



UIT

NORGES
ARKTISKE
UNIVERSITET

Det helsevitenskapelige fakultetet

Gir nye behandlingsprotokoller for akutt leukemi flere liggedøgn i sykehus?

Karen Regine Rye MK-14

Masteroppgave i MED-3950, juni 2019

Veileder: Tove Skjelbakken MD, PhD

Biveileder: Anders Vik MD, PhD



Forord

Jeg fikk kontakt med min veileder Tove Skjelbakken våren 2018. Hun hadde noen ideer til oppgaver på temaet akutt leukemi, og valget falt raskt på denne oppgaven. Jeg fikk også Anders Vik med på laget som biveileder.

Formålet med oppgaven er å se hva endringene av aldersgrenser for intensiv kjemoterapi og alloge stamcelletransplantasjon ved akutt leukemi, har gjort når det kommer til generering av liggedøgn ved UNN og på intensivavdelingen der, samt totalt for sykehus i Helse-Nord.

Av min veileder Tove Skjelbakken fikk jeg et uttrekk fra det lokale leukemiregisteret. Dette brukte jeg til å søke opp pasientene i elektronisk pasient journal, hvor jeg hentet de variablene jeg undersøkte i studien.

Da min oppgave krevde at jeg lagde mitt eget register basert på informasjon fra elektronisk pasient journal og forskningsfiler lagret på UNN sin internserver, startet innsamlingen av data samtidig som min sykehuspraksis i slutten av oktober 2018. Innsamlingen av data var mye mer omfattende enn jeg hadde tenkt, og jeg brukte rundt 14 uker på dette. Å lage sitt eget register, førte med seg en del prøving og feiling i begynnelsen, og det tok litt tid før jeg klarte å finne en effektiv måte å hente ut de interessante data på. Det å samle inn all data selv, og lage sitt eget register, har vært en veldig lærerik prosess, samtidig som det tidvis har vært krevende.

Statistikken har også vært utfordrende. Å forstå hvilke tester som skal brukes når, tolke svarene man får ut og sette de inn i sammenheng med hverandre, har vært vanskelig og tidkrevende. Spesielt når jeg etter å ha kjørt all statistikken og skrevet tilhørende avsnitt, innså at populasjonen min ikke var korrekt fordelt, og eneste måte å fikse det på var å dra til Tromsø for å få tilgang til pasientjournalene igjen. Det gjorde jeg 6-8. mai.

Den feilen satte meg tilbake til start på resultat-, diskusjons- og konklusjonsdelen, under 1 mnd. før innleveringsfristen, og resulterte i en stor bekymring for ikke å komme i mål.

Ellers har det vært veldig interessant å få så nøye innsikt i akutt leukemi og hele pasientforløpet, fra begynnelsen av symptomer, diagnostisering, behandlingen og komplikasjoner av sykdom og behandling, samt å se endringen i rutiner over tid. Det har til tider vært en påkjenning å lese gjennom journaldokumenter for ca. 250 pasienter med en svært alvorlig diagnose, da det er langt fra alle som overlever eller som lever liv uten sekveler. Selv om det tidvis har vært mye å ta inn over seg, har det vært et innblikk i min fremtidige hverdag jeg ikke ville vært foruten.

Jeg vil takke mine to veileder Tove Skjelbakken og Anders Vik for all bistand, i form av hjelp med registeret, svar på alt av spørsmål, og tilbakemeldinger i forbindelse med oppgaven. Og en stor takk til Mari Brathovde for eksperthjelp med statistikken.

Karen Regine Rye

Karen Regine Rye

2. juni 2019

Innholdsfortegnelse

1	Innledning.....	1
1.1	Etiologi og patogenese	1
1.2	Behandlingsregimer.....	3
1.2.1	Generelt.....	3
1.2.2	AML	5
1.2.3	ALL	5
1.3	Retningslinjer for behandling	6
1.4	Formålet med oppgaven	6
2	Material og metode.....	8
2.1	Studiepopulasjon	8
2.2	Gjennomføring av oppgaven	8
2.3	Variabler	9
2.4	Statistikk	11
3	Resultater	12
3.1	Frekvenser	12
3.1.1	Alle pasienter.....	12
3.1.2	Pasientgruppen ≥ 60 år	12
3.1.3	Pasientgruppen ≥ 18 år som fikk gjennomført allogene stamcelletransplantasjon	13
3.2	Liggedøgn for de ulike pasientgruppene	13
3.2.1	Pasientgruppen ≥ 60 år	13
3.2.2	Pasientgruppen ≥ 18 år som fikk gjennomført stamcelletransplantasjon	15
3.2.3	Samlet antall liggedøgn for alle pasienter.....	15
4	Diskusjon	17
4.1	Generelt	17
4.2	Pasientgruppen ≥ 60 år	17
4.3	Pasientgruppen ≥ 18 år som fikk gjennomført stamcelletransplantasjon	18
4.4	Beleggstrykk.....	20
4.5	Overordnede målsetninger	20

4.6	Andre studier	21
4.7	Sterke sider ved oppgaven	24
4.8	Svake sider ved oppgaven	24
5	Konklusjon	26
6	Tabeller	28
6.1	Tabell 1. Kjønnfordeling, diagnose og behandling for pasienter med akutt leukemi inkludert i studien (≥ 60 år og alle pasienter ≥ 18 år som har gjennomgått allogene stamcelletransplantasjon) behandlet ved Universitetssykehuset Nord-Norge HF og alle sykehus i Helse-Nord	28
6.2	Tabell 2. Kjønnfordeling, diagnose og behandling for pasienter ≥ 60 år med akutt leukemi behandlet ved Universitetssykehuset Nord-Norge HF og alle sykehus i Helse-Nord	29
6.3	Tabell 3. Kjønnfordeling, diagnose og behandling for pasienter ≥ 18 år med akutt leukemi, som fikk gjennomført allo-SCT behandlet ved Universitetssykehuset Nord-Norge HF og alle sykehus i Helse-Nord	30
7	Figurer	31
7.1	Figur 1 Utviklingen av totalt antall liggedøgn for pasienter ≥ 60 år med akutt leukemi behandlet ved Universitetssykehuset Nord-Norge HF og alle sykehus i Helse-Nord i periode 1 01.01.00-31.12.08 (n=56) og periode 2 01.01.09-31.12.17 (n=88)	31
7.2	Figur 2. Box plot av liggedøgn for pasientgruppen ≥ 60 år, behandlet for akutt leukemi ved Universitetssykehuset Nord-Norge HF i periode 1 01.01.00-31.12.08 (n=44) og periode 2 01.01.09-31.12.17 (n=77)	32
7.3	Figur 3. Box plot av liggedøgn for pasientgruppen ≥ 60 år, behandlet for akutt leukemi ved alle sykehus i helse-Nord i periode 1 01.01.00-31.12.08 (n=56) og periode 2 01.01.09-31.12.17 (n=86)	32
7.4	Figur 4. Box plot av liggedøgn på intensivavdeling for pasientgruppen ≥ 60 år, behandlet for akutt leukemi ved Universitetssykehuset Nord-Norge HF i periode 1 01.01.00-31.12.08 (n=7) og periode 2 01.01.09-31.12.17 (n=30)	33
7.5	Figur 5. Utviklingen av totalt antall liggedøgn for pasienter ≥ 18 år behandlet for akutt leukemi ved Universitetssykehuset Nord-Norge HF og som har gjennomgått allo-SCT i periode 1 01.01.00-31.12.08 (n=11) og periode 2 01.01.09-31.12.17 (n=17)	34

7.6	Figur 6. Box plot av totalt antall liggedøgn for pasienter ≥ 18 år behandlet for akutt leukemi ved Universitetssykehuset Nord-Norge HF og som har gjennomgått allo-SCT i periode 1 01.01.00-31.12.08 (n=11) og periode 2 01.01.09-31.12.17 (n=17)	35
7.7	Figur 7. Box plot av totalt antall liggedøgn for pasienter ≥ 18 år behandlet for akutt leukemi ved alle sykehus i Helse-Nord og som har gjennomgått allo-SCT i periode 1 01.01.00-31.12.08 (n=11) og periode 2 01.01.09-31.12.17 (n=17)	36
7.8	Figur 8. Box plot av liggedøgn på intensivavdeling for pasientgruppen ≥ 18 år, behandlet for akutt leukemi ved Universitetssykehuset Nord-Norge HF og som har gjennomgått allo-SCT i periode 1 01.01.00-31.12.08 (n=2) og periode 2 01.01.09-31.12.17 (n=6).....	37
7.9	Figur 9. Inndeling av pasientgrupper undersøkt i denne studien med akutt leukemi behandlet ved Universitetssykehuset Nord-Norge HF og alle sykehus i Helse-Nord i periode 1 01.01.00-31.12.08 og periode 2 01.01.09-31.12.17	37
8	Referanser	38
9	Sammendrag av kunnskapsevalueringer	41

Sammendrag

Bakgrunn

De siste 20 årene har det kommet flere endringer av retningslinjer for behandlingsregimer av akutt leukemi, hvor stadig eldre pasienter i dag får mer intensiv behandling i form av kjemoterapi med kurativt siktemål, og gjennomfører stamcelletransplantasjon. I denne oppgaven har vi sett på om en slik endring har ført til at pasienter med akutt leukemi generer flere liggedøgn i sykehus enn tidligere.

Metode

Ved hjelp av uttrekk fra det lokale leukemiregisteret ved Universitetssykehuset Nord-Norge HF ble det etablert et separat kvalitetsregister med utgangspunkt i to pasientgrupper; de ≥ 60 år og de ≥ 18 år som fikk gjennomført allogen stamcelletransplantasjon. Sammenlikning av liggetid i sykehus og på intensiv avdeling ble utført mellom tidsperiodene 01.01.00-31.12.08 og 01.01.09-31.12.17. De ulike variablene undersøkt i studien ble funnet i pasientenes elektroniske journal. Det ble bruk deskriptiv statistikk, t-test og ikke-parametriske tester.

Resultat

Det ble inkludert totalt 168 pasienter i studien. Totalt 144 pasienter var i gruppen ≥ 60 år (median alder 71 år i begge perioder). Det var totalt 28 pasienter ≥ 18 år som fikk gjennomført allogen stamcelletransplantasjon (median alder 40 år periode 1 og 47 år periode 2), fire av disse var ≥ 60 år. For begge gruppene var det flere pasienter i periode 2, hhv. 88 mot 56 for de ≥ 60 og 17 mot 11 for de ≥ 18 år som fikk gjennomført allo-SCT. Det var ingen statistisk signifikant økning fra periode 1 til 2 i gjennomsnittlig antall liggedøgn for noen av gruppene, men det var en statistisk signifikant økning i median antall liggedøgn ved UNN for pasientgruppen ≥ 60 år og en grensesignifikant økning i median antall liggedøgn totalt ved alle sykehus. Det var en økning i absolutt antall liggedøgn på sykehus med 2627 liggedøgn totalt for alle pasientene per år, tilsvarende en årlig økning på hhv. 0,9 sengeplasser ved UNN og 1,1 sengeplasser totalt ved alle sykehus i Helse Nord inklusive UNN.

Konklusjon

Dreiningen mot mer intensiv behandling hos stadig eldre pasienter med akutt leukemi har ført til totalt mer liggetid i sykehus, spesielt ved UNN.

