

Akut Leukæmi Gruppen



Årsrapport 2006

Indholdsfortegnelse

1.	Indholdsfortegnelse.....	2
2.	Resultater og anbefalinger	3
3.	Baggrund.....	6
3.1.	Forudsætninger og afgrænsning.....	6
4.	Indikatorer for akut leukæmi.....	8
4.1.	Resultatindikatorer.....	8
4.2.	Procesindikatorer	10
5.	Baggrund for registreringen	11
6.	AML sygdommens natur og behandling	13
6.1.	Diagnose og klassifikation.	13
6.2.	Prognostiske variable	15
6.3.	Behandlingsstrategier og effekt ved AML.....	16
7.	Organiseringen af behandlingen i Danmark	18
7.1.	Henvisningspraksis og dens betydning for data registreret	19
8.	Resultatindikatorer.....	21
8.1.	Indikator 1: Oversigt over antal nye registrerede tilfælde.....	21
8.2.	Karakteristik af nye sygdomstilfælde:	25
8.3.	Indikator 2 og 3: Behandlingsstrategi: kurativ kontra palliativ	28
8.4.	Indikator 4 og 5: Tidlig procedurerelateret død.	31
8.5.	Indikator 6: Mortalitet i komplet remission	36
8.6.	Indikator 7 og 8: Behandlingseffekt.....	37
8.7.	Indikator 9: Indlæggelsestid det første år	40
8.8.	Indikator 10: Progressionsfri overlevelse (3 og 5 år)	40
8.9.	Indikator 11: Overlevelse (3 år og 5 år).....	41
8.10.	Indikator 12: Dødsårsager.	44
9.	Procesindikatorer	46
9.1.	Indikator 13: Tidsrum fra diagnose til første behandlingsdato.	46
9.2.	Indikator 15: Patienter med diagnostisk cytogenetisk/FISH undersøgelse.....	47
10.	Andre data	48
11.	Sammenfatning og fremtidsplan	48

1. Resultater og anbefalinger

Årsrapport viser, at den registrering, der foretages af akut leukæmi i Danmark, kan anvendes til nationale og valide opgørelser af behandlingsresultaterne.

Data er nu samlet i den fælles hæmatologiske database i Klinisk Måle System (KMS), og det har vist sig muligt, at gennemføre analysen, selv om det krævede genetablering af datasættet i den tidligere databaseversion for at forenkle arbejdet med analysen. Vi forventer, at der næste gang kan foretages standard analyser på analyseplatformen på KMS systemet med assistance fra Competence Center Øst.

Resultaterne viser, at leukæmibehandlingen i Danmark er på internationalt niveau, og de illustrerer, at vi har en god registrering, der omfatter størstedelen af patienterne. Analysen har også givet os inspiration til yderligere samarbejde i fremtiden, især omkring behandlingen af de ældre patienter, hvor der synes at være et generelt behov for en fokuseret indsats.

Der er områder, hvor der er forskelle mellem centrene. Forskelle der ikke alle kan forklares umiddelbart, om end de fleste skyldes rapporteringsforhold og forskelle i visitationspraksis.

De vigtigste resultater er:

Behandlingsresultaterne ved akut myeloid leukæmi i Danmark er på internationalt niveau.

Der er variation - men ingen sikker forskel - mellem de 5 centre der behandler akut leukæmi. Forskelle i visitationspraksis og registrering giver forskellige forudsætninger for centrene.

Behandlingsoplægget er afhængig af alder. Der er 92 % af patienterne under 60 år der tilbydes kurativ behandling, mod kun 37 % af patienterne over 60 år.

Performance på diagnose tidspunktet er en meget vigtig parameter for behandlingsresultatet.

Der er opnået væsentlig deskriptiv viden om behandlingen af akut leukæmi i Danmark. Det gælder antal, alder, aldersfordeling, remissionsrater, antallet af behandlinger før remission opnås og den terapirelaterede dødelighed.

Antallet af sekundære leukæmier 25,5 % er meget højt, vurderet i international sammenhæng. Det er sandsynligvis tale om fund der skyldes den omhyggelige registrering af forudgående hæmatologiske lidelser (især myelodysplastisk syndrom), og dermed også registrering af en efterfølgende AML som sekundær.

Gruppens anbefalinger er:

At den prospektive rapportering effektiviseres så den er ens på alle centreafdelinger, specielt registrering af ældre patienter skal forbedres før den næste analyse foretages.

At der retrospektivt foretages supplerende opfølgning på de, fortrinsvis ældre, patienter, der er fundet i patologi registeret, men ikke rapporteret til databasen.

At databasen skal suppleres med oplysninger om patienters deltagelse i protokoller, via samarbejde med det britiske Medical Research Council. Da databasen blev designet i 1999 var der ingen fælles nationale protokoller, nu er centerafdelingerne i fællesskab tilsluttet protokol AML- 15 for patienter under 60 år og AML-16 for patienter over 60 år.

At der foretages central inddatering af oplysninger om allogene transplantationer.

At der nedsættes en arbejdsgruppe til specifikt at analysere og ensrette registreringen af de cytogenetiske analyser

At der nedsættes en arbejdsgruppe som skal foretage en nøjere analyse af de identificerede 288 sekundære leukæmier.

At der i samarbejde med den fælles DMCG udfærdiges nationale retningslinier for diagnostik, behandling og responsvurdering af AML patienter.

2. Baggrund

2.1. Forudsætninger og afgrænsning

Denne rapportering har som udgangspunkt, at den faglige standard og kvalitet på de hæmatologiske afdelinger er ens, idet personalet er uddannet ens og i et løbende tæt fagligt samarbejde på mange niveauer. Rapportens målsætning er således at identificere og analysere kvalitetsindikatorer herunder de områder hvor der er forskelle og forklare disse. I den forbindelse er det vigtigt at påpege, at analyse af registrerede kliniske data ikke er bedre end rapporteringens kvalitet.

Derfor kan det forventes at de hyppigste forklaringer på forskelle mellem afdelinger er, at indregistreringen pga. afdelingernes regionale henvisningsmønstre sker efter selektion af patientgrupper på basis af alder, klinisk status og prognosevurdering på diagnosetidspunktet. Herudover er der åbenbare demografiske forskelle mellem afdelingernes optagelsesområder. Specielt har det betydning at centerafdelingerne på Herlev og Aalborg Sygehus, som dækker Københavns Amt og Nordjyllands Amt, modtager alle patienterne fra eget optagelsesområde. Herudover modtager de 3 centreafdelinger i Aarhus, Odense og Rigshospitalet i tilgift til egne patienter, selekterede patienter fra de samarbejdende amter. Af denne årsag er sammenligning af registerdata mellem disse 2 grupperinger uden mening – som det også vil fremgå af opgørelserne baseret på registrene fra afdelingerne for patologisk anatomi.

For de vigtigste kvalitetsindikatorer er der således foretaget en analyse af patienter registreret i afdelingerne for patologi, som diagnosticerer alle patienter med AML – hvorimod analysedata der sammenligner amternes afdelinger ud fra analyser baseret på personnummertilknytning – og ikke tilknytning til den afdeling patienten er henvist til.

Idet databasen har været under strukturelle forandringer har det først i løbet af foråret været muligt at foretage fuldgældige udtræk af data til analyse og

samkørsel med øvrige databaser fra cancerregisteret, dødsårsagsregisteret og patobank.

Flere forudsætninger har været afgørende for processen:

At alle hæmatologiske afdelinger har opdateret de allerede inddaterede patienter i den nye database senest 15. december 2006. Ansvarlig herfor er de enkelte afdelinger.

At analyseportalen er færdig og velfungerende senest 15. december 2006. Ansvarlig er KMS udviklingsgruppen i H:S.

At der i perioden 15. december 2006 til 15. april 2007 kan foretages en validering med dødsårsagsregisteret og patobank. Ansvarlig er DHS fællesdatabase.

At den fornødne frihed kan opnås til sammenskrivning i perioden 15. maj til 15. juni 2007. Ansvarlig herfor har været de deltagende afdelingers driftsledere.

Denne plan og dens forudsætninger har begrænset rapportens målsætninger, som derfor afgrænses til at give de foreløbige svar på kvalitetsindikatorerne. Disse indikatorer er fastlagt allerede ved databasens oprettelse, og indikatorerne er efterfølgende rettet til, så de fremstår som en del af den Hæmatologiske Fællesdatabase. Det er første gang, vi anvender indikatorerne direkte til rapporteringen, og det er i den forbindelse konstateret, at der er et behov for at detaljere/ revidere indikatorerne, hvilket må opfattes som en naturlig udvikling i arbejdet med registrering af kvaliteten af diagnostik og behandling af akut leukæmi.

3. Indikatorer for akut leukæmi

Indikatorerne er opdelt efter resultat- og procesindikatorer. Det har været gruppen magtpåliggende at have et stort antal indikatorer med i de første opgørelser. Der er således 12 resultatindikatorer og 4 procesindikatorer, over tid er det tanken at indsnævre antallet i lyset af mulighederne for at opnå tilstrækkeligt datagrundlag for de enkelte parametre.

3.1. Resultatindikatorer

	Enhed	Indikator nummer	Tabel eller Figur
Antal nye sygdomstilfælde	Total antal	1	Tabel 1 – 8
	Behandlet med kurativt sigte	2	Tabel 9 - 12
	Palliativt behandlet (% af total)	3	Tabel 9 - 12
Mortalitet \leq 1 måned efter iværksat cytostatisk behandling	Andel	4	Tabel 13-14 Figur 1-3
Mortalitet \leq 3 måneder efter iværksat cytostatisk behandling.	Andel	5	Tabel 15-16 Figur 4-6
Mortalitet i komplet remission	Andel i %	6	Udgår
Antal patienter der opnåede komplet remission efter første induktionsbehandling	Andel i %	7	Tabel 17-18
Antal patienter som opnår komplet eller partiel remission på 1. linie behandlingen.	Andel i %	8	Tabel 19-21

Indlæggelsestid det første år, fra 1 indlæggelsesdag	Antal dage	9	Udgår, afhængig af LPR data
Progressions fri overlevelse (3 og 5 år)		10	Udgår grundet forsinkelser i registrering af relaps
Overlevelse (3 og 5 år)		11	Figur 7-11
Dødsårsag	Behandlingsrelateret død, Progressiv sygdom, anden dødsårsag	12	Tabel 22

3.2. Procesindikatorer

	Enhed	Indikator nummer	Tabel eller Figur
Tidsrum fra diagnose til 1. behandlingsdato	Gennemsnitligt antal dage	13	Tabel 23-24
Patienter med diagnostisk cytogenetisk/fish specialundersøgelse	Andel i %	14	
Antal patienter inkluderet i klinisk behandlings protokol	Andel i %	15	Registreres ikke
Antal påbegyndte allogene transplantationsforløb	Andel i %	16	Iværksat med central opdatering af oplysninger fra Rigshospitalet

4. Baggrund for registreringen

Dansk Hæmatologisk Selskab (DHS) arbejdede i 90'erne på etablering af en landsækkende database for akut myeloid leukæmi (AML) og i 1999 blev vedtægterne godkendt på generalforsamlingen. Disse vedtægter kan findes på selskabets hjemmeside:

<http://www.hematology.dk/index.php?id=176,0,0,1,0,0>

Alle afdelinger i Danmark har tilsluttet sig etableringen af databasen og dermed forpligtiget sig til at registrere data på alle nydiagnostiserede patienter. Formuleringen af de faglige krav til databasens indhold og målsætning blev foretaget af forretningsudvalget.

