayo Clin Proc*, 2017. **92**(5): p. 838-850.
45. Sethi, S. and S.V. Rajkumar, *Monoclonal gammopathy-associated proliferative glomerulonephritis*. *Mayo Clin Proc*, 2013. **88**(11): p. 1284-93.
46. Melton, L.J., 3rd, et al., *Fracture risk in monoclonal gammopathy of undetermined significance*. *J Bone Miner Res*, 2004. **19**(1): p. 25-30.
47. Kristinsson, S.Y., et al., *Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of infections: a population-based study*. *Haematologica*, 2012. **97**(6): p. 854-8.
48. Kristinsson, S.Y., et al., *Arterial and venous thrombosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: a population-based study*. *Blood*, 2010. **115**(24): p. 4991-8.
49. Kyle, R.A., et al., *A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance*. *N Engl J Med*, 2002. **346**(8): p. 564-9.
50. Rosinol, L., et al., *Monoclonal gammopathy of undetermined significance: predictors of malignant transformation and recognition of an evolving type characterized by a progressive increase in M protein size*. *Mayo Clin Proc*, 2007. **82**(4): p. 428-34.
51. Go, R.S., et al., *Risk of progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance into lymphoplasmacytic malignancies: determining demographic differences in the USA*. *Haematologica*, 2018. **103**(3): p. e123-e125.
52. Rajkumar, S.V., et al., *Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance*. *Blood*, 2005. **106**(3): p. 812-7.

53. Kumar, S., et al., *International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma*. *Lancet Oncol*, 2016. **17**(8): p. e328-e346.
54. Sigurdardottir, E.E., et al., *The Role of Diagnosis and Clinical Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance on Survival in Multiple Myeloma*. *JAMA Oncol*, 2015. **1**(2): p. 168-74.
55. Go, R.S., J.D. Gundrum, and J.M. Neuner, *Determining the clinical significance of monoclonal gammopathy of undetermined significance: a SEER-Medicare population analysis*. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2015. **15**(3): p. 177-186.e4.
56. Go, R.S., et al., *Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: Follow-up Patterns in the United States and Concordance With Clinical Practice Guidelines*. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*, 2017. **1**(2): p. 161-169.
57. Kyle, R.A., et al., *Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma*. *N Engl J Med*, 2007. **356**(25): p. 2582-90.
58. Rajkumar, S.V., D. Larson, and R.A. Kyle, *Diagnosis of smoldering multiple myeloma*. *N Engl J Med*, 2011. **365**(5): p. 474-5.
59. Mateos, M.V., et al., *Lenalidomide plus dexamethasone versus observation in patients with high-risk smoldering multiple myeloma (QuiRedex): long-term follow-up of a randomised, controlled, phase 3 trial*. *Lancet Oncol*, 2016. **17**(8): p. 1127-1136.
60. Wang, L., F.S. Wang, and M.E. Gershwin, *Human autoimmune diseases: a comprehensive update*. *J Intern Med*, 2015. **278**(4): p. 369-95.
61. Eaton, W.W., et al., *Epidemiology of autoimmune diseases in Denmark*. *J Autoimmun*, 2007. **29**(1): p. 1-9.
62. Hunter, T.M., et al., *Prevalence of rheumatoid arthritis in the United States adult population in healthcare claims databases, 2004-2014*. *Rheumatol Int*, 2017. **37**(9): p. 1551-1557.
63. Ortona, E., et al., *Sex-based differences in autoimmune diseases*. *Ann Ist Super Sanita*, 2016. **52**(2): p. 205-12.
64. Walsh, S.J. and L.M. Rau, *Autoimmune diseases: a leading cause of death among young and middle-aged women in the United States*. *Am J Public Health*, 2000. **90**(9): p. 1463-6.
65. Rose, N.R., *Prediction and Prevention of Autoimmune Disease in the 21st Century: A Review and Preview*. *Am J Epidemiol*, 2016. **183**(5): p. 403-6.
66. Quintero-Ronderos, P. and G. Montoya-Ortiz, *Epigenetics and autoimmune diseases*. *Autoimmune Dis*, 2012. **2012**: p. 593720.
67. Koepsell, T.D., et al., *Antigenic stimulation and the occurrence of multiple myeloma*. *Am J Epidemiol*, 1987. **126**(6): p. 1051-62.
68. McShane, C.M., et al., *Prior autoimmune disease and risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: a systematic review*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014. **23**(2): p. 332-42.
69. Lindqvist, E.K., et al., *History of autoimmune disease is associated with impaired survival in multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-based study*. *Ann Hematol*, 2017. **96**(2): p. 261-269.