Begrepsforklaringer og forkortelser

- **ALL:** akutt lymfoblastisk leukemi
- **Allo-SCT:** allogen stamcelletransplantasjon
- **AML:** akutt myelogen leukemi
- **Bias:** predisposisjon til fordel for en reaksjonsmåte
- **Beleggsrapport:** oversikt i elektronisk pasient journal som viser dato inn og ut fra sykehus for pasienter, samt diagnoser og prosedyrer under oppholdet
- **ECOG:** et standardisert klassifikasjonssystem som beskriver pasientens funksjonsstatus. ECOG 0 = ingen begrensninger, ECOG 5 = død
- **EPJ:** elektronisk pasient journal
- **FAB klassifikasjon:** French-American-British klassifikasjon
- **Fatigue:** følelse av trøtthet, kraftløshet og mangel på motivasjon
- **Ikke-intensiv/sykdomsstabiliserende kjemoterapi:** cellegift gitt som livsforlengende behandling, samt bedring av livskvalitet
- **Induksjonsbehandling:** den første fasen av cellegiftsbehandlingen
- **Insidens:** antall nye tilfeller per år
- **Intensiv/kurativ kjemoterapi:** kraftig cellegiftbehandling med kurasjon som mål
- **Konsolideringskur:** cellegiftbehandling etter at pasienten har gjennomgått induksjonsbehandling
- **Komorbiditet:** samsykkelighet er nærværet av en eller flere sykdommer foruten en primær sykdom
- **MDS:** myelodysplastisk syndrom
- **Morbiditet:** sykkelighet
- **Mortalitet:** dødelighet
- **MPAL:** mixed phenotype acute leukemia/akutt udifferensiert leukemi
- **NPR:** Norsk pasientregister nummer
- **Overall survival/OS:** andelen personer i en studie eller behandlingsgruppe som fortsatt lever i en viss periode etter at de ble diagnostisert eller startet behandling for en sykdom, som for eksempel kreft. I en klinisk studie er måling av OS en måte å se hvor godt en ny behandling fungerer

- **Palliativ/støttebehandling:** behandling rettet mot terapi- eller sykdomsrelaterte komplikasjoner som antibiotika mot infeksjoner, eller blodoverføringer ved anemi, samt lindrende behandling
- **Prevalens:** totalt antall tilfeller på et gitt tidspunkt
- **Residiv:** tilbakefall av sykdommen
- **Remisjon:** sykdommen kan ikke lenger påvises med konvensjonelt brukte metoder, men er ikke ensbetydende med helbredelse av sykdommen
- **Sekveler:** følgetilstand eller resttilstand etter sykdom eller skade
- **WHO:** World Health Organization

1 Innledning

1.1 Etiologi og patogenese

«Leukemi kjennetegnes ved økning av unormale leukocytter i benmarg. Sykdommen kan utvikles når en umoden blodcelle, som har evne til selvfornyelse og vekstfortrinn i forhold til normale celler, grunnlegger en leukemisk klon. Medfødt eller ervervet svikt i den immunologiske overvåkingen kan bidra til at en leukemisk klon får etablere seg.» (1). I de fleste tilfeller oppstår leukemi som primærsykdom og årsaken er ikke kjent, men akutt leukemi kan oppstå sekundært til strålebehandling eller kjemoterapi for annen malignitet, etter immunterapi for blant annet reumatologiske sykdommer, eller som en videreutvikling av en lavgradig malign hematologisk sykdom som myelodysplastisk syndrom (MDS) (2).

Akutt leukemi deles inn i to hovedgrupper: Akutt myelogen leukemi (AML) og akutt lymfoblastisk leukemi (ALL). AML er klonal ekspansjon av umodne myeloide celler (granulocytt-, monocytt-, erytrocytt- og/eller megakaryocyttrækken), kalt myeloblast, og ALL er klonal ekspansjon av umodne lymfatiske (B- eller T-lymfocytter) celler, kalt lymfoblast (1). En liten del akutte leukemier har både myelogene og lymfoblastiske kjennetegn, av og til også i en og samme celle. Disse leukemiene kalles akutt udifferensiert leukemi eller mixed phenotype acute leukemia (MPAL) (3). Generelt diagnostisk kriterium for å kalle det AML er minst 20% myeloblaster blant totalt antall kjerneholdige celler i beinmargen, og for ALL mer enn 25% lymfoblaster i beinmarg (4, 5).

I Norge ble det i 2016 registrert 180 nye tilfeller akutt leukemi hos pasienter ≥ 15 år (6). Det er svært få barn som diagnostiseres med AML, og insidensen øker med økende alder. Median alder på diagnositidspunkt av AML, er 70 år (7). For ALL er det motsatt, med høyest insidens hos barn og synkende med alderen. Barn utgjør 85% av tilfellene av ALL, og den høyeste insidensen er mellom 3 og 7 år (5). For pasienter ≥ 15 år som fikk diagnostisert akutt leukemi i Norge i 2016, var fordelingen 77,2 % akutt myelogen leukemi og 22,7 % akutt lymfoblastisk leukemi, hhv. 139 stk. (74 menn og 65 kvinner) og 41 stk. (30 menn og 11 kvinner) i følge NORDCAN. For pasienter ≥ 18 år er fordelingen ca. 80% AML og 20% ALL (1).

Totalprevalensen per 100.000 (per 31.12.2016) for pasienter ≥ 15 år for AML var 277 for menn og 284 for kvinner, og for ALL var det 567 for menn og 500 for kvinner. Relativ 5-års overlevelse (%) i 2012-2016 for AML var 19 [95% KI: 16, 23] for menn og 20 [95% KI: 17, 24] for kvinner, mens den for ALL var 66 [95% KI: 59, 74] for menn og 39 [95% KI: 32, 48] for kvinner (6).

Akutt leukemi har 100% dødelighet uten behandling. Ubehandlede pasienter dør i løpet av uker eller måneder, oftest som et resultat av infeksjoner eller blødninger. Klinisk kan AML og ALL presentere seg ganske likt, med tegn på raskt progredierende beinmargssvikt. Det er mange uspesifikke symptomer som vekttap, fatigue, feber, nattesvette og tap av appetitt. Pasienter kan også ha symptomer på lave celletall, som anemi, hyppige infeksjoner, og unormal blødningstendens i hud/slimhinner (4, 5, 8, 9). Myeloblastene ved AML er større enn de normale hvite blodlegemene, og kan ha problemer med å komme gjennom små blodkar. Ved veldig høy konsentrasjon av myeloblaster, kan blastene blokkere små blodkar, slik at det er vanskelig for røde blodlegemer å komme forbi med oksygen til vevet. Avhengig av hvor i kroppen disse blokkeringene skjer, sees lignende symptomer som ved blodpropp (8). Ved ALL kan man også se symptomer som forstørret milt og lever, forstørrede lymfeknuter, og ledd og skjelettsmerter. Dette er på grunn av spredning av lymfoblaster til andre organer (9).

AML og ALL har ulike subtyper basert på diagnostiske kriterier, som hvilken celletype leukemien har utviklet seg fra, og basert på spesifikke mutasjoner/genetiske abnormiteter. Undersøkelsene for å fastslå korrekt leukemidiagnose og subtype er blodutstryk, beinmargsutstryk, cytogenetiske undersøkelser og immunfenotyping. Det å fastslå nøyaktig type leukemi og subtype har, sammen med klinisk vurdering av pasienten, konsekvens for valg av behandlingsregime. Klassifiseringen sier også noe om prognose. For AML brukes en kombinasjon av FAB (Fransk-Amerikansk-Britisk) og WHO (World Health Organization)-klassifisering. For ALL, brukes risikogrupper, samt WHO-klassifiseringen (3-5, 10).

1.2 Behandlingsregimer

1.2.1 Generelt

Behandling ved akutt leukemi deles inn i intensiv/kurativ, ikke-intensiv/sykdoms-stabiliserende eller palliativ/støttebehandling. Unge pasienter blir i all hovedsak behandlet med kurativ hensikt, dvs. et behandlingsregime med intensiv kjemoterapi. Med nye retningslinjer får også stadig eldre pasienter denne behandlingen (11). Dersom pasienter vurderes til å ikke tåle et intensivt behandlingsregime, kan de til behandles med ikke-intensiv kjemoterapi. Med ikke-intensiv eller sykdomsstabiliserende kjemoterapi, er sjansen for remisjon liten, men her er målet med behandlingen å forlenge levetiden, minske symptomer og bedre livskvaliteten. For de pasientene hvor verken intensiv- eller ikke-intensiv kjemoterapi er aktuelt, vil disse motta palliativ-/støttebehandling. Her er leveutsiktene korte, og en slik type behandling vil gi pasientene muligheten til å være mest mulig hjemme (7).

«Eldre pasienter» defineres i de fleste kliniske studier på AML som pasienter ≥ 60 år. Hovedprinsippet for intensiv behandling av leukemi, er det samme for alle aldersgrupper. Derimot har eldre pasienter, sammenlignet med de yngre, oftere terapieresistens som blant annet skyldes endret tumorbiologi, oftere negativ prognostisk cytogenetikk, økt hyppighet av mutasjoner, og AML sekundært til et myelodysplastisk syndrom, som alle er faktorer som vanskeliggjør behandling (12-14). I tillegg har eldre pasienter aldersrelatert nedsatt organfunksjon, som nedsatt eliminasjon fra nyrer og nedsatt metabolisme i lever av toksiske substanser, og de har derfor større risiko for behandlingsrelatert toksisitet, morbiditet og mortalitet (15).

Det finnes ingen konsensus for behandling av akutt leukemi hos eldre pasienter. Dersom det vurderes at pasienten skal ha behandling med kurativt siktemål, får de ofte det som kalles «aldersjustert behandlingsregime», et regime med lavere intensivitet enn det som ville vært gitt til en yngre pasient, for å prøve å finne balansen mellom å behandle sykdommen og minimere risikoen for utstrakt morbiditet og mortalitet (16).

Kjemoterapi, eller cellegift, er medikamenter som er sterkt giftig for celler, og virker ved å stoppe celledelingen. Vev i rask deling er mest utsatt for den toksiske effekten av cellegift, og ettersom kreftceller har en tendens til raskere celledeling enn friske celler, gjør det kreftcellene til et godt siktemål for cellegiften. Dog finnes det liten grad av selektive angrepspunkter for cellegiften, da de biologiske prosessene i stor grad er like i normale og ondartede celler. Friske beinmargsceller har også rask celledeling, og er derfor spesielt utsatt for den toksiske effekten av cellegift. Pasienter som får cellegift kan dermed få lave celletall i alle cellerekker ved at celledelingen i beinmargen svekkes, og de symptomer dette medfører (17-19). Effekten av kjemoterapi på cellene, varierer med intensiteten av behandlingen.

Lavt antall hvite blodlegemer kan føre til infeksjoner, lavt antall blodplater kan føre til blødninger og lavt antall røde blodlegemer kan gi anemisymptomer. Flesteparten av de mest alvorlige akutte bivirkningene av cellegift og de behandlingsrelaterte dødsfallene, skyldes lavt antall hvite blodlegemer og påfølgende infeksjon (17-19). Med optimal støttebehandling i form av antibiotika eller blodoverføringer, er terapirelatert mortalitet lav for yngre pasienter (< 5 %) som mottar intensiv cellegiftbehandling, men øker med alderen (20). Avhengig av typen cellegift som blir gitt, kan pasienter også få organspesifikke bivirkninger, som polyneuropati eller kardiomyopati (17-19).

For de pasientene som behandles med kurativt siktemål og som har intermediær eller høy risiko for residiv, kan det være aktuelt med stamcelletransplantasjon i første remisjon (4). Stamcelletransplantasjon er transplantasjon av de bloddannende cellene i beinmargen, og kalles også beinmargstransplantasjon. Allogen stamcelletransplantasjon (allo-SCT) betyr at stamcellene kommer fra et annet individ enn pasienten selv, og gis fra den friske donoren til pasienten (21). Bruken av stamceller tillater intensiv behandling med kjemoterapi og minsker risikoen for tilbakefall. Beslutningen om transplantasjon vurderes individuelt for hver pasient, og gevinsten av residivfri overlevelse med transplantasjon må overveie risikoen for prosedyrerelatert død, for at det skal være aktuelt å gjennomføre. Allo-SCT har potensielle alvorlige bivirkninger hvor to immunsystem kan angripe hverandre, samt prosedyrerelatert død på 15-20% i første remisjon, selv hos unge pasienter (4).

1.2.2 AML

Det er flere kurative behandlingsregimer å velge mellom ved AML. Når man skal bestemme behandlingsregime, deler man AML inn i akutt promyelocytisk leukemi (APL) og ikke-APL. Valg av behandlingsregime for ikke-APL baserer seg på subtype, pasientens kliniske status (som funksjonsstatus og komorbiditet), i tillegg til alder. Dette henger sammen med forventet behandlingsrelatert morbiditet og mortalitet. Intensiv behandling består av to deler; induksjonsbehandling med intensiv kjemoterapi, og konsolideringsbehandling med enten intensiv kjemoterapi eller allo-SCT (4).

Induksjonskuren er den første fasen av cellegiftbehandlingen. Den er kort og intensiv, og varer vanligvis i en uke. Målet er å fjerne alle leukemiceller (blaster) fra blodet og å redusere antall blaster i benmargen til et normalt nivå, altså å bringe pasienten i remisjon.

Konsolideringsbehandling er cellegift gitt etter at pasienten har kommet seg fra induksjon.

Det er for å drepe resterende leukemiceller som fortsatt er tilstede, men ikke kan måles. For konsolideringsbehandlingen er cellegiften gitt i sykluser, med hver behandlingsperiode etterfulgt av en kort hvileperiode for å tillate kroppen tid til å hente seg inn igjen (17, 18).

Pasienter diagnostisert med APL har andre behandlingsregimer, og skal blant annet ha all-trans retinsyre (ATRA) umiddelbart da sykdommen er ledsaget av blødningstendens (7).

Denne pasientgruppen får også vedlikeholdsbehandling med cellegift (17).

1.2.3 ALL

For ALL er behandlingen mer langvarig enn for AML. Det intensive behandlingsregimet som gis til voksne pasienter i Norge per dags dato er NOPHO-ALL 2008, som del av en studie.