Opbygningen af databasens struktur foregik i samarbejde med UNI-C, senior-konsulent Leif Spange Mortensen og medarbejdere. Der var allerede skabt en betydelig kompetence i UNI-C omkring de hæmatologiske sygdomme gennem arbejdet med databasen for de maligne lymfomer (LYFO databasen) og flere lokale AML databaser.

Databasen var klar til drift november 1999 og blev påbegyndt 1. januar 2000. Målsætningen for databasen er at registrere danske patienter, svarende til den estimerede incidens på ca. 4,8 pr. 100.000/år i DK – dvs. omkring 250 patienter per år.

Akut leukæmi er en alvorlig sygdom og patienterne vil være velregistreret i de centrale registre, cancerregisteret, landspatientregisteret og især patologiregisteret. Herved er det muligt at kontrollere registreringens kvalitet og dækning regionalt, idet antallet kan valideres ved samkøring med disse registre.

I 2004 påbegyndte Dansk Hæmatologisk Selskab en proces mod én platform for de hæmatologiske databaser med mulighed for "on line" indtastning. Siden sommeren 2005 har de hæmatologiske databaser været tilknyttet Kompeten-

cecenter Øst. Arbejdet var forventet afsluttet i efteråret 2005, men både etablering, og især datakonvertering tog noget længere tid end forventet og har først været færdig i sommeren 2006.

Der eksisterer nu en landsdækkende database, som kan udnyttes til de initiale vurderinger af kvalitetsindikatorer, med henblik på at få valide mål for patientbehandlingen af AML i Danmark.

5. AML sygdommens natur og behandling

Akut myeloid leukæmi (AML) er en klonal sygdom karakteriseret ved et øget antal umodne myeloide celler i knoglemarven og blodet, som ofte resulterer i en utilstrækkelig hæmopoiese med granulocytopeni, trombocytopeni og/eller anæmi.

I Danmark er den årlige incidens 4,8 per 100.000, som med alderen øges til 15 per 100.000 voksne >65 år. Antallet af nye patienter er ca. 250 per år. Indtil 1970'erne blev diagnosen stillet på basis af histopatologisk analyse af marv og blod. Det bedste estimat for fem års overlevelse var i denne periode mindre end 10 %. Igennem den sidste dekade er der sket forbedringer mht. diagnostisk klassifikation og prognosevurdering, og der er udviklet flere behandlingsstrategier inklusiv understøttende pleje. Prognosen for patienter yngre end 60 år er forbedret afhængig af prognosegruppering. I det efterfølgende beskrives en kort gennemgang af de aktuelle forbedringer i diagnostik, estimering af prognose og behandling, en udvikling som må formodes at forbedre patienternes chance for helbredelse. Disse forbedringer er mange og kan kun vurderes samlet, hvilket gør vurdering af den enkelte faktor vanskelig.

Sygdomsspektret ved AML er heterogent. De objektive kliniske fund og de subjektive symptomer ved AML er komplekse, uspecifikke og mangeartede. Den typiske leukæmi patient præsenterer sig med træthed, blødningstendens, infektioner og feber pga. nedsat blodcelledannelse. Leukæmiske infiltrationer i forskellige væv kan resultere i hepatomegali, splenomegali, hudinfiltrationer, lymfomer, knoglesmerter, slimhindelæsioner og påvirkning af nervesystemet. Denne kompleksitet skyldes sandsynligvis en forskellighed i indflydelsen fra de sygdomsgener der styrer kræftudviklingen, de cellulære forandringer og ikke mindst værtens forsvarsmekanismer mod den abnorme proces.

5.1. Diagnose og klassifikation.

Primær diagnostik er baseret på morfologisk identifikation af leukæmiske myeloblaster i præparationer fra blod eller knoglemarv farvet med klassiske meto-

der som f.eks. May-Grünwald-Giemsa. De leukæmiske celler er blaster med tydelige nukleoler og sparsomt cytoplasma, som oftest indeholder azurofile granula og kan have Auer legemer. Tilstedeværelsen af mere end 20 % leukæmiske blaster i marvaspirat er definatorisk diagnostisk for akut leukæmi. Imidlertid skal der foretages en række kritiske differential diagnostiske undersøgelser, inden behandling påbegyndes. Specielt skal man sikre sig, at det ikke drejer sig om en akut lymfoblast leukæmi (ALL), et myelodysplastisk syndrom evt. transformeret, idet de behandlingsmæssige strategier varierer betydeligt afhængig heraf. Samtidig hermed skal den morfologiske og genetiske subtype identificeres i overensstemmelse med en patogenetisk models heterogenitet. Dette omfatter forskellige morfologiske subgrupperinger, hvor den hyppigst anvendte er den French-American-British (FAB) klassifikation, som deler AML i 9 karakteristiske subtyper.

Kombinationen af morfologi, linespecificitet og cytogenetiske abnormiteter omfatter i dag det diagnostiske spektrum, som tillader sikker diagnostik og prognostisk vurdering, inklusiv identifikation af unikke markører til brug ved monitorering af restsygdom i behandlingsforløbet.

Erhvervede genetiske forandringer er årsagen til den kliniske heterogenitet. Betydningen af de specifikke genetiske læsioner, som er erkendt ved AML, er, at de tillader grupperinger, som forudsiger behandlingsresponsen og chancen for helbredelse. Dette sandsynliggør, at de biologiske mekanismer, som er påvirket af disse onkogener, har direkte indflydelse på effekten af kemoterapi via varierende grader af resistensmekanismer. En forståelse af disse patogenetiske mekanismer vil derfor med stor sandsynlighed kunne forbedre udviklingen af ny anti-leukæmisk behandling.

Dette er bedst illustreret via den store behandlingsmæssige succes ved brug af differentieringsinducerende medikamenter som all-trans-retinol syre, som interfererer med kimære proteiner, der kodes fra translokationen t(15;17) associeret med akut promyelocyt leukæmi (APL) af typen M3.

Generelt set vil karyotyping af knoglemarvsceller fra patienter med AML udvise ovenstående relative fordeling af cytogenetiske variationer. Parallelt hermed er der identificeret andre translokationer med god prognostisk information. Disse

involverer gener, som koder for DNA-bindende transskriptionsfaktorer eller andre regulerende komponenter af det transkriptionelle kompleks. De resulterende fusionsproteiner interfererer med de normale funktioner og aktiviteter den maligne proces.

Både t(8;21) og inv(16)/t(16;16) involverer protoonkogenet AML1, som koder for en DNA bindende subunit af AML1-CBFbeta, en transkriptionsfaktor som regulerer en række gener af afgørende betydning for normal hæmopoiese.

Det er vigtigt at gøre sig klart, at den leukæmiske transformering er en mangartede trinvis proces, og at abnormiteterne eller translokationerne beskrevet ovenfor ikke i sig selv resulterer i den maligne leukæmiske sygdom. Tilsyneladende kræves der flere koopererende genetiske abnormiteter i flertrins processer, som for de fleste synes ukendte. Den manglende viden omfatter yderligere det forhold, at kun halvdelen af patienterne har kendte translokationer, og de tilgrundliggende genetiske abnormiteter mangler at blive identificeret hos resten. Utvivlsomt vil den bioteknologiske udvikling give os ny viden herom.

5.2. Prognostiske variable

Yderligere et antal kliniske og biologiske variabler, som afspejler sygdommens heterogenitet, forudsiger effekten af behandlingen. Negative variable omfatter alder, performance status på diagnosetidspunktet, transformering fra tidligere blodsygdom eller med baggrund i tidligere kemoterapi, et højt leukocyttal, LDH og leukæmisk immunfænotypning. Hertil kommer, at de cytogenetiske abnormiteter, som anført ovenfor, er de vigtigste prognostiske informationer i dag. Kombinationen af disse variabler tillader opdeling i grupperinger af patienter med god, intermediær og dårlig prognose. Selv om der i litteraturen er mindre forskelle i kriterierne for denne adskillelse, er de cytogenetiske grupperinger mere og mere afgørende for effekten af behandlingen, som er intensiveret og forbedret.

De fordelagtige cytogenetiske forandringer, der ses hos op til 10-30 % af patienterne yngre end 60 år, omfatter leukæmiske blaster med forandringerne t(15;17), t(8;21) eller inv(16). Disse findes hyppigst hos unge og forudsiger,

at chancer for komplet remission er omkring 85 % med en relaps risiko på 30-40 %.

Modsat er den ufordelagtige cytogenetiske gruppe af størrelsesordenen 15-30 % hos yngre og omfatter patienter med leukæmiske blaster, hvor karyotypen involverer mere end 2 kromosomer, monosomier af kromosom #5 eller #7, deletion af den lange arm på kromosom #5 (del5q) eller lange arm af kromosom #3. Disse forandringer ses også hyppigt hos ældre patienter og hos patienter med sekundær leukæmi, men kan ses hos unge, og overlevelseschancen er af størrelsen 10-20 % efter 5 års observationstid. Denne patientgruppe udgør en stor behandlingsmæssig byrde og er til stadighed udfordrende for den kliniske hverdag, idet ingen behandlingstilbud – inklusiv knoglemarvstransplantation – er med tilfredsstillende effekt.

5.3. Behandlingsstrategier og effekt ved AML

Kemoterapiens æra begyndte i 1940erne med brug af kvælstofsennepsgas og antifolater i leukæmibehandlingen. Udviklingen af kemoterapeutika udviklede sig langsomt i de efterfølgende 50 år uden de større gennembrud udover kombinationsbehandlinger og højdosis kemoterapi og transplantation. Imidlertid har den sidste dekades bioteknologiske udvikling resulteret i nye principper med biologisk målrettede lægemidler

Behandling af AML patienter er en trinvis proces, hvor det første mål er at opnå komplet remission og dermed kontrol med sygdommen for derefter at fortsætte behandlingen i forsøg på at undgå relaps. Remission defineres morfologisk ved tilstedeværelsen af mindre end 5 % myeloblaster i knoglemarvsaspirat samtidig med normalisering af antallet af blodceller. Følsomme metoder, som nu er tilgængelige, kan sandsynligvis beskrive remissionsstatus mere nøjagtigt, men er endnu ikke fuldgældigt klinisk valideret. Den konventionelle behandling inddeles i 2 faser: induktions- og postinduktionsbehandling.