70. Lindqvist, E.K., et al., *Personal and family history of immune-related conditions increase the risk of plasma cell disorders: a population-based study*. *Blood*, 2011. **118**(24): p. 6284-91.
71. Hemminki, K., et al., *Effect of autoimmune diseases on incidence and survival in subsequent multiple myeloma*. *J Hematol Oncol*, 2012. **5**: p. 59.
72. Brown, L.M., et al., *Risk of multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance among white and black male United States veterans with prior autoimmune, infectious, inflammatory, and allergic disorders*. *Blood*, 2008. **111**(7): p. 3388-94.
73. Kristinsson, S.Y. *Blóðskimun til bjargar, um verkefnið*. 2016; Sótt af: <https://www.blodskimun.is/about>.
74. Kristinsson, S.Y. *Rannsóknaráætlun Blóðskimun til bjargar*. 2016; Sótt af: <https://www.blodskimun.is/about>.
75. *Reglugerð um heilbrigðisskrá*. 2008. Sótt af: <https://www.reglugerd.is/reglugerdir/allar/nr/548-2008>
76. Rothman, K.J., *Epidemiology: an introduction*. 2002, 198 Madison Avenue, New York, New York: Oxford University Press, Inc. 223.
77. Marnett, G., et al., *Epstein-Barr virus infection is associated to patients with multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance*. *Leuk Lymphoma*, 2017. **58**(2): p. 466-469.

Viðauki

Sjálfsónæmissjúkdómar	ICD 10 kóðar
Fjölkerfa sjúkdómar (5)	
Polymyositis/dermatomyositis	M33 M33.1-2 M33.9 M33.20-22 M33.29
Rheumatoid arthritis	M05.0-3 M05.6-7 M05.8-9 M06 M06.0
Sjögren's Syndrome	M35.0 M35.00-04 M35.09
Systemic Lupus Erythematosus	M32 M32.1 M32.10-15 M32.19 M32.8-9
Systemic sclerosis	M34 M34.8 M34.81-3 M34.89 M34.0 M34.9
Líffærasértækir sjúkdómar (17)	
Addison's disease	E27.1
Amyotrophic lateral sclerosis	G12.21
Autoimmune hemolytic anemia	D59.1
Celiac disease	K90.0
Chronic rheumatic heart disease	I05 I05.0-2 I05.8-9 I06 I06.0-2 I06.8-9 I07
Diabetes mellitus type 1	E10.0-E10.9
Discoid lupus erythematosus	L93.0
Dressler's syndrome	I24.1
Grave's disease	E05.0
Guillian Barré syndrome	G61.0
Hashimotos thyroiditis	E06.3
Immune thrombocytopenic purpura	D69.3
Multiple sclerosis	G35
Myasthenia gravis	G70.0
Pernicious anemia	D51.0
Polyarteritis nodosa	M30.0
Primary biliary cirrhosis	K74.3
Sjúkdómar án sjálfsmótefna (10)	
Ankylosing spondylitis	M45 M45.1-9
Aplastic anemia	D61.0 D61.3 D61.9
Crohn's disease	K50 K50.0 K50.1 K50.8 K50.9
Polymyalgia rheumatica	M35.3
Psoriasis	L40 L40.0-4 L40.8-9 M09.9
Reiter's disease	M02.3 M02.30-39
Rheumatic fever	I00 I01 I01.0-2 I01.8-9 I.02 I02.0 I02.9
Sarcoidosis	D86 D86.0-3 D86.8-9
Giant cell arteritis (Temporal arteritis)	M31.5-6
Ulcerative colitis	K51 K51.0-3 K51.5 K51.9