Dette behandlingsregimet ble i utgangspunktet brukt på pediatriske pasienter, og regimet består av tre deler. Induksjonskuren er kort og intensiv, og varer vanligvis omtrent en måned.

Deretter gis 7-9 konsolideringskurer, som også er intensive, over et par måneder (3, 4, 18).

Allo-SCT er standardbehandling ved annen remisjon (7). ALL pasienter får til slutt

vedlikeholdsbehandling, som er mindre intensiv, i vanligvis ca. 2 år. Total behandlingstid er ca. 2,5 år (3, 4, 18).

1.3 Retningslinjer for behandling

Selv om insidensen av akutt leukemi har holdt seg relativt stabil over mange år, har behandling av voksne med akutt leukemi endret seg vesentlig de siste årene (1, 6). Stadig eldre pasienter får intensiv kjemoterapi, og stadig flere får tilbud om allogen stamcelletransplantasjon.

Tidligere ble intensiv kjemoterapi med kurativt siktemål bare tilbudt pasienter < 60 år. Nå gis intensiv kjemoterapi etter individuell vurdering, og aldersgrensene for når stamcelletransplantasjon tilbys, økes stadig. Sammenlignet med de spesifikke aldersgrensene fra for eksempel 2001, ser man en klar utvidelse av hvem som får tilbud om denne typen behandling. (7)

Forutsetningene for allogen stamcelletransplantasjon med konvensjonell kondisjonering var i 2001: «*Pasienten må ikke ha alvorlig kompliserende sykdom, og det må foreligge en egnet giver. Ved bruk av familiegiver er transplantasjon aktuelt til pasienter under ca. 60 år. Ubeslektet, HLA-identisk giver, er aktuelt for utvalgte pasienter under ca. 55 år.*» (22).

I 2016 var anbefalingene for behandling av AML «*Induksjonsbehandling opp til 65 år [...] som kontinuerlig døgninfusjon i 7 døgn*», «*Induksjonsbehandling hos pasienter 66 – 80 år etter individuell vurdering [...] i 7 døgn*» og «*Allogen stamcelletransplantasjon (SCT) i CR1: Høy residivrisiko opp til 70 år: aktuelt med familie- eller ubeslektet giver.*» (7).

1.4 Formålet med oppgaven

Med utgangspunkt i fire pasientgrupper, pasienter ≥ 60 år og alle pasienter ≥ 18 år som har gjennomført allogen stamcelletransplantasjon i to tidsperioder (figur 3-4) skal det registreres gjennomsnittlig, median og totalt antall liggedøgn ved UNN og intensivavdelingen ved UNN og totalt for sykehus i Helse-Nord, og eventuell endring mellom de to tidsperiodene. Vil økt alder i pasientgruppene som mottar behandling for sin akutte leukemi føre til økning i antall

liggedøgn og intensivdøgn? Pasienter skrives også tidligere ut fra Haukeland og Rikshospitalet etter allo-SCT, noe som fører til at Hematologisk avd. UNN nå har tatt over deler av sykehusoppholdet som tidligere ble tilbragt på andre sykehus.

Formålet med oppgaven er å se hva endringene av aldersgrenser for intensiv kjemoterapi og allogen stamcelletransplantasjon, ved akutt leukemi, har gjort når det kommer til generering av liggedøgn ved UNN, på intensivavdelingen og totalt for sykehus i Helse-Nord.

2 Material og metode

2.1 Studiepopulasjon

I 2000 ble det etablert et nasjonalt register for akutte leukemier og lymfoblastiske lymfomer. Registeret ble primært etablert for pasienter mellom 15-60 år, men det lokale registeret for Helse-Nord har data også for eldre pasienter. Gjennom lokalt register for akutte leukemier, hvor det per i dag er registrert i ca. 250 voksne pasienter, er det mulig å hente ut et utvalg av pasienter for å finne forskjeller mellom ulike perioder. Pasientene inkludert i studien var alle ≥ 60 år med diagnosen akutt leukemi og alle ≥ 18 år med akutt leukemi som har gjennomført stamcelletransplantasjon, diagnostisert fra 2000-2017.

2.2 Gjennomføring av oppgaven

Denne studien ble gjennomført som en retrospektiv studie gjennomført med data hentet ut fra det lokale leukemiregisteret. Det ble søkt til personvernombudet med saksnummer 2018/3793 om tillatelse til bruk av og etablering av kvalitetsregister med prosjektnummer 02090. Etter godkjenning, ble det opprettet to separate Excel-filer; en fil med NPR-nummer (Norsk pasientregister nummer) og en fil med kodeliste over de variablene som skulle undersøkes. Dataene ble lagret aidentifisert på forskningsserveren til UNN.

NPR-numrene ble brukt til å søke opp pasientene i elektronisk pasientjournal (EPJ), hvor de ulike variablene som skulle undersøkes ble hentet ut. Data om type akutt leukemi, type behandling gitt, antall liggedøgn på sengepost og intensivavdeling osv. for disse pasientene ble hentet ut, og lagt inn i kvalitetsregisteret.

Det var totalt 265 NPR-nummer hentet fra det lokale registeret for pasienter med akutt leukemi. Dette var kvinner og menn fra 15 til 92 år, diagnostisert med akutt leukemi mellom 01.01.00 og 31.12.17. Etter å ha fullført datainnsamlingen ved hjelp av informasjonen tilgjengelig i pasientjournalene, var det 236 pasienter som ble inkludert i registeret, og

30 pasienter ble ekskludert. Én pasient ble inkludert to ganger, da vedkommende fikk AML to ganger, og dette ikke var regnet som residiv, men to separate sykdomstilfeller.

Av de som ble ekskludert var det tre pasienter uten journaldokumenter og derfor trolig ikke har vært i behandling på UNN, to pasienter uten NPR-nummer og ni pasienter som var registrert to ganger med samme NPR-nummer. Tre pasienter feilregistrert med annen kreftdiagnose (Non-Hodgkins T-celle lymfom lymfoblastisk og myeloid sarkom), og en pasient som var feilregistrert uten kreftdiagnose. En pasient flyttet ut av Norge etter første behandling og en pasient som flyttet til en annen by i Norge, og disse var derfor ikke var mulig å følge videre i pasientforløpet. 10 pasienter ble ekskludert pga. alder < 18 år. Dette skyldes at i første periode og en del av andre tidsperiode ble pasienter med akutt leukemi ≥ 15 år behandlet på hematologisk avdeling, men i siste del av periode 2 ble alle pasienter < 18 år diagnostisert og behandlet ved barneavdelingen. Alle pasienter < 18 år er ekskludert fra studien for å få like grupper i begge tidsperiodene.

Av de 236 pasientene som ble inkludert i registeret, var 144 pasienter ≥ 60 år, og 28 pasienter ≥ 18 år og fikk gjennomført allogen stamcelletransplantasjon. Av de 28 som fikk gjennomført allogen stamcelletransplantasjon, var 4 pasienter også ≥ 60 år, som gir en total på 168 pasienter som ble inkludert i studien.

2.3 Variabler

De ulike variablene som ble registrert var;

- Kjønn
- Alder ved diagnose
- Diagnosedato
- Tidsperiode diagnostisert: periode 1; 01.01.00-31.12.08, periode 2; 01.01.09-31.12.17
- Type leukemi: AML, ALL eller ukjent

- Type behandling: intensiv kjemoterapi, ikke-intensiv kjemoterapi, kjemoterapi ikke gitt, kjemoterapi ikke ønsket av pasient.
- Stamcelletransplantasjon (allo-SCT): ja eller nei
- Dato for eventuell allo-SCT
- Levende eller død ved registreringstidspunktet
- Dato eventuell død
- Antall liggedøgn, UNN Tromsø
- Antall liggedøgn, intensivavdelingen ved UNN Tromsø
- Antall liggedøgn sykehus totalt, inklusiv UNN Tromsø

De fleste variablene ble innhentet ved å lese epikriser og andre journaldokumenter for alle pasientene. Antall liggedøgn ved UNN og totalt ved alle sykehus, ble innhentet ved i tillegg å opprette en belegg rapport (rapport med inn- og ut dato) for hver enkelt pasient. Det ble registrert alle liggedøgn knyttet til primærdiagnosen akutt leukemi, samt liggedøgn som følge av terapi relaterte komplikasjoner. For pasientene som fikk gjennomført allo-SCT er liggedøgnene fra transplantasjonsenhetene også inkludert.

De definerte tidsperiodene avgrenset registreringen av liggedøgn innenfor sin periode. Det betyr at for pasienter diagnostisert innenfor tidsperiode 1, fra 01.01.00 til 31.12.08, ble bare liggedøgn på sykehus innenfor denne perioden registrert, uavhengig av om pasientforløpet var lenger. Det samme gjelder for de pasientene som ble diagnostisert i tidsperiode 2, fra 01.01.09 til 31.12.17.

Pasienter med akutt leukemi kan motta behandling med ulik behandlingshensikt i løpet av pasientforløpet, for eksempel kan man starte med intensiv kjemoterapi, og videre få kun støttebehandling. Det er den primære behandlingen som er utgangspunktet for hva som noteres som mottatt behandling i denne studien. For pasientgruppen som fikk gjennomført stamcelletransplantasjon, fikk alle intensiv kjemoterapi, da stamcellebehandling er en del et kurativt behandlingsregime.

2.4 Statistikk

Data fra kodelisten i Excel ble overført til statistikkprogrammet SPSS versjon 25. Det ble undersøkt hvorvidt variablene var normalfordelt ved visuell bedømmelse av histogrammer og ved bruk av Shapiro-Wilk normalitetstest.

Frekvenser i pasientgruppene presenteres med deskriptiv statistikk, ved bruk av sentralitet og spredning.

Det ble gjennomført ett-utvalgs t-test, to-utvalgs t-test, ikke-parametriske tester, samt kji-kvadrat, test for å se på forskjeller mellom grupper.

Nullhypotesen er at liggedøgn er likt for hhv. pasienter ≥ 60 år som behandles i første og andre tidsperiode, og for pasienter ≥ 18 år som gjennomgår allogen stamcelletransplantasjon i de to periodene.

3 Resultater

3.1 Frekvenser

3.1.1 Alle pasienter

Tabell 1 viser totalt 168 pasienter, 81 menn og 87 kvinner, inkludert i studien, fordelt på 67 pasienter i tidsperiode 1 og 101 i tidsperiode 2. Samlet for de to periodene ble 143 av pasientene diagnostisert med AML, og 23 ble diagnostisert med ALL, hhv. 59 og 7 i periode 1 og 84 og 16 i periode 2. Behandling med kurativ målsetning ble gitt til gjennomsnittlig 3,6 pasienter per år i den første tidsperioden og til 6,7 pasienter per år i den andre tidsperioden ($p=0.16$). Gjennomsnittlig antall pasienter innlagt på intensivavdelingen per år var 1 pasient i tidsperiode 1 og 3,9 pasienter per år i tidsperiode 2 ($p<0.01$).

3.1.2 Pasientgruppen ≥ 60 år

I pasientgruppen ≥ 60 år, ble 56 pasienter diagnostisert i første tidsperiode og 88 pasienter i andre tidsperiode (tabell 2). Mer enn dobbelt så mange pasienter i denne pasientgruppen fikk intensiv behandling i periode 2 sammenliknet med periode 1, med hhv. gjennomsnittlig 2,3 pasienter per år behandling med kurativ målsetning i periode 1 og 5,2 pasienter per år i periode 2 ($p=0.09$). I periode 1 fikk gjennomsnittlig 2,8 pasienter per år ikke-intensiv behandling, og i tidsperiode 2 fikk gjennomsnittlig 3,6 pasienter per år ikke-intensiv behandling. Med hensyn til intensivopphold for disse pasientene, var det over firedobling i gjennomsnittlig antall pasienter som var innlagt på intensivavdeling, med økning fra 0,8 pasienter per år i periode 1 til 3,3 pasienter per år i periode 2 ($p=0.01$).

Gjennomsnittlig alder ved diagnostetidspunktet for de ≥ 60 år var [95%-konfidensintervall] 71,6 år [95% KI: 69.5, 73.7] i periode 1 og 72,4 år [95% KI: 70.7, 74.1] i periode 2 ($p=0.72$). Medianalderen (variasjonsbredde) ved diagnostetidspunktet for pasientgruppen ≥ 60 år var lik i begge perioder, hhv 71 år (60-91 år) og 71 år (61-92 år) ($p=0.97$).