Induktionsbehandling:

I mere end 30 år har daunorubicin (eller idarubicin) og cytarabin administration været fundamentet i den initiale behandling, som medfører remission hos 50-80 % af patienter yngre end 60 år og hos mindre end 50 % hos ældre patienter.

Postinduktionsbehandling:

Efter opnået remission er yderligere intensiv behandling en absolut nødvendighed for at undgå relaps. Der eksisterer 3 behandlingsstrategier for yngre patienter 1) allogene knoglemarvstransplantation med HLA identisk stamcelledonor, 2) autolog stamcelletransplantation eller 3) intensifikationsbehandling.

Allogene transplantation er den mest effektive behandling, som resulterer i reduceret relapsrisiko, og som kan kurere 40-60 % af patienterne. Denne behandling er begrænset til at omfatte patienter op til 55 år. Der foreligger ikke regelrette randomiserede studier, som dokumenterer effekten, men sammenligning af patienter med og uden allogene donor taler til fordel for behandlingen. For nylig har resultater antydnet, at fordelene ved allogene transplantation ikke er tilstede for patienter i den fordelagtige prognosegruppe, hvorfor der i øjeblikket er enighed om, at allogene transplantation ikke er første valg som postinduktionsbehandling, men kan bruges efter relaps hos denne patientgruppe.

Autolog transplantation har været brugt specielt i Europa, idet flere enkeltcenterundersøgelser antyder overlevelseschancer på mellem 45 og 55 %. I multicenterstudier er der dokumentation for forlængelse af sygdomsfri overlevelse uden effekt på den totale overlevelse.

Kemoterapi som postinduktionsbehandling skal omfatte mindst en kur med højdosis cytarabine. Selvom det kan være svært at tolerere for ældre patienter, har det vist sig at være en afgørende faktor for de sidste års forbedring af behandlingen.

Der er en tydelig mangel på nye behandlingsmuligheder ved AML, hvis vi skal opnå det mål at øge chancen for helbredelse i alle prognosegrupper. Utvivlsomt vil de bioteknologiske landvindinger resultere i nye lægemidler, som hurtigt skal afprøves i kliniske forsøg. I den mellemliggende periode er den mest rationelle strategi at påbegynde induktionsbehandling hos patienter i god al-

menstilstand og at fortsætte postinduktionsbehandlingen, hvis der opnås en tilfredsstillende remissionsstatus uden komplicerende bivirkninger. Herefter bør alle patienter indgå i kliniske undersøgelser af nye behandlingsprincipper. Disse studier skal gøre brug af monitorering af minimal rest sygdom, bl.a. kvantiteret med PCR baserede teknikker.

6. Organiseringen af behandlingen i Danmark

Behandlingen er en lands- landdelsopgave som beskrevet i Sundhedsstyrelsen redegørelse <http://www.sst.dk/publ/Publ2002/Specialeplanlaegning/index.html> Det betyder i praksis, at alle der skal have foretaget intensiv behandling henvises til et af de 5 hæmatologiske centre:

Hæmatologisk afdeling L, Rigshospitalet

Hæmatologisk afdeling, Herlev Hospital

Hæmatologisk afdeling X, Odense Universitetshospital

Hæmatologisk afdeling R, Aarhus Sygehus, Aarhus Universitetshospital

Hæmatologisk afdeling, Ålborg Sygehus, Aarhus Universitetshospital

Patienter, hvor det ikke er muligt at gennemføre den intensive behandling – det drejer sig fortrinsvis om ældre medborgere – kan behandles på de decentrale hæmatologiske afdelinger.

Oversigt over afdelingerne findes på Dansk Hæmatologisk Selskabs hjemmeside: <http://www.hematology.dk/index.php?id=196,0,0,1,0,0>, som også anviser de enkelte centres hjemmesider.

6.1. Henvisningspraksis og dens betydning for data registreret

De nærliggende forklaringer på forskelle mellem afdelinger er at indregistreringen pga. afdelingernes regionale henvisningsmønstre sker efter selektion af patientgrupper på basis af alder, klinisk status og prognosevurdering på diagnosetidspunktet. Herudover er der åbenbare demografiske forskelle mellem afdelingernes optagelsesområder. Vi har tidligere argumenteret for, at ukritisk sammenligning mellem centerafdelinger ikke giver mening – som det også vil fremgå af opgørelserne baseret på registrene fra afdelingerne for patologisk anatomi.

Det betyder at AML databasens analyseresultater ikke ukritisk kan bruges til vurdering af kvaliteten af behandlingen, hvis målet er at afsløre forskelle i udvalgte kvalitetsindikatorer imellem centerafdelingerne.

Idet databasen har været under strukturelle forandringer har det først i løbet af foråret været muligt at foretage fuldgældige udtræk af data til analyse og samkørsel med øvrige databaser fra cancerregisteret, dødsårsagsregisteret og den såkaldte patobank – dvs. registret i afdelingerne for patologisk anatomi.

Dette har bl.a. betydet forsinkelse i afrapporteringen hvor tidsplanen for udarbejdelsen af årsrapporten har været inddelt i nedenstående milepæle:

- 15. september 2006. Fremsendelse af foreløbigt dataindhold efter udtræk fra KMS af eksisterende data. Data kommenteret, men der er ikke foretaget analyser i nævneværdigt omfang.
- 15. december 2006. Data opdateret i ny database til og med 2005 opdateret (indtastning fra kliniske afdelinger)
- 15. april 2007. Udtræk af datasæt fra KMS efter central validering mod LPR (evt. død der ikke er rapporteret) er foretaget og datasættet leveres færdigt til analyse. Hvis nyudviklingen af analyseportalen var færdig i KMS var planen analyse i denne, ellers skal analysen foretages ved at la-

ve udtræk fra KMS og efterfølgende leverance af datasættet til UNI-C til nærmere analyse.

- 15. juni 2007 Årsrapporten kan afleveres sammenskrevet med årsrapport 2005.

Det viste sig ikke muligt at foretage analyserne inden for den afsatte tid i KMS analysedelen, idet funktionaliteten ikke var færdigudviklet. Vi besluttede derfor, at vi ville forenkle analysen ved at foretage manuel indtastning manglende data i den tidligere Microsoft Access database, hvorfra udtræk muliggør enkel analyse hos UNI-C (indtastningsarbejdet udført af databasekretær Kirsten Hansen).

Vi forventer, at fremtidige årsrapporter ikke vil være afhængige af yderligere ændringer i analyseportalen i KMS, da det ikke er rationelt med indtastning i gamle databaser før udtræk til analyse.

7. Resultatindikatorer

7.1. Indikator 1: Oversigt over antal nye registrerede tilfælde

Antallet af nye sygdomstilfælde registreret i databasen over en 5 års periode er 1130 patienter. Den sande incidens af akut myeloid leukæmi i Danmark kendes ikke. Internationale publikationer estimerer incidensen til 4,8 tilfælde pr 100.000, mens regionale danske opgørelser har angivet incidenser på mellem 4 og 5 pr 100.000.

Der indgår to forskellige datasæt i rapporten, dette for at kompensere for ikke komplet registrering som tidligere beskrevet.

Datasæt 1:

I akut leukæmidatabasen (AMLDB) indgår 1130 (det registrerede antal patienter er 1135, men der var ikke komplet dataregistrering hos 5 patienter, der således måtte udgå af analysen).

Datasæt 2:

Data på 1130 fra AMLDB suppleret med oplysninger fra patobank (PB) og landspatientregisteret (LPR). Data fra PB og LPR omfatter alene diagnosen AML, diagnosedato, samt eventuel dødsdato. Datasæt 2 er således suppleret med disse begrænsede oplysninger om 396 patienter, hvorfor datasæt 2 udgøres af 1526 patienter. Disse 396 patienter udgør et mindre velbeskrevet datasæt, idet der ikke er foretaget diagnosevalidering på oplysningerne i PB for hver enkelt patient. Mangelen på oplysninger i AMLDB hos disse patienter skyldes dels manglende registrering i AMLDB, dels patienter der ikke har været indlagt med AML på en af de 5 centerafdelinger, samt patienter der døde meget hurtigt efter indlæggelsen på sygehus og tilfældige obduktionsfund. Som tidligere anført er der på patienter, hvor der alene er data, fra PB foretaget analyse ud fra tilhørsforhold beregnet ud fra patientens bopæl (postnummer).

Dette gør, at patienterne er centrallokeret ud fra en forventet visitationspraksis begrundet i bopælen. Patienterne i PB fra det tidligere Vejle Amt udgør et mindre antal, men med en speciel problemstilling, idet der er henvist til centerafdelinger i både Odense og Århus.

Datasæt 1 og 2 er indsamlet med slutdato den februar 2007, og omfatter nye patienter i perioden fra 1. januar 2000 til og med 31. december 2005.

Det bedste estimat af antal nye patienter diagnosticeret med AML i Danmark fås ved optælling af patienter med diagnosen i PB, hvor der blev identificeret 1526 AML patienter (datasæt 2).

Tabel 1: Fordeling af 1526 patienter på centerafdelinger:

		Diagnoseår						Total
		2000	2001	2002	2003	2004	2005	
Optageområde	RH	65	73	81	87	82	77	465
	Herlev	34	22	39	27	25	30	177
	Odense	69	64	82	70	71	57	413
	Århus	52	65	57	49	46	58	327
	Aalborg	38	14	25	26	24	17	144
	Total	258	238	284	259	248	239	1526

Tabel 2: Fordeling af 1526 patienter på centerafdelinger. Aldersopdelt ≤60, > 60 år:

			Diagnoseår						Total	
			2000	2001	2002	2003	2004	2005		
Alder opdelt	≤60	Optageområde	RH	26	36	34	33	25	29	183
			Herlev	10	9	12	11	9	9	60
			Odense	26	19	25	12	25	16	123
			Århus	19	24	19	19	20	13	114
			Aalborg	10	6	10	12	5	8	51
			Total	91	94	100	87	84	75	531
	> 60	Optageområde	RH	39	37	47	54	57	48	282
			Herlev	24	13	27	16	16	21	117
			Odense	43	45	57	58	46	41	290
			Århus	33	41	38	30	26	45	213
			Aalborg	28	8	15	14	19	9	93
			Total	167	144	184	172	164	164	995

Heraf er 1130 patienter registreret i AMLDB, datasæt 1. Dette svarer til, at der er registreret detaljerede oplysninger på 74 % af de mulige AML patienter i 6 års perioden 2000 – 2006.