For de som mottok intensiv kjemoterapi var gjennomsnittsalderen ved diagnosetidspunktet 65,8 år [95% KI: 63.4, 68.1] i periode 1 og 67,7 år [95% KI: 66.3, 69.1] ($p=0.89$). Medianalder (variasjonsbredde) for de som mottok intensiv behandling var 64 år (60-77 år) i tidsperiode 1, og 67 år (60-79 år) i tidsperiode 2 ($p=0.21$).

3.1.3 Pasientgruppen ≥ 18 år som fikk gjennomført allogene stamcelletransplantasjon

Tabell 3 viser at flere i pasientgruppen ≥ 18 år gjennomførte stamcelletransplantasjon i tidsperiode 2 ($n=17$) sammenliknet med tidsperiode 1 ($n=11$). Dette tilsvarer gjennomsnittlig 1,2 pasienter per år i første tidsperiode og 1,9 pasienter per år i andre tidsperiode. Denne pasientgruppen hadde gjennomsnittlig 0,2 pasienter per år innlagt på intensivavdeling i periode 1, og 0,7 pasienter per år i periode to ($p=0.42$).

Gjennomsnittlig alder ved diagnosetidspunktet var 42,7 år [95% KI: 36, 48,6] i periode 1 og 44,7 år [95% KI: 36.6, 52.8] i periode 2 ($p=0.11$). Medianalderen (variasjonsbredden) for pasientgruppen ≥ 18 år var hhv. 40 år (24-57 år) i periode 1, og 47 år (18-67 år) i periode 2 ($p=0.44$).

3.2 Liggedøgn for de ulike pasientgruppene

3.2.1 Pasientgruppen ≥ 60 år

Sammenliknet med tidsperiode 1, var det 2518 flere liggedøgn ved UNN for pasientgruppen ≥ 60 år i periode 2. Totalt antall liggedøgn ved UNN for pasientgruppen ≥ 60 år, var 2162 (gjennomsnittlig 240 liggedøgn per år) i periode 1, og 4680 liggedøgn (gjennomsnittlig 520 liggedøgn per år) i periode 2 (figur 1). Totalt for alle sykehus inklusiv UNN var totalt antall liggedøgn i 3475 (386 liggedøgn per år) i periode 1, og 5983 (665 liggedøgn per år) i periode 2. For alle sykehus samlet var det en økning på 2508 liggedøgn for denne pasientgruppen i periode 2 sammenliknet med periode 1. Totalt antall liggedøgn på intensivavdeling ved UNN for disse pasientene økte fra 76 liggedøgn i periode 1 til 261 liggedøgn i periode 2. Det er en økning på 185 liggedøgn fra første til andre periode (figur 1).

I periode 1 var median antall liggedøgn 28,0 (figur 2) og gjennomsnittlig antall liggedøgn 49,1 [95% KI: 32.1, 66.1] ved UNN. I periode 2 var median antall liggedøgn 48,0 (figur 2) og gjennomsnittlig antall liggedøgn 60,8 [95% KI: 48.6, 72.3]. Det var ingen statistisk signifikant forskjell i gjennomsnittlig antall liggedøgn per pasient ($p=0.26$), men det var en statistisk signifikant forskjell i median antall liggedøgn mellom de to tidsperiodene ($p=0.04$).

Totalt for alle sykehus var median antall liggedøgn 34,5 (figur 3) og gjennomsnittlig antall liggedøgn 62,1 [95% KI: 45.6, 78.5] i periode 1. I periode to var median antall liggedøgn 53,0 (figur 3) og gjennomsnittlig antall liggedøgn 68 [95% KI: 55.4, 80.6]. Det var totalt for alle sykehus ingen statistisk signifikant forskjell i gjennomsnittlig antall liggedøgn per pasient ($p=0.57$), men grensesignifikant forskjell for median antall liggedøgn mellom de to tidsperiodene ($p=0.06$).

Sammenligner man liggedøgn mellom de som fikk intensiv og de som fikk ikke-intensiv kjemoterapi, lå de som fikk intensiv kjemoterapi lenger på sykehus. Ved UNN i periode 1 hadde gruppen som fikk intensiv kjemoterapi median antall liggedøgn 52,0 og i gjennomsnitt 79,5 liggedøgn [95% KI: 48.9, 110.0] mot median antall liggedøgn 11,0 og i gjennomsnitt 24,0 liggedøgn [95% KI: 10.1, 37.8] hos de som fikk ikke-intensiv kjemoterapi. I periode 2 var median antall liggedøgn 63,5 og gjennomsnittlig 82,6 liggedøgn [95% KI: 65.8, 99.4] for de med intensiv kjemoterapi, og median antall liggedøgn 29,0 og gjennomsnittlig antall liggedøgn 31,4 [95% KI: 20.5, 42.3] for de som fikk ikke-intensiv kjemoterapi.

Samme tendens finnes totalt for alle sykehus med median antall liggedøgn 77,0 og i gjennomsnitt 98,3 liggedøgn [95% KI: 63.8, 132.8] for de som fikk intensiv kjemoterapi i periode 1 mot median antall liggedøgn 30,0 og i gjennomsnitt 45,8 liggedøgn [95% KI: 28.6, 63.0] for de som fikk ikke-intensiv kjemoterapi. I periode 2 var median antall liggedøgn 88 og gjennomsnittlig antall liggedøgn 99,0 [95% KI: 80.5, 117.4] for de med intensiv kjemoterapi, og median antall liggedøgn 33,5 og gjennomsnittlig antall liggedøgn 38,3 [95% KI: 28.2, 48.4] for de som fikk ikke-intensiv kjemoterapi.

3.2.2 Pasientgruppen ≥ 18 år som fikk gjennomført stamcelletransplantasjon

Sammenliknet med periode 1, var det 483 flere liggedøgn ved UNN for pasientgruppen ≥ 18 år som fikk gjennomført allo-SCT i periode 2. Totalt antall liggedøgn ved UNN for pasientgruppen ≥ 18 år var 1483 liggedøgn (gjennomsnittlig 164,8 liggedøgn per år) i periode 1, og 1966 liggedøgn (gjennomsnittlig 218,4 liggedøgn per år) i periode 2 (figur 5). Totalt for alle sykehus inklusiv UNN var totalt antall liggedøgn 2021 (224,6 liggedøgn per år) i periode 1, og 3442 (382,3 liggedøgn per år) i periode 2. For alle sykehus samlet tilsvarer dette en økning på 1421 liggedøgn (157,9 liggedøgn per år) for denne pasientgruppen i periode 2 sammenliknet med periode 1. Totalt antall liggedøgn på intensivavdeling for disse pasientene økte fra 24 liggedøgn i periode 1 til 68 liggedøgn i periode 2. Det er en økning på 44 liggedøgn fra første til andre periode.

I periode 1 var median antall liggedøgn 121,0 (figur 6) og gjennomsnittlig antall liggedøgn 134,8 [95% KI: 89.8, 179.8] ved UNN. I periode 2 var median antall liggedøgn 95,0 (figur 6) og gjennomsnittlig antall liggedøgn 115,7 [95% KI: 80.9, 150.4]. Det var ingen signifikant forskjell i gjennomsnittlig antall liggedøgn per pasient ($p=0.47$), eller for median antall liggedøgn mellom de to tidsperiodene ($p=0.44$).

Totalt for alle sykehus i periode 1 var median antall liggedøgn 180,0 (figur 7) og gjennomsnittlig antall liggedøgn 183,7 [95% KI: 139.7, 227.8]. I periode to var median antall liggedøgn 197,0 (figur 7), og gjennomsnittlig antall liggedøgn 202 [95% KI: 148.7, 256.2]. Det var ingen signifikant forskjell, verken i gjennomsnittlig antall liggedøgn per pasient ($p=0.60$), eller for median antall liggedøgn per pasient mellom de to tidsperiodene ($p=1.00$).

3.2.3 Samlet antall liggedøgn for alle pasienter

Samlet antall liggedøgn ved UNN for alle pasientene inkludert i denne studien ($n=168$) var 3645 liggedøgn (gjennomsnittlig 405 liggedøgn per år) i periode 1 og 6272 liggedøgn (gjennomsnittlig 696,9 liggedøgn per år) i periode 2. Totalt for alle sykehus var det 5496 liggedøgn (gjennomsnittlig 610,7 liggedøgn per år) i periode 1 og 8968 liggedøgn

(gjennomsnittlig 996,4 liggedøgn per år) i periode 2. Ved intensivavdeling var det totalt 100 (gjennomsnittlig 11,1 liggedøgn per år) liggedøgn i periode 1 og 322 (gjennomsnittlig 35,8 liggedøgn per år) liggedøgn i periode 2.

Dette tilsvarer en økning på 2627 (gjennomsnittlig 291,9 liggedøgn per år) liggedøgn fra periode 1 til periode 2 ved UNN, og en økning på 3472 liggedøgn (gjennomsnittlig 385,8 liggedøgn per år) fra periode 1 til periode 2 totalt for alle sykehus. Ved intensivavdelingen, var økningen på 222 liggedøgn (gjennomsnittlig 24,7 liggedøgn per år) fra periode 1 til periode 2.

4 Diskusjon

I denne studien har vi sett på hva endringene av aldersgrensene for intensiv kjemoterapi og alloge stamcelletransplantasjon ved akutt leukemi har gjort når det kommer til generering av liggedøgn ved UNN, på intensivavdelingen, og totalt for sykehus i Helse-Nord. Vi fant at de to pasientgruppene, ≥ 60 år og alle ≥ 18 år som har gjennomført alloge stamcelletransplantasjon, til sammen har generert 2627 ekstra liggedøgn i UNN og 222 ekstra liggedøgn i intensivsenhet. Dette tilsvarer i snitt 0,9 pasientsenger/år. Vi finner den samme økningen i liggedøgn totalt på alle sykehus, med gjennomsnittlig økning på 1,1 pasientsenger/år.

4.1 Generelt

Fordelingen av AML (85,1%) og ALL (13,7%) i hele studieperioden stemmer relativt godt overens med fordelingen som sees på landbasis, med ca. 80% AML og 20% ALL (1), selv om kun 15% av pasientene inkludert i denne studien var under 60 år. Det var lett overvekt av kvinner totalt med 52,8% mot 48,2% for menn, mens det i Kreftregisteret rapporteres om en overvekt av menn (1, 6) når alle aldersgrupper er representert.

4.2 Pasientgruppen ≥ 60 år

Det var en økning i antall pasienter fra periode 1 til 2. Insidensen til akutt leukemi har holdt seg relativt stabil de siste 20 årene. Økningen kan kanskje forklares av manglende dokumentasjon fra andre sykehus enn UNN i periode 1, slik at det har blitt underrapportert antall pasienter i første periode.

Andelen pasienter i periode 1 og periode 2 er ulik med tanke på kjønn og diagnose. Det er 37,5% menn i periode 1 mot 52,2% menn i periode 2, og 62,5% kvinner i periode 1 mot 47,7% kvinner i periode 2 (tabell 2). Dette er tilsynelatende en stor kjønnsforskjell, men den er ikke statistisk signifikant ($p=0.09$). Fordelingen av diagnose i periode 1 og periode 2 er tilnærmet lik, og her vil nok gruppene kunne sies å være sammenlignbare. Det er også

tilsynelatende lavere alder ved diagnosetidspunktet i periode 1 enn 2, men det er heller ikke her statistisk signifikant forskjell i alder, verken for median alder eller gjennomsnittlig alder ved diagnosetidspunktet mellom de to periodene for denne pasientgruppen. Ei heller for median alder og gjennomsnittsalder hos de som mottok intensiv behandling.

Det sees ingen statistisk signifikant økning i gjennomsnittlig antall liggedøgn, verken ved UNN eller totalt for alle sykehus. Derimot sees det en statistisk signifikant økning i median antall liggedøgn fra periode 1 til periode 2 ved UNN, og det er en grensesignifikant økning i median antall liggedøgn totalt ved alle sykehus. Dette betyr påvisbar forskjell og økning i median antall liggedøgn fra periode 1 til 2.

Samtidig er det en økning i totalt antall liggedøgn fra periode 1 til periode 2. En økning på 2518 liggedøgn (gjennomsnittlig 279,8 liggedøgn per år) eller 116,5% sees ved UNN, og en økning på 2508 liggedøgn (gjennomsnittlig 278,7 liggedøgn per år), tilsvarende 72%, sees totalt ved alle sykehus inklusivt UNN. For disse pasientene ≥ 60 år har hele økningen i totalt antall liggedøgn skjedd ved UNN. Økningen i totalt antall liggedøgn og samtidig statistisk signifikant økning i median antall liggedøgn, stemmer godt overens med den observerte økningen i antall pasienter i perioden, samt økning i gjennomsnittlig antall pasienter som får kurativ behandling.

For både liggedøgn ved UNN og totalt ved alle sykehus er gjennomsnitt liggedøgn høyere enn median liggedøgn i begge perioder. Dette viser at enkelte, lange pasientforløp drar opp gjennomsnittet (figur 2-4).

4.3 Pasientgruppen ≥ 18 år som fikk gjennomført stamcelletransplantasjon

Det er få pasienter i begge periodene for denne pasientgruppen, hhv. $n=11$ i periode 1 og $n=17$ i periode 2, som medfører liten statistisk styrke i resultatene for de testene som er gjennomført.

Det var en økning i antall pasienter fra periode 1 til periode 2. Dette stemmer godt med utvidelse av retningslinjene for behandling. Det er forskjell i kjønnsfordeling fra periode 1 til periode 2, med hhv. 45% menn i periode 1 mot 71% menn i periode 2, og 55% kvinner i periode 1 mot 29% kvinner i periode 2, men forskjellen er ikke statistisk signifikant ($p=0.25$). Fordelingen av diagnose i periode 1 og 2, er også ganske ulik med 82% AML og 9% ALL i periode 1, mot 59% AML og 35% ALL i periode 2. Det er usikkert om disse forskjellene reelle og av betydning, da størrelsen på utvalget er liten. Alternativt kan det bidra til at gruppene ikke er helt sammenlignbare, da ALL gjennomsnittlig har lenger pasientforløp enn AML, og potensielt vil generere flere liggedøgn. Gjennomsnittsalder og medianalderen (variasjonsbredde) ved diagnostidspunktet tenderer til å være lavere i periode 1 sammenliknet med periode 2, men dette var ikke statistisk signifikant.

Det sees ingen statistisk signifikant økning i verken gjennomsnittlig antall liggedøgn eller median antall liggedøgn per pasient fra periode 1 til periode 2. Derimot er det en økning faktisk antall liggedøgn fra periode 1 til periode 2, en økning på 53,7 liggedøgn (gjennomsnittlig 291,9 liggedøgn per år) eller 32,6% ved UNN, og en økning på 1421 liggedøgn (gjennomsnittlig 157,9 liggedøgn per år), tilsvarende 70,3%, totalt ved alle sykehus. For disse pasientene ≥ 18 år som har gjennomgått allo-SCT, var den største økningen i liggedøgn ved andre sykehus enn UNN, som for disse pasientene inkluderer transplantasjonsenhetene.

For disse pasientene er det økningen i totalt antall liggedøgn, uten samtidig påvisbar økning i gjennomsnittlig- eller median antall liggedøgn. Dette kan være resultatet av flere pasienter i periode 2 i forhold til periode 1.

For både liggedøgn ved UNN og totalt ved alle sykehus er gjennomsnittlig antall liggedøgn høyere enn median antall liggedøgn i begge perioder. Dette viser igjen at enkelte, lange pasientforløp drar opp gjennomsnittet (figur 6-8).

4.4 Beleggstrykk

I følge disse resultatene fremkommer det at selv om det ikke er en signifikant økning i gjennomsnittlig antall liggedøgn per pasient mellom periodene, er det en økning i median antall liggedøgn for pasientene ≥ 60 år. I tillegg har det totale beleggstrykket på sykehusene økt betraktelig. Dette betyr at sykehusene må stille opp med et økende antall ressurser til disse pasientene.

Den samlede økning i antall liggedøgn på 2627 liggedøgn fra periode 1 til periode 2 ved UNN eller en økning på 291,9 liggedøgn per år, tilsvarer et økt behov på 0,9 flere sengeplasser ved hematologisk seksjon, UNN. Totalt for alle sykehus var det en økning på 385,8 liggedøgn per år, som tilsvarer behov for 1,1 flere sengeplasser totalt ved alle sykehus.

4.5 Overordnede målsetninger

I «Oppdragsdokumentet 2012; Fra Helse Nord RHF til helseforetakene» ble det bestemt at det skulle skje en endring i aktiviteten på sykehus. Det ble lagt til rette for å øke den polikliniske aktiviteten, ved blant annet å redusere kontroller som kunne løses på annet nivå i helsetjenesten og å øke andelen nyhenvisninger. Det kom også bestilling om å vri aktiviteten fra døgnopphold til dag- og poliklinisk behandling. Dette betyr at mest mulig av behandlingen skulle skje enten poliklinisk, eller ved dagopphold på avdeling, og at man på den måten ville få redusert døgnopphold og videre antall liggedøgn (23).

Det har også kommet andre endring i henhold til effektivisering av pasientforløp i løpet av observasjonsperioden. Pasienter som tidligere kunne bli innlagt på sykehus flere dager før oppstart av behandling, legges nå inn samme dag som behandling starter. De skrives også tidligere ut fra sykehus som et resultat av «Samhandlingsreformen» fra 2012, med fokus på å flytte deler av behandlingen til nærmiljøet. Sykehjem og sykestuer tar over deler av den palliative behandlingen, og dermed flyttes liggedøgn fra sykehus ut i kommunene (24).

Lokale poliklinikker har tatt over deler av konsolideringsbehandlingen for leukemipasientene, og dette gjør at pasienter fra for eksempel Helgeland som tidligere måtte til Bodø og ble innlagt der under behandling pga. reiseavstand, nå kan få denne behandlingen poliklinisk på sitt lokalsykehus. Samtidig har man sett at tidligere utskrivelse har ført til økende reinnleggelser på sykehus, spesielt for de pasientene > 80 år som skrives ut tidlig, det vil si 0-3 dager etter innleggelse (24). Disse endringene kan ha påvirket antall liggedøgn i periode 2, da de skjedde kort tid ut i perioden.

Uten endringer i retningslinjene for pasientforløp, kan man tenke seg at disse pasientene hadde generert enda flere liggedøgn.

4.6 Andre studier

Det finnes få eller ingen studier som har sammenlignet endring i behandlingsregimer og liggedøgn på sykehus, sett for den enkelte pasient og for sykehusene, slik som det er gjort i denne oppgaven. De studiene som finnes på temaet akutt leukemi og eldre, går i all hovedsak på å sammenligne overlevelse hos pasienter som får ulik behandling og betydningen av alder på prognose.

De fleste studiene gjort på temaet akutt leukemi for voksne, er gjort på AML. I flere studier på behandling av AML hos eldre pasienter, ser man at sammenlignet med utelukkende støttebehandling, er aktiv behandling av AML assosiert med bedre korttids- og langtids overlevelse. Man ser fordeler av behandling med kjemoterapi på flere områder, både kurasjon, forlenget levetid, symptomlette og forbedring av livskvalitet (25).

I den amerikanske studien fra SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results)-Medicare tok de utgangspunkt i 5480 pasienter ≥ 65 år (median alder 78 år), og fant lenger «overall survival» (OS) hos pasienter som ble behandlet vs. pasienter som ikke ble det, henholdsvis en median overlevelse på 6 vs. 2 mnd. Behandlingsrelatert bedret OS var mest klart for

pasientgruppen i alderen 65-69 år, med henholdsvis 10 vs. 4 mnd., for de i alderen 70-74 år med henholdsvis 8 vs. 3 mnd., og for de i alderen 75-79 år med henholdsvis 6 vs. 2 mnd (26).

Det samme ble vist i en svensk populasjonsstudie gjort av Juliusson, G. et al., som viser at antall tidlig dødsfall var lavere hos de som fikk intensiv kjemoterapi, enn hos de som bare fikk lindrende behandling (27). Talati, C. et al. fant tilsvarende resultat; OS ved intensiv kjemoterapi var 10,8 mnd., mot 5,9 mnd. ved ikke-intensiv kjemoterapi og 2,1 mnd. ved kun støttebehandling (12). Utsun, C. et al. tok for seg stamcelletransplantasjon hos pasienter i alderen 60-77 år, og fant at «overall survival» var lavere for pasienter som fikk gjennomført allo-SCT de første 9 månedene etter remisjon mot hos de som fikk intensiv kjemoterapi, men deretter signifikant bedre. Terapirelatert mortalitet var høyere de første 9 månedene hos pasientene som fikk allo-SCT, men disse pasientene hadde bedre 5-års overlevelse med hhv. 29% for pasienter som gjennomgikk allo-SCT mot 13,8% for pasientene som fikk intensiv kjemoterapi (28).

Samtidig som disse studiene viser at alder ikke er et hinder for god effekt og nytte av behandling, viser andre studier at alder spiller en stor rolle i «overall survival» hos eldre pasienter, og betydningen av alder ved diagnosetidspunktet øker med alderen til pasientene. Alder ser ut til å ha uttalt betydning for de med dårlig ECOG-status når det kommer til insidensen av tidlig død etter oppstart med induksjonsbehandling (14).

Ut fra resultatene fra disse studiene kan det tyde på at sykdomsrettet behandling er bedre enn støttebehandling alene med tanke på «overall survival», og at intensiv kjemoterapi er bedre enn ikke-intensiv kjemoterapi (12). Stamcelletransplantasjon synes å ha bedre overlevelseshastighet for de pasientene som overlever de første 9 månedene etter remisjon (28). Allikevel er valget av intensiv behandling av AML hos eldre utfordrende, da disse pasientene har økt terapirelatert morbiditet, er mer utsatt for tilbakefall og har lavere sjans for overlevelse (13).

En prospektiv studie, hvor 60 pasienter > 65 år ble randomisert til intensiv terapi vs. støttende behandling, viste lenger median «overall survival» (OS) hos de som fikk intensiv behandling mot de som mottok støttende behandling, 21 vs. 11 uker respektivt. Studien viste også at blant de to randomiserte gruppene, ble en større prosentandel av pasientenes gjenværende dager ble tilbragt på sykehus, henholdsvis 55% for de som fikk intensiv behandling vs. 50% for de som fikk palliativ behandling (29).

At pasienter som får intensiv behandling lever ca. dobbelt så lenge som de som får støttebehandling, og samtidig tilbringer en litt større prosentandel av gjenværende levetid på sykehus, fører til økt antall liggedøgn for disse pasientene. Med utgangspunkt i disse tallene, vil gruppen som fikk intensiv behandling ha tilbragt 11,6 uker på sykehus, mot 5,5 uker for gruppen som fikk støttende behandling.

I denne oppgaven ser vi det samme, at pasienter som mottar intensiv kjemoterapi har flere liggedøgn på sykehus enn pasienter som får ikke-intensiv kjemoterapi. Det har også vært større økning i antall pasienter per år som mottar kjemoterapi med kurativt siktemål enn sykdomsstabiliserende kjemoterapi fra periode 1 til 2, som stemmer med endringene i retningslinjene for behandling, hvor pasienter som tidligere ville fått ikke-intensiv behandling nå få behandling med intensivt siktemål.

Sett i sammenheng med hverandre, forklarer de ulike følgene av intensiv behandling økningen i antall liggedøgn. Det er flere pasienter per år som får intensiv behandling, som betyr flere pasienter til å generere liggedøgn. Med uendret gjennomsnittlig antall liggedøgn, økende median antall liggedøgn og flere pasienter, gir dette flere liggedøgn totalt.

Gevinsten av mer intensiv behandling for eldre pasienter, er at de lever lenger. Det er ikke tatt for seg spesifikt i denne oppgaven hva slags livskvalitet disse pasientene har, men økt terapirelatert morbiditet, mindre sjanse for remisjon (13) og økt risiko for residiv er alle faktorer som vil føre til mer langvarig pasientforløp og økt liggetid på sykehus. Kostnadene

ved å gi eldre pasienter, og dermed flere pasienter, mer intensiv behandling, er at det krever flere ressurser, og en del av vunnet levetid for disse pasientene blir tilbragt i sykehus.

4.7 Sterke sider ved oppgaven

Sterke sider ved denne oppgaven er at alt arbeidet med dataene er gjort av samme person, og det ble derfor gjort likt fra første til siste pasient. Det ble jobbet systematisk med dataene, og all innsamling av data ble gjort først, for å unngå registreringsbias. Det er en god sjanse for komplette data fra UNN, da UNN er eneste sykehus som behandler leukemi kurativt i Helse-Nord.

4.8 Svake sider ved oppgaven

Svake sider ved oppgaven er at ved å jobbe alene, er det ingen til å dobbeltsjekke svarene. Dette kan ha ført til en systematisk bias, hvor kategorisering av data som støtter et visst resultat har blitt favorisert. Det er ikke garantert at alt er journalført for alle pasienter, spesielt ved andre sykehus enn UNN Tromsø.

Registreringen av antall liggedøgn for pasientene, holder seg innenfor den tidsperioden pasientene ble diagnostisert i. Dette betyr i praksis at pasienter diagnostisert rett før utgangen av sin tidsperiode, for eksempel 14.12.08, får registrert veldig få liggedøgn sammenlignet med en pasient diagnostisert i starten av sin tidsperiode, som 05.01.09. Dersom dette gjelder for mange flere i den ene av periodene, kan dette føre til et bias. Man risikerer å få denne biasen uansett hvor man setter grensen for registrering av liggedøgn, og grensen ble derfor satt likt som grensen for tidsperiodene.