De efterfølgende tabeller i dette dokument bygger på data fra AML-DB (n=1130)

Tabel 3: Fordeling af 1130 patienter på centerafdelinger, baseret på optageområde:

		Diagnoseår						Total
		2000	2001	2002	2003	2004	2005	
Optageområde	RH	38	38	33	51	51	43	254
	Herlev	22	20	37	25	21	29	154
	Odense	58	49	68	57	59	24	315
	Århus	40	55	52	44	37	48	276
	Aalborg	32	12	24	23	23	17	131
	Total	190	174	214	200	191	161	1130

Tabel 4: Fordeling af 1130 patienter på centerafdelinger. Aldersopdelt ≤60, > 60 år, baseret på optageområde:

				Diagnoseår						Total
				2000	2001	2002	2003	2004	2005	
Alder opdelt	≤60	Optageområde	RH	20	28	18	29	22	24	141
			Herlev	5	8	12	11	5	9	50
			Odense	21	14	21	10	23	5	94
			Århus	14	23	18	16	16	11	98
			Aalborg	10	6	10	11	5	8	50
			Total	70	79	79	77	71	57	433
	> 60	Optageområde	RH	18	10	15	22	29	19	113
			Herlev	17	12	25	14	16	20	104
			Odense	37	35	47	47	36	19	221
			Århus	26	32	34	28	21	37	178
			Aalborg	22	6	14	12	18	9	81
			Total	120	95	135	123	120	104	697

I det følgende foretages analyserne ud fra oplysningerne om, hvilken centerafdeling der har behandlet patienterne (ovenfor på optageområder).

Tabel 5: Fordeling af 1130 patienter på centerafdelinger, baseret på behandlende afdeling:

		Diagnoseår						Total
		2000	2001	2002	2003	2004	2005	
Behandlende center	RH	32	32	20	47	52	44	227
	Herlev	23	23	38	28	21	28	161
	Odense	42	33	60	40	43	21	239
	Århus	38	58	51	46	40	44	277
	Aalborg	30	13	23	23	22	16	127
	Øvrige	25	15	22	16	13	8	99
	Total	190	174	214	200	191	161	1130

Tabel 6: Fordeling af 1130 patienter på centerafdelinger, baseret på behandlende afdeling. Data aldersopdelt ≤ 60 , > 60 år.

			Diagnoseår						Total	
			2000	2001	2002	2003	2004	2005		
Alder opdelt	≤ 60	Behandlende center	RH	21	25	16	29	21	23	135
			Herlev	6	10	12	11	7	10	56
			Odense	16	12	20	8	18	6	80
			Århus	19	25	20	19	20	11	114
			Aalborg	8	7	9	10	5	7	46
			Øvrige	0	0	2	0	0	0	2
			Total	70	79	79	77	71	57	433
> 60	Behandlende center	RH	11	7	4	18	31	21	92	
		Herlev	17	13	26	17	14	18	105	
		Odense	26	21	40	32	25	15	159	
		Århus	19	33	31	27	20	33	163	
		Aalborg	22	6	14	13	17	9	81	
		Øvrige	25	15	20	16	13	8	97	
		Total	120	95	135	123	120	104	697	

Tabel 7: Rapportering til AMLDB i forhold til AMLDB + PB i 6 års perioden.

	Antal i AMLDB	Antal i AMLDB + PB	Andel af patienter rapporteret til AMLDB
RH	227	465	49%
Herlev	161	177	91%
Odense	239	413	58%
Århus	277	327	85%
Ålborg	127	144	88%

7.2. Karakteristik af nye sygdomstilfælde:

Median alder på diagnosetidspunktet er 66 år (variationsbredde 15-95 år). Gennemsnitsalderen er 63 år. Kønsfordelingen er med let overvægt af mænd, 56 % mod 44 % kvinder.

Ekstramedullær sygdom påvist hos 109 af 1021, svarende til 9,7 %. Heraf er det hyppigste sted lymfeknuder (30 %), huden (28 %), milt (21 %), lever (12 %), oralt (8 %), CNS affektion (4 %), testes (2 %) og andet (9 %).

Andelen af sekundære leukæmier (sAML) er 25,5% for hele patientmaterialet. Andelen i gruppen af patienter under 60 år er 19,6 % (85/433), og i gruppen over 60 år er der 29,1 % (203/697).

	Patienter < 60 år (85 patienter af 433)	Patienter > 60 år (203 af 697 patienter)
Tidligere hæmatologisk sygdom	16,4 %	26,3 %
Tidligere kemoterapi for ikke-hæmatologisk sygdom	2,1 %	1,6 %
Tidligere strålebehandling for ikke-hæmatologisk sygdom	1,1 %	1,3
I alt	19,6 %	29,1

Andelen af sAML er meget højt sammenlignet med internationale opgørelser. Det skyldes, at der er redegjort for størstedelen af AML tilfældene i Danmark, mens der internationalt oftest er tale om opgørelser på selekterede materialer. Langt størstedelen er sekundære leukæmier der følger efter andre hæmatologiske sygdomme (primært myelodysplastiske syndromer og myeloproliferative sygdomme).

Blastkriser, der er udviklet efter forudgående kronisk myeloid leukæmi, er ikke medregnet i opgørelsen, da de ikke er registeret i databasen.

Der er betydelige forskelle i væsentlige tilgrundliggende overlevelseshvariable mellem de behandlende centre udløst af de tidligere beskrevne forskelle i visitationsmønstre. En tilfredsstillende sammenligning mellem behandlende centre vil kræve stratificering for disse variable, især alder, WHO performance, cytogenetik samt antallet af sekundære leukæmier. Datagrundlaget er endnu for sparsomt til en så omfattende stratificering.

Tabel 8: Aldersfordeling (gennemsnit i år) for patienter i AMLDB sammenlignet med patienter i AML+PB og patienter fra PB.

	Gennemsnitsalder alle patienter i AMLDB+PB 1526 patienter	Gennemsnitsalder i patienter i AMLDB 1130 patienter	Gennemsnitsalder i patienter i PB 396 patienter
RH	62,9	56,6	70,2
Herlev	65,3	65,6	64,2
Odense	67,2	67,2	66,8
Århus	62,9	62,7	64,9
Ålborg	63,5	61,9	75,7

Skævheden i gennemsnitsalderen afspejler selektion i rapporteringen og henvisningspraksis.

Det fremgår tydeligt, at der på nogle behandlende centre fortrinsvist er manglende registrering af de ældre patienter, mens andres centres manglende indberetninger er jævnt aldersmæssigt fordelt.

Konklusionen er således, at der efter årsrapporten skal udføres et valideringsarbejde, der skal følge op og kontrollere på alle centre. Dette arbejde er iværksat, og det forventes, at alle centre vil have leveret opdaterede data ved udgangen af 2007.

På den anden side er den meget imponerende datarapportering for patienterne ≤ 60 år grundlaget for de meget detaljerede analyser der kan foretages på denne gruppe. Af de 1130 patienter i AMLDB er de 433 ≤ 60 år (38 %), mens 697 er > 60 år gamle på diagnosetidspunktet (62 %). I internationale publikationer er der meget sjældent redegjort fyldestgørende for de ældre patienter med AML.

7.3. Indikator 2 og 3: Behandlingsstrategi: kurativ kontra palliativ

Akut myeloid leukæmi kan behandles med intensiv kemoterapi, men hos ældre patienter og/eller patienter med konkurrerende sygdomme er det langt fra altid muligt at give potentiel kurativ behandling. Disse patienter tilbydes pallierende behandling med kemoterapi eller understøttende behandling, hvor der ikke indgår kemoterapi.

Ved rapporteringen til databasen angives der fra den behandlende afdeling det "primære behandlingssigte", enten med:

1. Kurativt sigte som betyder, at målet med behandlingen er at opnå remission.
2. Palliativt sigte eller ingen kemoterapi hvilket betyder at behandlingen alene skal lindre patientens symptomer.

Akut leukæmidatabasen giver derfor mulighed for at skabe et overblik over behandlingsintensionen for danske patienter. Det muliggør også opgørelse der baserer sig på det oprindelige behandlingssigte, uafhængigt af om det kunne gennemføres (intention to treat), hvilket er det bedste grundlag for at lave sammenligninger af behandlingseffektivitet.

Tabel 9: Primært behandlingssigte for 1126 patienter i AMLDB.

		Diagnoseår						Total
		2000	2001	2002	2003	2004	2005	
Primært behandlingssigte	Kurat	100 52,6%	117 67,2%	116 54,2%	118 59,3%	113 59,8%	94 58,8%	658 58,4%
	Palliat	31 16,3%	25 14,4%	32 15,0%	19 9,5%	26 13,8%	23 14,4%	156 13,9%
	-Kemo	59 31,1%	32 18,4%	66 30,8%	62 31,2%	50 26,5%	43 26,9%	312 27,7%
	Total	190 100,0%	174 100,0%	214 100,0%	199 100,0%	189 100,0%	160 100,0%	1126 100,0%

Tabel 10: Primært behandlingssigte for 1126 patienter i AMLDB, aldersopdelt ≤60, > 60 år.

				Diagnoseår						
				2000	2001	2002	2003	2004	2005	Total
Alder opdelt	≤60	Primært behandlingssigte	Kurat	67	75	69	74	63	51	399
				95,7%	94,9%	87,3%	96,1%	88,7%	89,5%	92,1%
			Palliat	2	2	4	0	1	3	12
				2,9%	2,5%	5,1%	,0%	1,4%	5,3%	2,8%
			-Kemo	1	2	6	3	7	3	22
	1,4%	2,5%	7,6%	3,9%	9,9%	5,3%	5,1%			
		Total	70	79	79	77	71	57	433	
			100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	> 60	Primært behandlingssigte	Kurat	33	42	47	44	50	43	259
				27,5%	44,2%	34,8%	36,1%	42,4%	41,7%	37,4%
			Palliat	29	23	28	19	25	20	144
				24,2%	24,2%	20,7%	15,6%	21,2%	19,4%	20,8%
			-Kemo	58	30	60	59	43	40	290
	48,3%	31,6%	44,4%	48,4%	36,4%	38,8%	41,8%			
		Total	120	95	135	122	118	103	693	
			100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Som det ses er behandlingstilbuddet til patienter ≤ 60 år næsten altid kurativt (92 %). Der er ikke nogen sikker forskel over de 6 års registrering. For patienter > 60 år er der større variation over tid. Grundet manglende dataregistrering er tallet (37 % kurativt behandlingstilbud) for de ældre patienter mere usikkert. Dette afspejler også en af de helt store udfordringer i behandlingen af AML, nemlig hvilket behandlingstilbud, der er det bedste til de ældre patienter. Dette spørgsmål er hovedområdet for den nye protokol, som danske centerafdelinger vil tilslutte sig i 2007 (AML-16)

Tabel 11: Primært behandlingssigte for 1126 patienter i AMLDB opdelt efter behandlende center.