Det er ikke gjort noen registrering på hva som var innleggelsesårsaken for hver enkelt pasient. Det er heller ikke registrert hvor stor andel av behandlingsperioden frem til friskmelding eller til død som ble tilbragt på sykehus, eller hvor kort tid etter behandlingsstart pasienter døde i de ulike behandlingsgruppene. For eldre pasienter kunne

dette vært interessant å undersøkt, da de har høyere terapirelatert dødelighet enn yngre pasienter, og de som dør tidlig i forløpet vil generere få liggedøgn, og på den måten kanskje gi et falsk bilde på positiv effekt av intensiv behandling for disse pasientene.

Det er liten statistisk styrke i resultatene, spesielt for pasientgruppen ≥ 18 år som fikk gjennomført stamcelletransplantasjon og for liggedøgn ved intensivavdelingen, da det er ganske få pasienter i disse gruppene.

5 Konklusjon

Konklusjonen, og ett hovedfunn, i denne oppgaven, er en statistisk signifikant sammenheng for pasientene ≥ 60 år, mellom intensiv kjemoterapi og økning i median antall liggedøgn. Intensiv behandling for pasienter ≥ 60 år fører altså til høyere antall liggedøgn i sykehus for den enkelte pasient.

Det er også en økning i totalt antall liggedøgn, samlet og for hver av pasientgruppene, men spesielt for pasientgruppen ≥ 60 år. Økning i totalt antall liggedøgn samsvarer med de nye retningslinjene, hvor flere pasienter nå kvalifiserer til kurativ behandling på sykehus, og en slik økning i antall liggedøgn betyr et økt behov for flere sengeplasser

Det er ikke påvist en statistisk signifikant sammenheng mellom intensiv behandling, verken med kjemoterapi eller allogene stamcelletransplantasjon, og gjennomsnittlig antall liggedøgn på sykehus for den enkelte pasient.

Tanken bak denne oppgaven var at om en kunne påvise sammenheng mellom mer intensiv behandling hos eldre pasienter og antall liggedøgn på sykehus, så kunne dette brukes til å forutse hva det kan bety for fremtidig behov for liggetid og ressurser i sykehus. Utifra det som er vist i denne oppgaven, har det blitt et økende behov for ressurser i form av bl.a. sengeplasser, og man kan tenke seg at dette behovet vil øke fremover. Både fordi den generelle befolkningen stadig blir eldre, men også fordi en større andel av de eldre nå behandles kurativt.

Fra januar 2018 ble det en ytterligere økning i alder for når stamcelletransplantasjon tilbys. Det står skrevet at «*Allogene stamcelletransplantasjon i første remisjon er aktuelt for pasienter som har minst 35-40 % risiko for tilbakefall uten transplantasjon. Det betyr at pasienter med relativt gunstig prognose vanligvis ikke er kandidater for allotransplantasjon i første remisjon mens pasienter i intermedieær og alvorlig prognosegruppe bør vurderes for*

allogen stamcelletransplantasjon.» (30). Det er altså ikke lenger en spesifikk aldersgrense for å få gjennomført allogen stamcelletransplantasjon, og dette betyr at stadig flere og eldre pasienter vil kvalifiserer til denne behandlingen, og vil kunne bidra til økende antall liggedøgn på sykehus. Det ville vært interessant å undersøke tallene etter denne endringen og 9 år frem i tid, og sammenlignet med tallene fra denne oppgaven. Endringen fra periode 1 til periode 2 i denne studien, tyder på at det kan bli en videre økning i liggedøgn generert av leukemipasientene på sykehus.

6 Tabeller

6.1 Tabell 1.

Kjønnsfordeling, diagnose og behandling for pasienter med akutt leukemi inkludert i studien (≥ 60 år og alle pasienter ≥ 18 år som har gjennomgått allogen stamcelletransplantasjon) behandlet ved Universitetssykehuset Nord-Norge HF og alle sykehus i Helse-Nord

	Totalt antall pasienter i hele studieperioden 01.01.00-31.12.17	Antall pasienter i periode 1 01.01.00-31.12.08	Antall pasienter i periode 2 01.01.09-31.12.17
	N (%)	N (%)	N (%)
Totalt	168	67	101
Menn	81 (48,2%)	26 (38,8%)	55 (54,5%)
Kvinner	87 (52,8%)	41 (61,2%)	46 (45,5%)
Diagnose			
AML	143 (85,1%)	59 (88%)	84 (83,2%)
ALL	23 (13,7%)	7 (10,4%)	16 (15,8%)
Ukjent type leukemi	2 (1,2%)	1 (1,5%)	1 (1%)
Behandling	N (antall pr år)*	N (antall pr år)*	N (antall pr år)*
Intensiv kjemoterapi	92 (5,1)*	32 (3,6)*	60 (6,7)*
Ikke-intensiv kjemoterapi	57 (3,2)*	25 (2,8)*	32 (3,6)*
Kun støttebehandling	17 (0,9)*	10 (1,1)*	7 (0,8)*
Allogen stamcelletransplantasjon	28 (1,6)*	11 (1,2)*	17 (1,9)*
Intensivopphold	44 (2,4)*	9 (1)*	35 (3,9)*

*gjennomsnittlig antall pr år i tidsperioden

6.2 Tabell 2.

Kjønnsfordeling, diagnose og behandling for pasienter ≥ 60 år med akutt leukemi behandlet ved Universitetssykehuset Nord-Norge HF og alle sykehus i Helse-Nord

	Totalt antall pasienter hele studieperioden 01.01.00-31.12.17	Antall pasienter i periode 1 01.01.00-31.12.08	Antall pasienter i periode 2 01.01.09-31.12.17
	N (%)	N (%)	N (%)
Totalt	144	56	88
Menn	67 (46,5%)	21 (37,5%)	46 (52,2)
Kvinner	77 (53,5%)	35 (62,5%)	42 (47,7%)
Diagnose			
AML	128 (88,9%)	50 (89,3%)	78 (88,6%)
ALL	16 (11,1%)	6 (10,7%)	10 (11,4%)
Behandling	N (antall pr år)*	N (antall pr år)*	N (antall pr år)*
Intensiv kjemoterapi	68 (3,8)*	21 (2,3)*	47 (5,2)*
Ikke-intensiv kjemoterapi	57 (3,2)*	25 (2,8)*	32 (3,6)*
Kun støttebehandling	17 (0,9)*	10 (1,1)*	7 (0,8)*
Behandlingssted			
Alle sykehus	144	56	88
UNN	121 (6,7)*	44 (4,9)*	77 (8,6)*
Intensivavdeling	37 (2,1)*	7 (0,8)*	30 (3,3)*

*gjennomsnittlig antall pr år i tidsperioden

6.3 Tabell 3.

Kjønnfordeling, diagnose og behandling for pasienter ≥ 18 år med akutt leukemi, som fikk gjennomført allo-SCT behandlet ved Universitetssykehuset Nord-Norge HF og alle sykehus i Helse-Nord

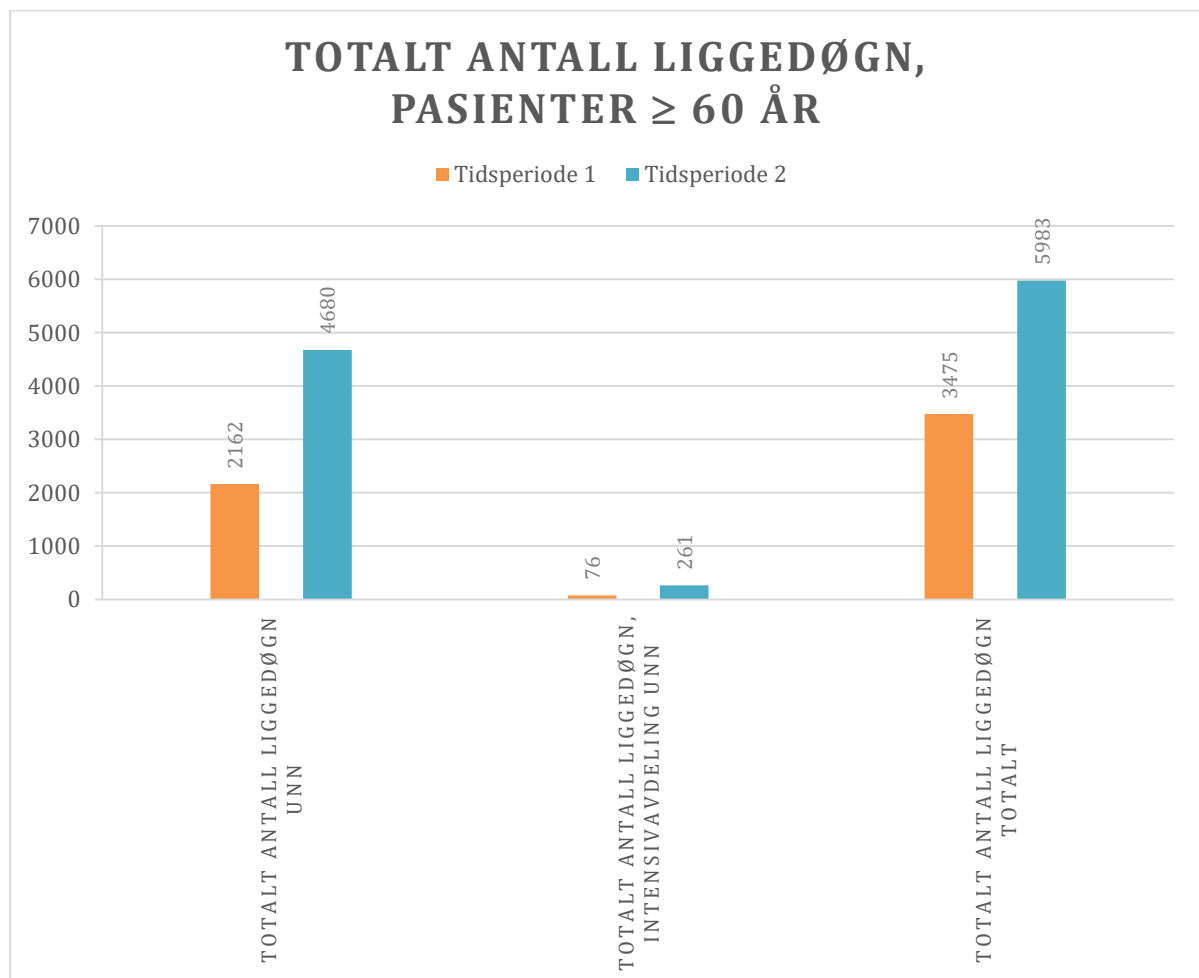
	Totalt antall pasienter hele studieperioden 01.01.00-31.12.17	Antall pasienter i periode 1 01.01.00-31.12.08	Antall pasienter i periode 2 01.01.09-31.12.17
	N (%)	N (%)	N (%)
Totalt antall	28	11	17
Menn	17 (61%)	5 (45%)	12 (71%)
Kvinner	11 (39%)	6 (55%)	5 (29%)
Diagnose			
AML	19 (68%)	9 (82%)	10 (59%)
ALL	7 (25%)	1 (9%)	6 (35%)
Ukjent leukemitype	2 (7%)	1 (9%)	1 (6%)
Behandlingssted	N (antall pr år)*	N (antall pr år)*	N (antall pr år)*
Innlagt på intensivavdelingen	8 (0,4)*	2 (0,2)*	6 (0,7)*

*gjennomsnittlig antall pr år i tidsperioden

7 Figurer

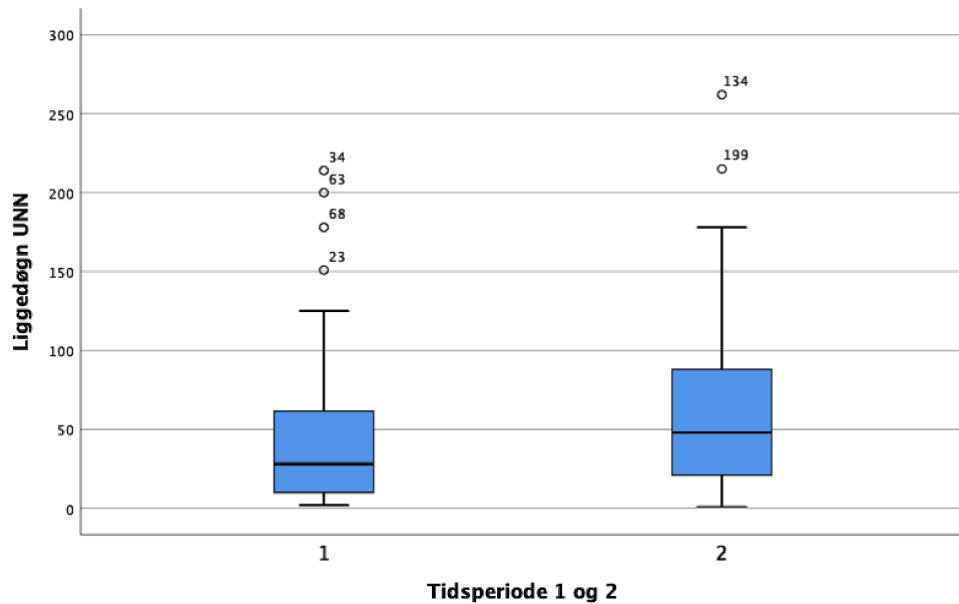
7.1 Figur 1

Utviklingen av totalt antall liggedøgn for pasienter ≥ 60 år med akutt leukemi behandlet ved Universitetssykehuset Nord-Norge HF og alle sykehus i Helse-Nord i periode 1 01.01.00-31.12.08 (n=56) og periode 2 01.01.09-31.12.17 (n=88)



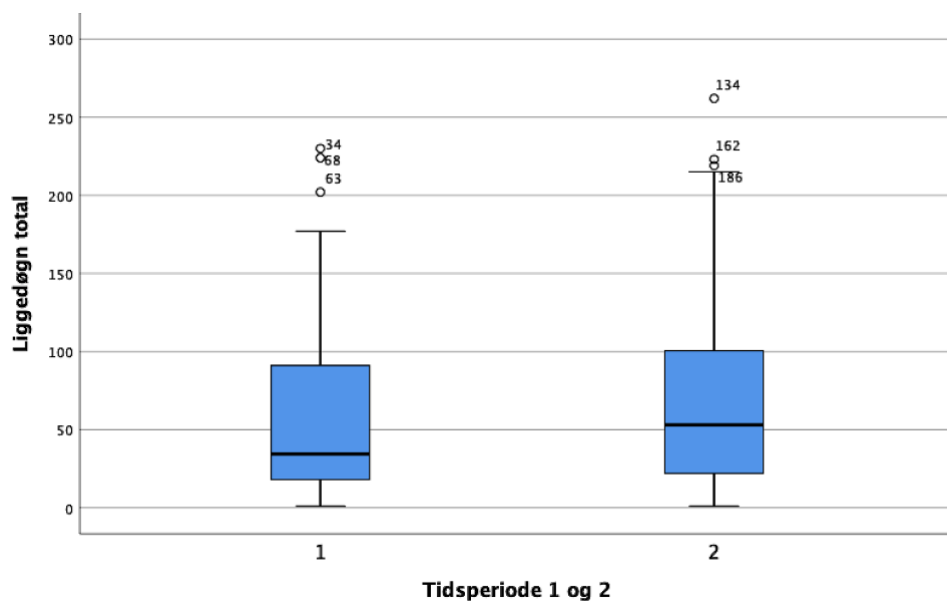
7.2 Figur 2.

Box plot av liggedøgn for pasientgruppen ≥ 60 år, behandlet for akutt leukemi ved Universitetssykehuset Nord-Norge HF i periode 1 01.01.00-31.12.08 (n=44) og periode 2 01.01.09-31.12.17 (n=77)



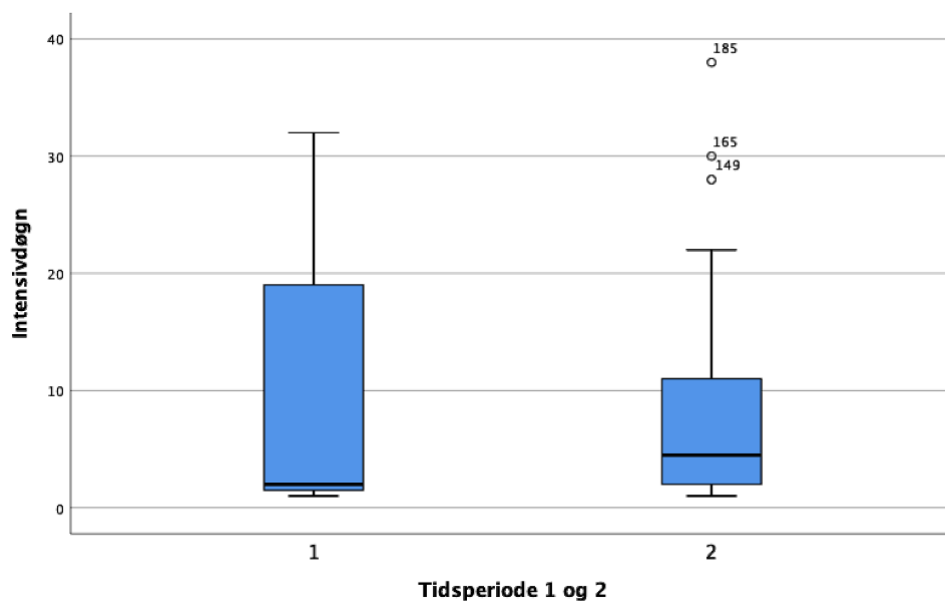
7.3 Figur 3.

Box plot av liggedøgn for pasientgruppen ≥ 60 år, behandlet for akutt leukemi ved alle sykehus i helse-Nord i periode 1 01.01.00-31.12.08 (n=56) og periode 2 01.01.09-31.12.17 (n=86)



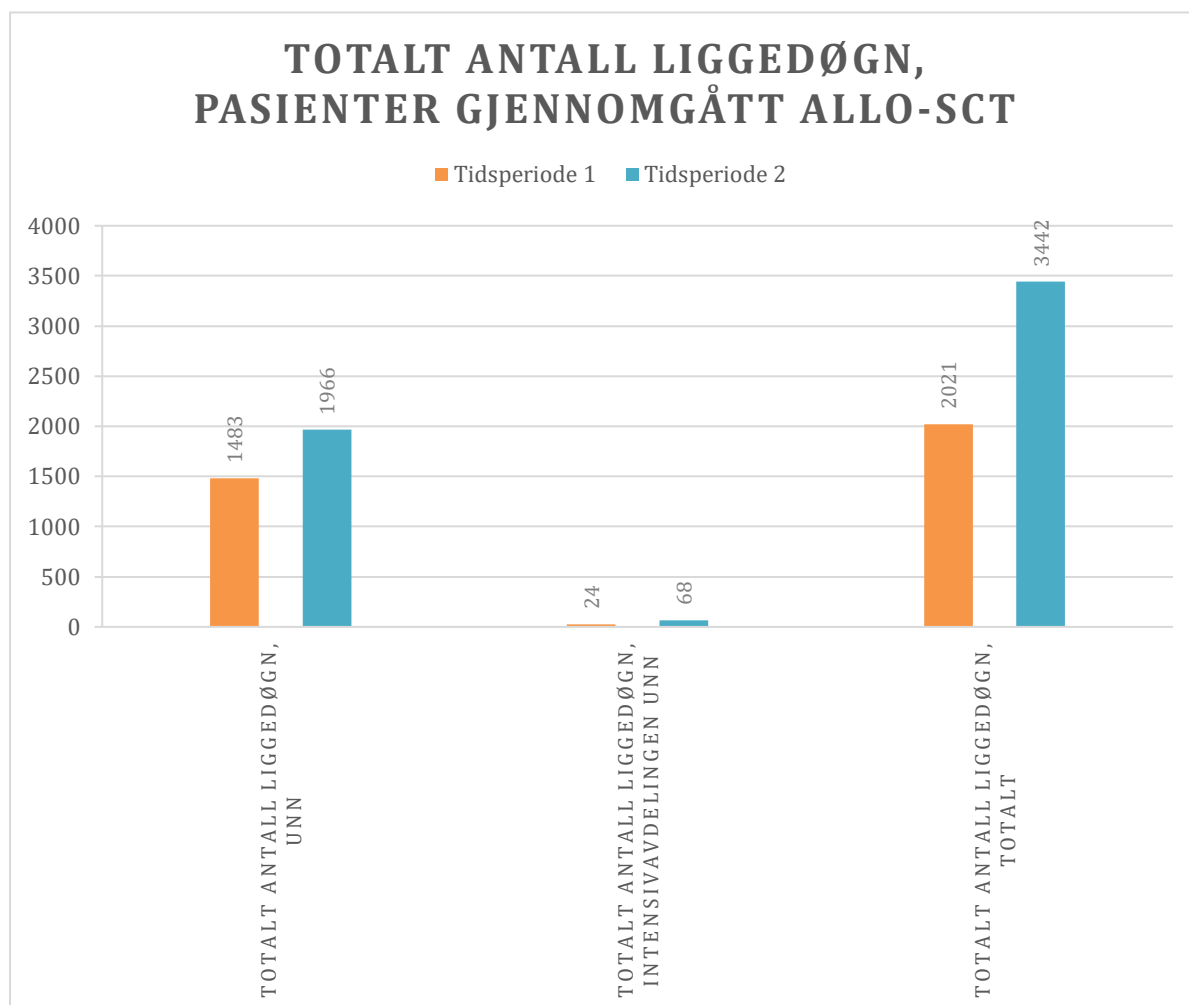
7.4 Figur 4.

Box plot av liggedøgn på intensivavdeling for pasientgruppen ≥ 60 år, behandlet for akutt leukemi ved Universitetssykehuset Nord-Norge HF i periode 1 01.01.00-31.12.08 (n=7) og periode 2 01.01.09-31.12.17 (n=30)



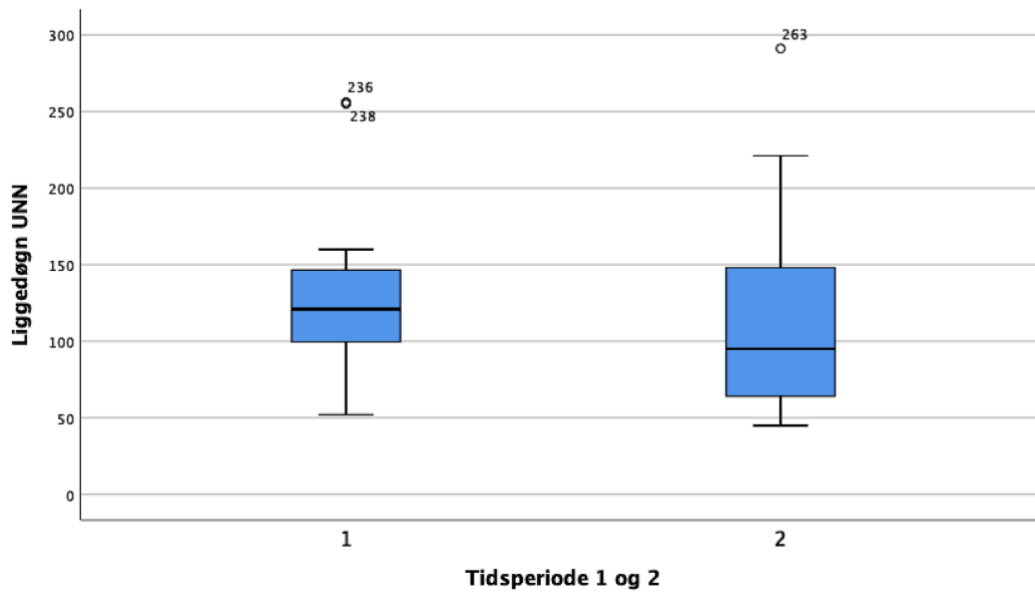
7.5 Figur 5.

Utviklingen av totalt antall liggedøgn for pasienter ≥ 18 år behandlet for akutt leukemi ved Universitetssykehuset Nord-Norge HF og som har gjennomgått allo-SCT i periode 1 01.01.00-31.12.08 (n=11) og periode 2 01.01.09-31.12.17 (n=17)



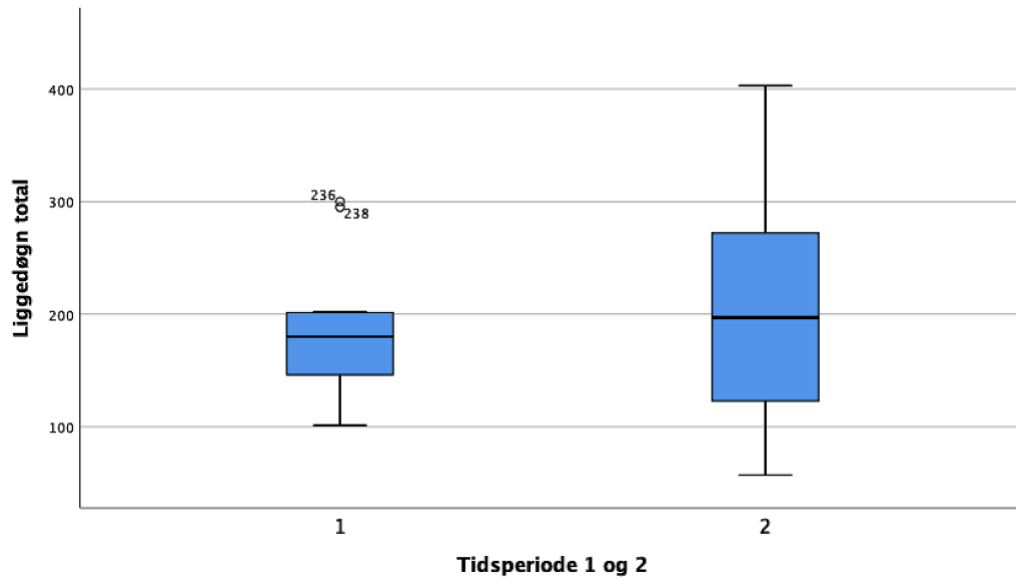
7.6 Figur 6.