		Behandlende center						Total
		RH	Herlev	Odense	Århus	Aalborg	Øvrige	
Primært behandlingssigte	Kurat	184 81,1%	76 47,2%	154 64,7%	186 67,1%	55 44,0%	3 3,1%	658 58,4%
	Palliat	21 9,3%	21 13,0%	6 2,5%	39 14,1%	44 35,2%	25 25,5%	156 13,9%
	-Kemo	22 9,7%	64 39,8%	78 32,8%	52 18,8%	26 20,8%	70 71,4%	312 27,7%
	Total	227 100,0%	161 100,0%	238 100,0%	277 100,0%	125 100,0%	98 100,0%	1126 100,0%

Denne tabel rummer store forskelle mellem centerafdelingerne, men grundet de skæve rapporteringer blandt ældre er det ikke muligt, at anvende denne opgørelse.

Tabel 12: Primært behandlingssigte for 1126 patienter i AMLDB opdelt efter behandlende center og aldersopdelt ≤60, > 60 år.

				Behandlende center						Total
				RH	Herlev	Odense	Århus	Aalborg	Øvrige	
Alder opdelt ≤60	Primært behandlingssigte	Kurat	125 92,6%	51 91,1%	75 93,8%	107 93,9%	41 89,1%	0 ,0%	399 92,1%	
		Palliat	5 3,7%	1 1,8%	1 1,3%	3 2,6%	2 4,3%	0 ,0%	12 2,8%	
		-Kemo	5 3,7%	4 7,1%	4 5,0%	4 3,5%	3 6,5%	2 100,0%	22 5,1%	
		Total	135 100,0%	56 100,0%	80 100,0%	114 100,0%	46 100,0%	2 100,0%	433 100,0%	
> 60	Primært behandlingssigte	Kurat	59 64,1%	25 23,8%	79 50,0%	79 48,5%	14 17,7%	3 3,1%	259 37,4%	
		Palliat	16 17,4%	20 19,0%	5 3,2%	36 22,1%	42 53,2%	25 26,0%	144 20,8%	
		-Kemo	17 18,5%	60 57,1%	74 46,8%	48 29,4%	23 29,1%	68 70,8%	290 41,8%	
		Total	92 100,0%	105 100,0%	158 100,0%	163 100,0%	79 100,0%	96 100,0%	693 100,0%	

Denne tabel viser det meget homogene behandlingstilbud der gives til yngre patienter med akut leukæmi, idet 92 % tilbydes kurativt intenderet behandling. Der er meget beskeden variation mellem behandlende centre (fra 89,1 –

93,9 %). Hos ældre derimod er der tydelig afspejling af, hvilke patienter der er registreret i AMLDB, men også hvilket visitationspraksis der ligger til grund for den enkelte afdelings patientindtag. Det gør sammenligning af behandlingsresultaterne hos ældre særdeles vanskelig, hvorimod en sufficient datarapportering vil give et betydeligt bedre grundlag.

7.4. Indikator 4 og 5: Tidlig procedurerelateret død.

Negative effekter af en påbegyndt behandling kan beskrives ved hjælp af flere parametre omfattende:

- Antallet af patienter som kræver understøttende intensiv behandling.
- Antal patienter med livstruende komplikationer og afgår ved døden indenfor 1 eller 3 måneder efter behandlingsstart.
- Antallet af patienter, hvor kurativt behandlingssigte ændres pga. komplikationer.
- Død i remission i forløbet af konsoliderende/intensiveret behandling.

Følgende analyser er baseret på datasæt 1 i AMLDB og vurderet efter det registrerede behandlende center.

Tabel 13: 30 dages mortalitet (efter diagnose) fordelt på diagnoseår og alder (≤ 60 , > 60 år for kurativt intenderet behandling.

				Diagnoseår						
				2000	2001	2002	2003	2004	2005	Total
Alder opdelt	≤ 60	30 dages mortalitet	Nej	64	72	66	70	63	43	378
				95,5%	96,0%	95,7%	94,6%	100,0%	84,3%	94,7%
			Ja	3	3	3	4	0	8	21
				4,5%	4,0%	4,3%	5,4%	,0%	15,7%	5,3%
			Total	67	75	69	74	63	51	399
				100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	> 60	30 dages mortalitet	Nej	29	40	42	38	46	37	232
				87,9%	95,2%	89,4%	86,4%	92,0%	86,0%	89,6%
			Ja	4	2	5	6	4	6	27
				12,1%	4,8%	10,6%	13,6%	8,0%	14,0%	10,4%
			Total	33	42	47	44	50	43	259
				100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

For patienter ≤ 60 år ses en lav mortalitet på gennemsnitligt 5,3 %. Frekvensen er stabil bortset fra 2004 og 2005, hvor der ses en 30 dages mortalitet på 0 og 15,7 %, som ikke umiddelbart kan forklares.

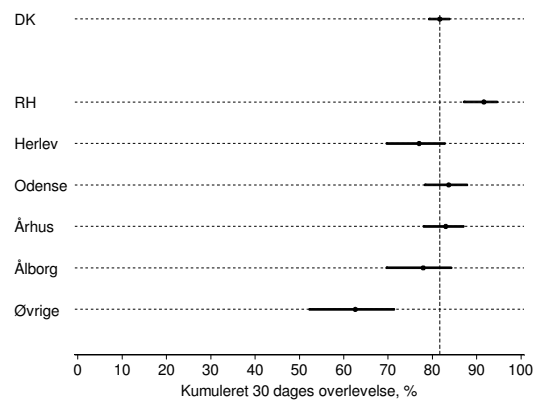
For patienter > 60 år er 30 dages mortaliteten i gennemsnit 10,4 %. Det er forventeligt, at mortaliteten er højere i denne aldersgruppe blandt andet på grund af konkurrerende sygdomme.

Tabel 14: 30 dages mortalitet (efter diagnose) fordelt på behandlende center og alder for kurativt intenderet behandling.

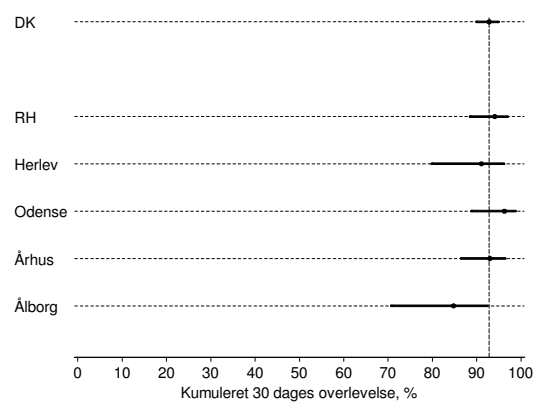
				Behandlende center						
				RH	Herlev	Odense	Århus	Aalborg	Øvrige	Total
Alder opdelt	≤ 60	30 dages mortalitet	Nej	120	48	74	99	37	0	378
				96,0%	94,1%	98,7%	92,5%	90,2%	,0%	94,7%
			Ja	5	3	1	8	4	0	21
				4,0%	5,9%	1,3%	7,5%	9,8%	,0%	5,3%
			Total	125	51	75	107	41	0	399
				100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	,0%	100,0%
	> 60	30 dages mortalitet	Nej	56	22	71	73	9	1	232
				94,9%	88,0%	89,9%	92,4%	64,3%	33,3%	89,6%
			Ja	3	3	8	6	5	2	27
				5,1%	12,0%	10,1%	7,6%	35,7%	66,7%	10,4%
			Total	59	25	79	79	14	3	259
				100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

For patienter ≤ 60 år mortaliteten lav, og der ses ingen sikker forskel mellem de behandlende centre. For patienter >60 år er der forskellighed, men tallene små og rapporteringen kan være ufuldstændig i denne patientgruppe. Derudover har der på et enkelt center været divergerende registreringspraksis vedrørende kurativt intenderet behandling.

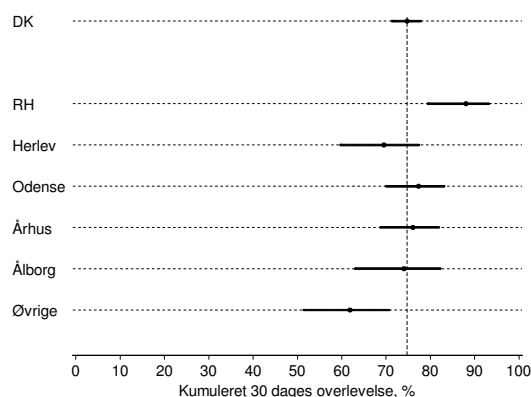
Figur 1: 30 dages overlevelse, alle



Figur 2: 30 dages overlevelse, < 60 år



Figur 3: 30 dages overlevelse, > 60 år



Tabel 15: 90 dages mortalitet (efter diagnose) fordelt på diagnoseår og alder (≤ 60 , > 60 år) for kurativt intenderet behandling

				Diagnoseår						
				2000	2001	2002	2003	2004	2005	Total
Alder opdelt	≤ 60	90 dages mortalitet	Nej	58 86,6%	68 90,7%	59 85,5%	66 89,2%	62 98,4%	42 82,4%	355 89,0%
			Ja	9 13,4%	7 9,3%	10 14,5%	8 10,8%	1 1,6%	9 17,6%	44 11,0%
			Total	67 100,0%	75 100,0%	69 100,0%	74 100,0%	63 100,0%	51 100,0%	399 100,0%
	> 60	90 dages mortalitet	Nej	24 72,7%	32 76,2%	34 72,3%	33 75,0%	42 84,0%	27 62,8%	192 74,1%
			Ja	9 27,3%	10 23,8%	13 27,7%	11 25,0%	8 16,0%	16 37,2%	67 25,9%
			Total	33 100,0%	42 100,0%	47 100,0%	44 100,0%	50 100,0%	43 100,0%	259 100,0%

For patienter ≤ 60 år er 90 dages mortaliteten 11 %. For patienter > 60 år er mortaliteten de første 90 dage 25,9 %. Ligesom for den tidlige mortalitet er det forventeligt, at mortaliteten er større for de ældre patienter.

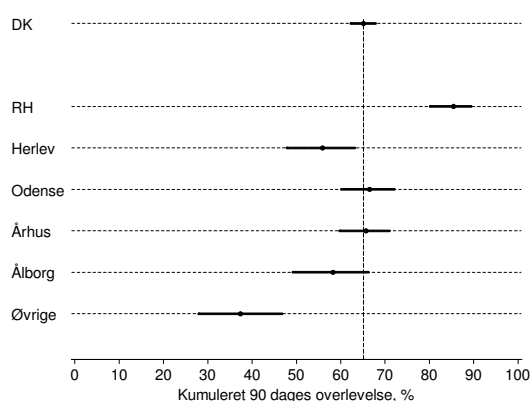
Tabel 16: 90 dages mortalitet (efter diagnose) fordelt på behandlende center og alder (≤ 60 , > 60 år) for kurativt intenderet behandling.

				Behandlende center						
				RH	Herlev	Odense	Århus	Aalborg	Øvrige	Total
Alder opdelt	≤ 60	90 dages mortalitet	Nej	117 93,6%	44 86,3%	71 94,7%	93 86,9%	30 73,2%	0 0,0%	355 89,0%
			Ja	8 6,4%	7 13,7%	4 5,3%	14 13,1%	11 26,8%	0 0,0%	44 11,0%
			Total	125 100,0%	51 100,0%	75 100,0%	107 100,0%	41 100,0%	0 0,0%	399 100,0%
	> 60	90 dages mortalitet	Nej	54 91,5%	20 80,0%	58 73,4%	52 65,8%	7 50,0%	1 33,3%	192 74,1%
			Ja	5 8,5%	5 20,0%	21 26,6%	27 34,2%	7 50,0%	2 66,7%	67 25,9%
			Total	59 100,0%	25 100,0%	79 100,0%	79 100,0%	14 100,0%	3 100,0%	259 100,0%

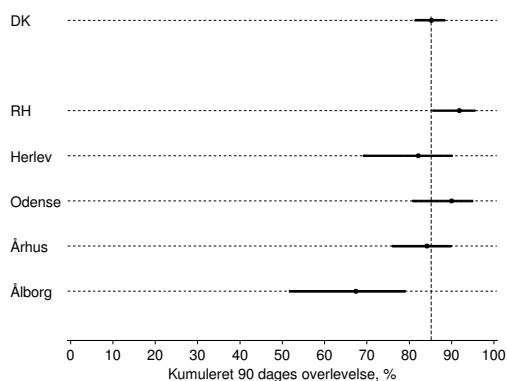
Der er forskel mellem centrene, men det skyldes, at centre der rapporterer fuldstændigt, vil fremstå som havende højere mortalitet end de øvrige.

Derudover vil forskellighed i centrenes registreringspraksis - med hensyn til om en behandling har stor eller lille hyppighed af kurativitet sigte - påvirke opgørelsen.

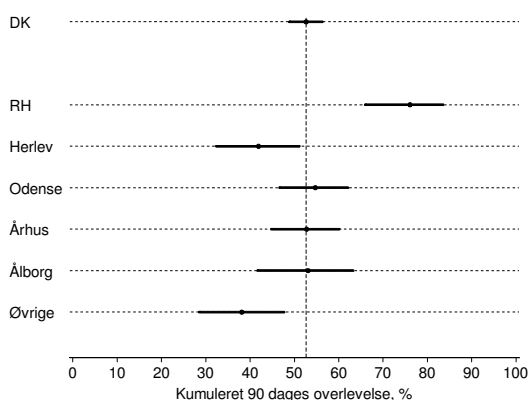
Figur 4: 90 dages overlevelse, alle



Figur 5: 90 dages overlevelse, ≤ 60 år



Figur 6: 90 dages overlevelse, > 60 år



7.5. Indikator 6: Mortalitet i komplet remission

Død i komplet remission er relativt sjældent forekommende, men vi havde ønsket at gennemføre en sammenlignende analyse. Da der imidlertid ikke er rapporteret remissionstatus på alle patienter, må det afvente, at alle centre får foretaget de beskrevne datarapporteringer.

7.6. Indikator 7 og 8: Behandlingseffekt.

Effekten af kemoterapeutisk behandling kan beskrives ved hjælp af flere parametre:

- Antal patienter, der opnår komplet remission (CR) efter første eller efterfølgende induktionsbehandlinger.
- Varighed af CR, dvs. progressionsfri overlevelse efter opnået remission.
- Antal patienter i live efter 3 og 5 års observation (indikator 11).
- Antal patienter døde og dødsårsag.

Tabel 17: Antal patienter, der fik første kemoterapibehandling - og med hvilket behandlingssigte

		Findes Primærkur, 1. serie?		
		Nej	Ja	Total
Primært behandlingssigte	Kurat	5	653	658
	Palliat	1	155	156
	-Kemo	312	0	312
	Total	318	808	1126

Der er således 808 patienter, der har modtaget minimum en behandlingsserie, heraf er 653 patienter behandlet med kurativt sigte.

Af disse 653 patienter opnår 395 CR, og derudover er der 11 patienter med primært palliativt behandlingssigte, der også opnår CR efter første behandling.

Tabel 18: Antal patienter, der opnåede CR efter første behandling.

		CR efter kur01		
		Nej	Ja	Total
Primært behandlingssigte	Kurat	258	395	653
	Palliat	144	11	155
	-Kemo	0	0	0
	Total	402	406	808

Der er opnået en CR rate efter første behandling på 60 % hos alle patienter uanset alder efter kurativ behandlingsintensjon. Det bemærkelsesværdige er, at 11 patienter (7 %) opnår CR efter palliativ kemoterapibehandling.

Tabel 19: Sammenligning af CR rate efter første behandling med kurativ intensjon opdelt på behandlende center og alder, ≤ 60 , > 60 år.

				Behandlende center						
				RH	Herlev	Odense	Århus	Aalborg	Øvrige	Total
Alder opdelt	≤ 60	CR efter kur01	Nej	49 39,5%	24 47,1%	12 16,0%	28 26,4%	21 51,2%	0 ,0%	134 33,8%
			Ja	75 60,5%	27 52,9%	63 84,0%	78 73,6%	20 48,8%	0 ,0%	263 66,2%
			Total	124 100,0%	51 100,0%	75 100,0%	106 100,0%	41 100,0%	0 ,0%	397 100,0%
	> 60	CR efter kur01	Nej	32 56,1%	13 52,0%	20 25,6%	45 57,0%	11 78,6%	3 100,0%	124 48,4%
			Ja	25 43,9%	12 48,0%	58 74,4%	34 43,0%	3 21,4%	0 ,0%	132 51,6%
			Total	57 100,0%	25 100,0%	78 100,0%	79 100,0%	14 100,0%	3 100,0%	256 100,0%

Der er forskelle mellem behandlende centre, og således tilsyneladende højere remissionsrate efter første behandlingsserie på et center og lavere på et andet. Disse forskelle kan som tidligere beskrevet være forårsaget af forskelligheder i henvisningspraksis og forskellige behandlinger. Der ses dog ingen forskelle i de senere overlevelsesanalyser.

Tabel 20: Fordeling af CR rater efter behandlende center, opdelt efter alder ≤60, > 60 år.

				Behandlende center						
				RH	Herlev	Odense	Århus	Aalborg	Øvrige	Total
Alder opdelt	≤60	CR efter 1 linie	Nej	28 22,6%	16 31,4%	6 8,0%	16 15,0%	14 34,1%	0 0,0%	80 20,1%
			Ja	96 77,4%	35 68,6%	69 92,0%	91 85,0%	27 65,9%	0 0,0%	318 79,9%
			Total	124 100,0%	51 100,0%	75 100,0%	107 100,0%	41 100,0%	0 0,0%	398 100,0%
	> 60	CR efter 1 linie	Nej	28 49,1%	11 44,0%	20 25,3%	38 48,1%	8 57,1%	2 66,7%	107 41,6%
			Ja	29 50,9%	14 56,0%	59 74,7%	41 51,9%	6 42,9%	1 33,3%	150 58,4%
			Total	57 100,0%	25 100,0%	79 100,0%	79 100,0%	14 100,0%	3 100,0%	257 100,0%

Der ses en acceptabel remissionsrate på 66 % efter første behandling hos patienter under 60 års alder sammenlignet med internationale publikationer.

Det er positivt, at der i den ældre patientgruppe er opnået en remissionsrate på 52 %, hvilket peger på, at der er foretaget et godt klinisk skøn med hensyn til behandlingstilbud hos den enkelte patient.

Forskellen mellem sygehusene er fortsat tilstede efter aldersopdeling. Dette er forårsaget af forskelle i henvisningspraksis.

Der ses ingen forskelle i de senere overlevelsesanalyser.

Tabel 21: Total CR rater for patienter der har modtaget en eller flere induktionskure med kurativ intensjon.

		CR efter 1 linie		
		Nej	Ja	Total
Primært behandlingssigte	Kurat	187	468	655
	Palliat	141	15	156
	-Kemo	0	0	0
	Total	328	483	811

Der er i den 6 årige periode registreret 655 patienter i databasen, som har modtaget kurativ behandling med det mål at få kontrol over sygdommen og opnå CR, således at konsoliderende behandlinger kan iværksættes.

Den samlede remissionsrate for de kurativt behandlede er således 72 %, hvilket er fuldt sammenligneligt med internationale resultater. I internationale opgørelser er der sjældent redegjort for den samlede remissionsrate for et større patientmateriale sammensat af yngre og ældre patienter.

Variationen mellem centrene er fra 60-83 %, med de laveste værdier for patienter fra Nordjyllands og Københavns Amt, som er "rene" optageområder og derfor ikke er påvirket af den patientselektion, der forekommer for de øvrige centre i forhold til alder og klinisk status på diagnosetidspunktet pga. henvisningsaftaler mellem amterne.

Sammenligning over den seksårig periode viser stabile værdier fra 53-78 %, uden nogen signifikant forskel (data ikke medtaget)

Varigheden af remissionen kan ikke vurderes på det nuværende datasæt. Antallet af partielle remissioner har vist sig så lavt, at det ikke er meningsfuldt at analysere nærmere på dette.

7.7. Indikator 9: Indlæggelsestid det første år

Dette kræver integration til LPR data for at finde indlæggelsestiden. Da dette er vanskeligt at etablere er det ikke foretaget.

7.8. Indikator 10: Progressionsfri overlevelse (3 og 5 år)

Dette kræver præcis registrering af remissionsstatus og eventuelt relaps. Således vil selv mindre forsinkelser i rapporteringen påvirke resultatet så der fremkommer ikke reel forlænget progressionsfri overlevelse. Denne indikator er derfor ikke analyseret.

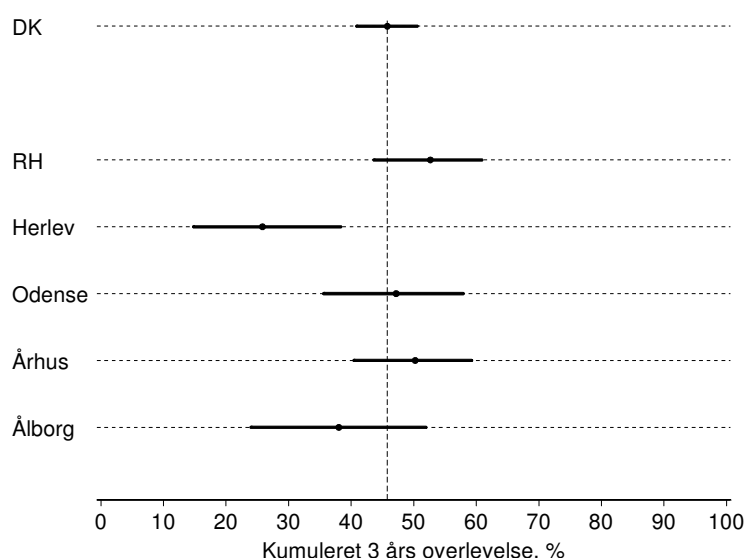
7.9. Indikator 11: Overlevelse (3 år og 5 år)

Med baggrund i den korte observationstid er der alene angivet 3 års estimeret overlevelseschance.

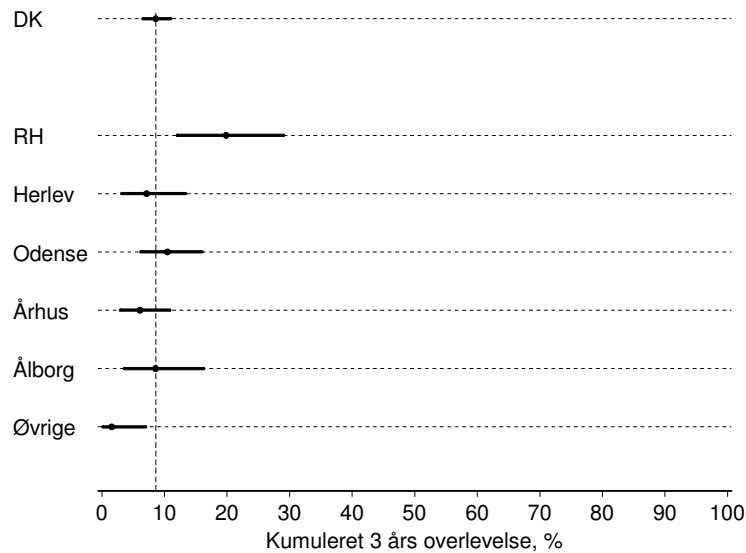
For alle 1130 patienter i databasen er den 3 årige overlevelse 22 %. Der er for patienter yngre end 60 år en kumuleret 3 års overlevelse på 46 %.

Resultatet er påvirket af de konsekvenser der tidligere er beskrevet for henvisningsmønstret og registreringskvaliteten. Denne effekt er ikke så tydelig for patienter yngre end 60 år.

Figur 7: 3 års overlevelse, ≤ 60 år fordelt på behandlende centre



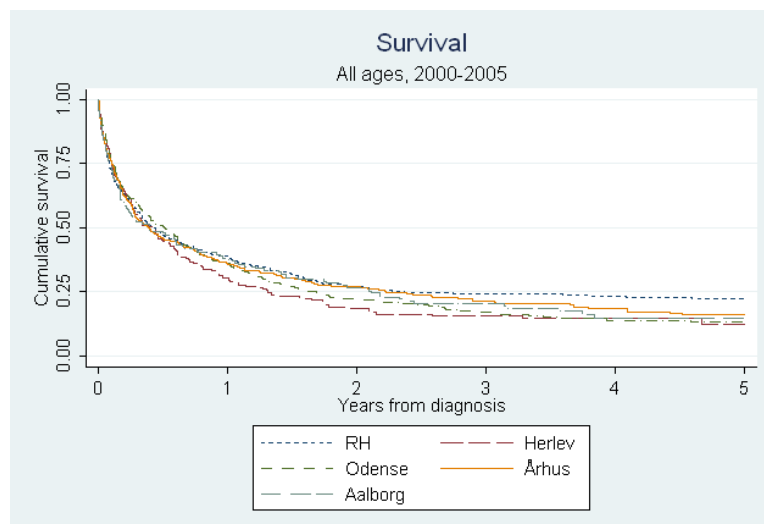
Figur 8: 3 års overlevelse, >60 år fordelt på behandlende centre



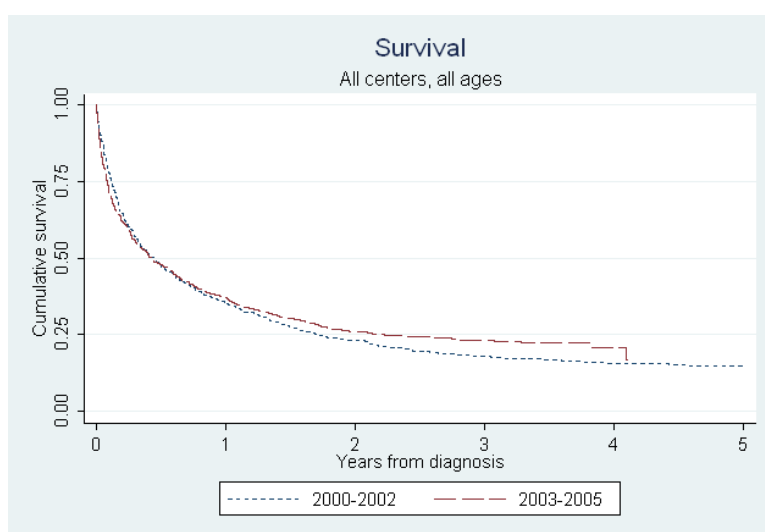
Der er tale om henvisnings- og registreringsbias i denne opgørelse.

Vurderes overlevelseschancen ud fra data i registret fra patologisk anatomi, vil henvisnings-selektionen og registreringsbias elimineres, og det kan ses af nedenstående figurer at overlevelseschancen for danske AML patienter er uafhængig af behandlende center.

Figur 9: Overlevelse, samlet patientmateriale på 1526 patienter.



Figur 10. Sammenligning af overlevelsen i perioden 2000-2002 med perioden 2003-2005, 1526 patienter.



Der ses ingen forskel i disse to tidsperioder, men analysen er foretaget før en eventuel effekt af patientinklusion i de internationale protokoller er indtrådt.

Deltagelsen i de internationale protokoller kan forhåbentlig medvirke til at samle viden, der kan anvendes til at øge overlevelsesmulighederne fremover.

7.10. Indikator 12: Dødsårsager.

Tabel 22: Dødsårsager opgjort efter behandlende center, aldersstratificeret.

				Behandlende center						
				RH	Herlev	Odense	Århus	Aalborg	Øvrige	Total
Alder <=60 opdelt	Dødsårsag	1	0 ,0%	0 ,0%	0 ,0%	0 ,0%	3 10,0%	0 ,0%	3 1,5%	
		2	1 2,9%	4 10,3%	7 21,2%	10 16,1%	8 26,7%	0 ,0%	30 14,9%	
		3	23 65,7%	25 64,1%	19 57,6%	38 61,3%	12 40,0%	1 50,0%	118 58,7%	
		4	2 5,7%	3 7,7%	4 12,1%	7 11,3%	4 13,3%	0 ,0%	20 10,0%	
		5	4 11,4%	6 15,4%	2 6,1%	6 9,7%	2 6,7%	1 50,0%	21 10,4%	
		6	5 14,3%	1 2,6%	1 3,0%	1 1,6%	1 3,3%	0 ,0%	9 4,5%	
		Total	35 100,0%	39 100,0%	33 100,0%	62 100,0%	30 100,0%	2 100,0%	201 100,0%	
		> 60	Dødsårsag	1	1 2,4%	1 1,0%	2 1,7%	3 2,1%	2 2,7%	1 1,1%
		2	1 2,4%	3 3,1%	15 12,5%	11 7,5%	5 6,8%	0 ,0%	35 6,2%	
		3	30 71,4%	77 79,4%	97 80,8%	113 77,4%	57 77,0%	67 75,3%	441 77,6%	
		4	0 ,0%	0 ,0%	2 1,7%	3 2,1%	1 1,4%	0 ,0%	6 1,1%	
		5	2 4,8%	6 6,2%	2 1,7%	5 3,4%	7 9,5%	13 14,6%	35 6,2%	
		6	8 19,0%	10 10,3%	2 1,7%	11 7,5%	2 2,7%	8 9,0%	41 7,2%	
		Total	42 100,0%	97 100,0%	120 100,0%	146 100,0%	74 100,0%	89 100,0%	568 100,0%	

Dødsårsager kan opdeles i:

- 1: Tidlig død ≤ 1 uge efter induktion/reinduktion inkl. relapsbehandling
2. Død i hypoplasi > 1 uge efter induktion/reinduktion inkl. relapsbehandling
3. Progressiv sygdom eller refraktær sygdom
4. Behandlingsrelateret død i komplet remission
5. Død af anden årsag
6. Usikker dødsårsag

Data fra de 1130 patienter indeholdt oplysninger om dødsårsag i 769 tilfælde.

Vedrørende dødsårsager:

- Antallet af patienter som dør tidligt dvs. ≤ 1 uge efter induktion/reinduktion inkl. relapsbehandling er for hele materialet 1,7 %. Årsagen er oftest komplicerende lidelser i form af svære infektioner og/eller blødninger.
- Antallet af patienter som efter behandlingen dør af knoglemarvsinsufficiens (hypoplasi) > 1 uge efter induktion/reinduktion inkl. relapsbehandling er 8,5 %. Det drejer sig igen om komplicerende tilstande som nævnt ovenfor.
- Antallet af patienter som dør i progressiv eller refraktær sygdom er 73 %. Den høje relapsfrekvens er baggrunden for at flere centre deltager i protokolleret behandling (NCRI AML-15) hvor vurdering af nye kemoterapiregimer inkl. tillæg af antistofbåret kemoterapi og alloge transplantation i første remission undersøges.
- For patienter > 60 år er frekvensen af progressiv eller refraktær sygdom endnu højere, 77,6%. Fra efteråret 2007 deltager samtlige behandlende centre i et nyt protokolleret studie til patienter > 60 år med akut myeloid leukæmi og højrisiko myelodysplastisk syndrom (NCRI AML-16), hvor betydningen af vedligeholdelsesbehandling efter opnået remission og betydningen af mini-transplantation i første remission undersøges.
- Behandlingsrelateret død i CR er 3,4 %. Død af anden årsag 7,3 % og usikker angivelse af dødsårsag 6,5 %.

For patienter ≤ 60 år er der en forskel mellem behandlende centre med hensyn til frekvensen af dødsfald i hypoplasi (> 1 uge efter induktion/reinduktion inkl. relapsbehandling). Dette kunne afspejle brug af forskellige behandlingsregimer mellem centrene. Denne dødsårsag omfatter tillige død i hypoplasi ved relapsbehandling, hvorfor denne kategori blive overrepræsenteret for centre, der behandler aktivt også ved relaps i stedet for at vælge palliativ behandling.

8. Procesindikatorer

8.1. Indikator 13: Tidsrum fra diagnose til første behandlingsdato.

Tabel 23: Dage fra diagnostisk knoglemarvsundersøgelse til 1. behandlingsdag

				Dage fra diagnose til kurens start					
				Count	Median	Standard Deviation	Mean	Minimum	Maximum
Alder opdelt	<=60	Diagnoseår	2000	68	3,00	5,76	4,74	,00	31,00
			2001	76	3,00	37,59	9,72	,00	321,00
			2002	73	3,00	8,88	6,36	,00	48,00
			2003	74	4,00	7,07	5,89	,00	38,00
			2004	64	2,00	7,46	5,03	,00	40,00
			2005	54	2,00	4,94	3,67	,00	28,00
			Total	409	3,00	17,42	6,07	,00	321,00
			> 60	Diagnoseår	2000	61	5,00	17,47	9,77
		2001	64	6,50	14,28	9,70	,00	78,00	
		2002	74	3,50	42,95	15,88	,00	306,00	
		2003	62	4,00	14,24	7,82	,00	98,00	
		2004	75	6,00	42,94	13,84	,00	370,00	
		2005	63	5,00	58,82	20,37	,00	366,00	
		Total	399	5,00	36,71	13,03	,00	370,00	

For patienter ≤ 60 år er median antal dage fra diagnostisk knoglemarvsundersøgelse til 1. behandlingsdag 6 dage, og for patienter >60 år 13 dage. Forklaringen på denne forskel er flere: AML findes oftere tilfældigt hos ældre, det vil ikke have behandlingsmæssige konsekvenser om diagnosen foreligger hurtigt osv. Positivt er det, at antallet af dage for patienter ≤ 60 år har været faldende siden 2001.

Tabel 24: Dage fra diagnostisk knoglemarvsundersøgelse til 1. behandlingsdag fordelt på behandlende center og alder, ≤ 60 , > 60 år.

				Dage fra diagnose til kurens start					
				Count	Median	Standard Deviation	Mean	Minimum	Maximum
Alder opdelt	≤ 60	Behandlende center	RH	129	2,00	5,55	3,83	,00	40,00
			Herlev	52	6,00	11,06	9,31	,00	48,00
			Odense	76	3,00	10,11	5,55	,00	76,00
			Århus	109	3,00	30,87	8,33	,00	321,00
			Aalborg	43	2,00	5,17	4,02	,00	28,00
			Øvrige	0
			Total	409	3,00	17,42	6,07	,00	321,00
			> 60	Behandlende center	RH	73	4,00	60,63	18,59
		Herlev	45	5,00	36,70	14,87	,00	231,00	
		Odense	83	6,00	15,43	10,22	,00	98,00	
		Århus	114	7,00	35,26	14,41	,00	306,00	
		Aalborg	56	4,00	8,23	6,21	,00	46,00	
		Øvrige	28	,50	39,74	11,89	,00	210,00	
		Total	399	5,00	36,71	13,03	,00	370,00	

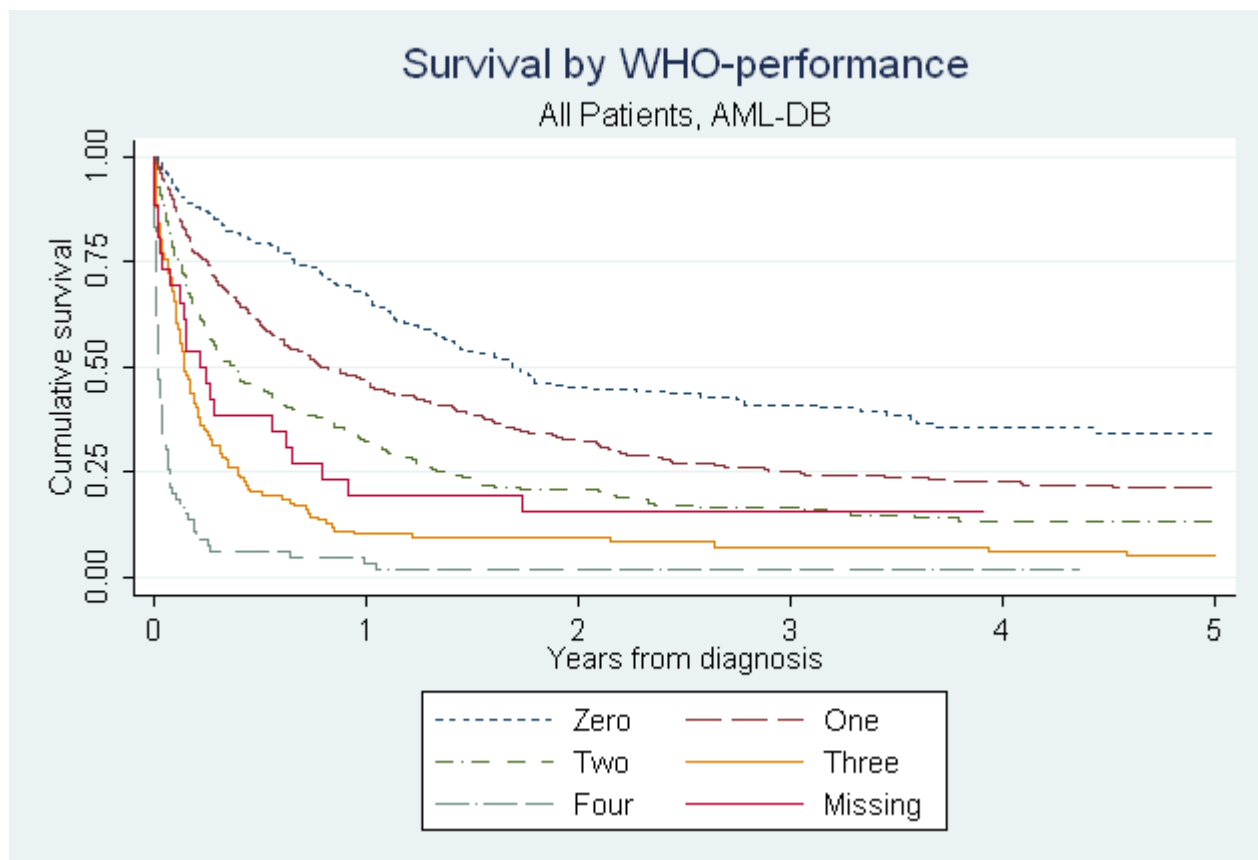
Udsvingene i antal dage fra de enkelte centre afspejler blandt andet de "flaskehalse", der er på de pågældende afdelinger (såsom patologisvartid, venøst katederanlæggelse osv.), men også specielt hyppigt for patienter > 60 år deres ønske om betænkningstid før iværksættelse af behandling. De højeste maksimum dage må tilskrives præparatrevisioner, eller patienter der i første omgang har sagt nej tak til behandling for så efterfølgende at ændre beslutning.

8.2. Indikator 15: Patienter med diagnostisk cytogenetisk/FISH undersøgelse

Data foreligger, men der har vist sig mangelfuld rapportering fra flere centre, hvor man hos nogle patienter har skønnet, at der ikke var ressourcer til at rapportere de relativt tidskrævende cytogenetiske resultater.

9. Andre data

Figur 11: Overlevelse i relation til WHO performance 1130 patienter.



Det fremgår tydeligt, at patientens generelle helbredstilstand (vurderet ved hjælp af WHO performance scale) på diagnosetidspunktet er en af de mest betydende faktorer for behandlingsresultatet.

10. Sammenfatning og fremtidsplan

Ovenstående analyser dokumenterer ens faglige standard og kvalitet på de hæmatologiske afdelinger, vurderet på basis af en række indikatorer med effekt på patientbehandlingen.

De ikke faglige forklaringer på forskelle mellem afdelinger er varierende regionale henvisningsmønstre med selektion af patientgrupper på basis af alder, klinisk status og prognosevurdering på diagnosetidspunktet.

Specielt har det betydning at centerafdelingerne på Herlev og Aalborg Sygehus, som dækkede Københavns Amt og Nordjyllands Amt, modtager alle patienterne fra eget optagelsesområde. Herudover modtager de 3 centreafdelinger i Aarhus, Odense og Rigshospitalet, selekterede oftest unge patienter fra de samarbejdende amter. Af denne årsag er sammenligning mellem disse 2 grupperinger uden mening – som det fremgår af opgørelserne baseret på dataanalyse fra afdelingerne for patologisk anatomi.

Idet databasen har været under strukturelle forandringer har det først i løbet af foråret været muligt at foretage fuldgældige udtræk af data til analyse og samkørsel med øvrige databaser fra cancerregisteret, dødsårsagsregisteret og patobank.

Flere forudsætninger har været afgørende for processen:

At alle hæmatologiske afdelinger har opdateret de allerede inddaterede patienter i den nye database senest 15. december 2006. Ansvarlig herfor har været de enkelte afdelinger.

At analyseportalen er færdig og velfungerende senest 15. december 2006. Ansvarlig herfor har været KMS udviklingsgruppen i H:S.

At der i perioden 15. december 2006 til 15. april 2007 blev foretaget en validering med dødsregisteret og patobank. Ansvarlig herfor var DHS fællesdatabase.

At den fornødne frihed blev opnået til sammenskrivning i perioden 15. maj til 15. juni 2007. Ansvarlig herfor har været de deltagende afdelingers driftsledere.

Disse forudsætninger har begrænset rapportens målsætninger, som derfor afgrænses til at give de foreløbige svar på kvalitetsindikatorerne. Disse indikato-

rer er fastlagt allerede ved databasens oprettelse, og indikatorerne er efterfølgende rettet til, så de fremstår som en del af den Hæmatologiske Fællesdatabase.

Det er første gang, vi anvender indikatorerne direkte til rapporteringen, og det er i den forbindelse konstateret, at der er et behov for at detaljere/ revidere indikatorerne.

Dette vil ske i et tæt samarbejde med den nyligt oprettede Hæmatologisk DMCG som bl.a. får til opgave at vejlede afdelingernes driftsfunktioner med det mål at optimere kvaliteten af diagnostik og behandling af akut leukæmi.

Rapporten er udarbejdet af ALG-gruppen som består af:

Overlæge Ph.D. Mette Skov Holm, Ålborg Sygehus

Professor, overlæge dr.med. Hans E. Johnsen, Ålborg Sygehus

Overlæge Bjarne Bach, Regionshospitalet Viborg

Overlæge dr.med. Gitte Kerndrup, Odense Universitetshospital

Professor overlæge, dr.med., dr.odont., Olav Bergman, Odense Universitetshospital

Overlæge Inge Høgh Dufva, Herlev Hospital

Overlæge dr.med. Ove Juul Nielsen, Rigshospitalet

Overlæge dr.med. Knud Bendix, Århus Universitetshospital, Århus Sygehus

Ledende overlæge dr.med. Jørgen Schøler Kristensen, Århus Universitetshospital, Århus Sygehus (formand)