Box plot av totalt antall liggedøgn for pasienter ≥ 18 år behandlet for akutt leukemi ved Universitetssykehuset Nord-Norge HF og som har gjennomgått allo-SCT i periode 1 01.01.00-31.12.08 (n=11) og periode 2 01.01.09-31.12.17 (n=17)



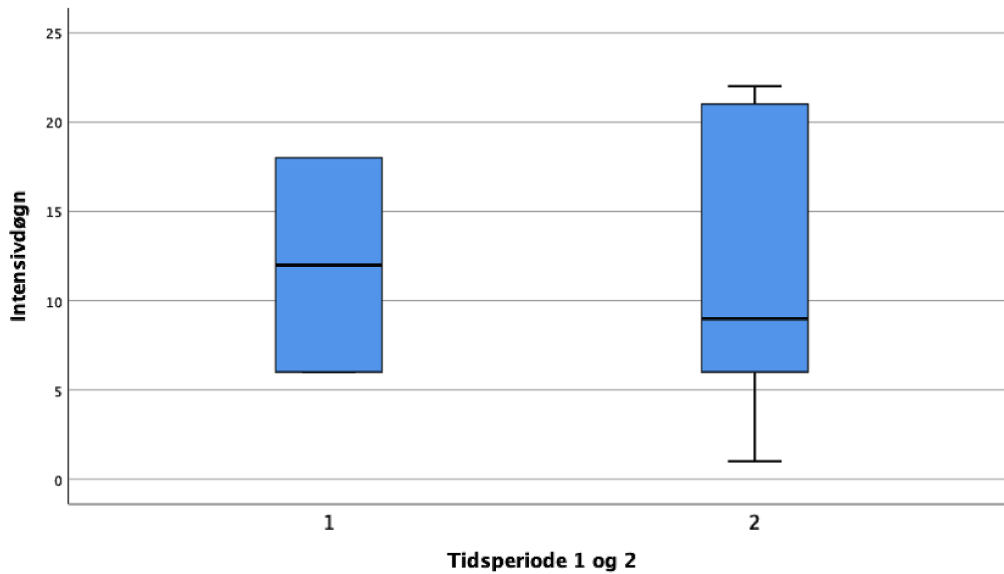
7.7 Figur 7.

Box plot av totalt antall liggedøgn for pasienter ≥ 18 år behandlet for akutt leukemi ved alle sykehus i Helse-Nord og som har gjennomgått allo-SCT i periode 1 01.01.00-31.12.08 (n=11) og periode 2 01.01.09-31.12.17 (n=17)



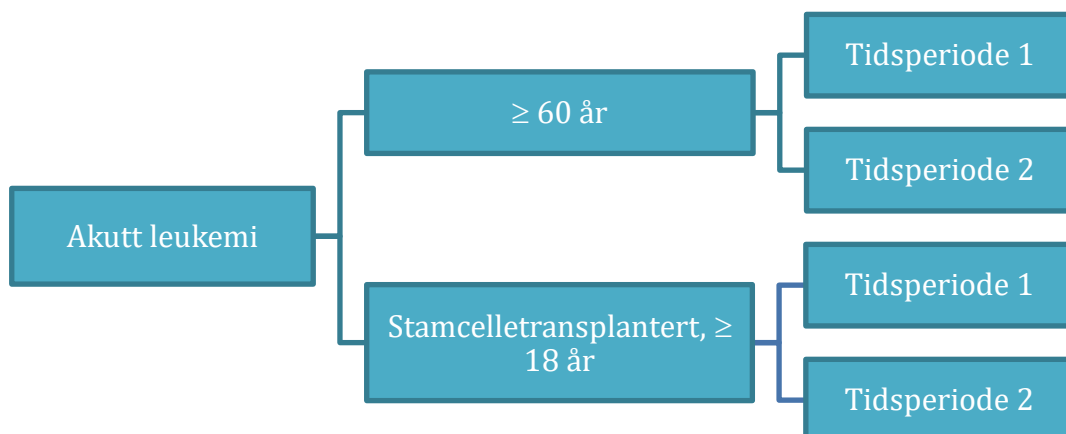
7.8 Figur 8.

Box plot av liggedøgn på intensivavdeling for pasientgruppen ≥ 18 år, behandlet for akutt leukemi ved Universitetssykehuset Nord-Norge HF og som har gjennomgått allo-SCT i periode 1 01.01.00-31.12.08 (n=2) og periode 2 01.01.09-31.12.17 (n=6)



7.9 Figur 9.

Inndeling av pasientgrupper undersøkt i denne studien med akutt leukemi behandlet ved Universitetssykehuset Nord-Norge HF og alle sykehus i Helse-Nord i periode 1 01.01.00-31.12.08 og periode 2 01.01.09-31.12.17



8 Referanser

1. Oncolex. Leukemi 2013 [updated 6 mai 2013. Available from: <http://oncolex.no/Home/Leukemi.aspx>.
2. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2015(373):1136-52.
3. American Cancer Society. Acute Lymphocytic Leukemia (ALL) Subtypes and Prognostic Factors 2018 [Available from: <https://www.cancer.org/cancer/acute-lymphocytic-leukemia/detection-diagnosis-staging/how-classified.html>].
4. Norsk Elektronisk Legehåndbok. Akutt myelogen leukemi (AML) 2019 [Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/blod/tilstander-og-sykdommer/leukemier/akutt-myelogen-leukemi/>].
5. Norsk Elektronisk Legehåndbok. Akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) 2018 [Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/blod/tilstander-og-sykdommer/leukemier/akutt-lymfoblastisk-leukemi/>].
6. Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries version 8.2 [Internet]. 2019 [cited 10 mai 2019]. Available from: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/NO/frame.asp>.
7. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer. IS-2746 2018 [updated Oktober 2016. Available from: <https://helsedirektoratet.no/Documents/Kreft/UTG%C3%85TT%20IS%202746%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20for%20maligne%20blodsykdommer%202018.pdf>].
8. American Cancer Society. Signs and Symptoms of Acute Myeloid Leukemia (AML) 2018 [Available from: <https://www.cancer.org/cancer/acute-myeloid-leukemia/detection-diagnosis-staging/signs-symptoms.html>].
9. American Cancer Society. Signs and Symptoms of Acute Lymphocytic Leukemia (ALL) 2018 [Available from: <https://www.cancer.org/cancer/acute-lymphocytic-leukemia/detection-diagnosis-staging/signs-symptoms.html>].
10. American Cancer Society. Acute Myeloid Leukemia (AML) Subtypes and Prognostic Factors 2018 [Available from: <https://www.cancer.org/cancer/acute-myeloid-leukemia/detection-diagnosis-staging/how-classified.html>].

11. Reikvam H, Dalgaard J, Johansen S, Anderson Tvedt TH, Bruserud Ø. Behandling av akutt myelogen leukemi hos eldre. Tidsskr Nor Legeforen. 2019;10.4045/tidsskr.18.0775.
12. Talati C, Dhulipala VC, Extermann M, Al Ali N, Kim J, Komrokji R, et al. Comparisons of commonly used frontline regimens on survival outcomes in patients age 70 years and older with acute myeloid leukemia. Haematologica. 2019.
13. Klepin HD, Rao AV, Pardee TS. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in older adults. J Clin Oncol. 2014;32(24):2541-52.
14. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, Slovak ML, Willman CL, Godwin JE, et al. Age and acute myeloid leukemia. Blood. 2006;107(9):3481-5.
15. Sawhney R, Sehl M, Naeim A. Physiologic aspects of aging: impact on cancer management and decision making, part I. Cancer J. 2005;11(6):449-60.
16. Lichtman SM. Systemic chemotherapy for cancer in elderly persons 2018 28 mars 2019. Available from: https://www.uptodate.com/contents/systemic-chemotherapy-for-cancer-in-elderly-persons?search=acute%20leukemia%20adult%20treatment&topicRef=4530&source=see_link.
17. American Cancer Society. Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia (AML) 2018 [Available from: <https://www.cancer.org/cancer/acute-myeloid-leukemia/treating/chemotherapy.html>].
18. American Cancer Society. Chemotherapy for Acute Lymphocytic Leukemia (ALL) 2018 [Available from: <https://www.cancer.org/cancer/acute-lymphocytic-leukemia/treating/chemotherapy.html>].
19. American Cancer Society. How Chemotherapy Drugs Work 2016 [Available from: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/chemotherapy/how-chemotherapy-drugs-work.html>].
20. Othus M, Kantarjian H, Petersdorf S, Ravandi F, Godwin J, et al. Declining rates of treatment-related mortality in patients with newly diagnosed AML given 'intense' induction regimens: a report from SWOG and MD Anderson. Nature. 2013;Leukemia volume 28:289–92.
21. Egeland T. Stamcelletransplantasjon. Store medisinske leksikon 2018.
22. Brinch L. Praktisk veiledning ved allogen transplantasjon med hematopoetiske stamceller . Forutsetninger for allogen stamcelletransplantasjon med konvensjonell kondisjonering 2001. p. 7.

23. Helse Nord RHF. Oppdragsdokument 2012. 2012.
24. Helsedirektoratet. Status for samhandlingsreformen, Forvaltningsmessig følger med rapport fra Helsedirektoratet. 2015.
25. Larson RA. Acute myeloid leukemia: Treatment and outcomes in older adults 2019 29 mars 2019. Available from: https://www.uptodate.com/contents/acute-myeloid-leukemia-treatment-and-outcomes-in-older-adults?search=acute%20leukemia%20adult%20treatment&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H2001081868
26. Oran B, Weisdorf DJ. Survival for older patients with acute myeloid leukemia: a population-based study. *Haematologica*. 2012;97(12):1916-24.
27. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, Lehmann S, Mollgard L, Stockelberg D, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood*. 2009;113(18):4179-87.
28. Ustun C, Le-Rademacher J, Wang HL, Othus M, Sun Z, Major B, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation compared to chemotherapy consolidation in older acute myeloid leukemia (AML) patients 60-75 years in first complete remission (CR1): an alliance (A151509), SWOG, ECOG-ACRIN, and CIBMTR study. *Leukemia*. 2019.
29. Lowenberg B, Zittoun R, Kerkhofs H, Jehn U, Abels J, Debusscher L, et al. On the value of intensive remission-induction chemotherapy in elderly patients of 65+ years with acute myeloid leukemia: a randomized phase III study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group. *J Clin Oncol*. 1989;7(9):1268-74.
30. Norsk selskap for hematologi. Handlingsprogram for maligne blodsykdommer 2018 [Available from: <https://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-selskap-for-hematologi/Nyheter/2018/Handlingsprogram-for-maligne-blodsykdommer/>].

9 Sammendrag av kunnskapsevalueringer

Referanse:		Design: Kohortestudie	
Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, Slovak ML, Willman CL, Godwin JE, et al. Age and acute myeloid leukemia. Blood. 2006;107(9):3481-5.		Dokumentasjonsnivå	Ila
		GRADE	B
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
<p>Forstå hvordan AML endres med alderen</p>	<p>Populasjon:</p> <p>Kliniske og biologiske trekk ved AML hos 968 pasienter kom inn på 5 Southwest Oncology Group (SWOG) studier, 2 som håndterte pasienter som var yngre enn 55 og 3 begrenset til pasienter eldre enn 56, ble analysert. Alle 5 studier var begrenset til pasienter med tidligere ubehandlet AML. Pasienter med akutt promyelocytisk leukemi ble utelukket.</p> <p>Statistiske metoder:</p> <p><i>Ikke notert statistiske metoder</i></p>	<p>ECOG-statusen til pasientene falt med alderen, med en mindre andel pasienter med en ECOG-status = 0 blant eldre. Andelen pasienter med <i>de novo</i>-presentasjon av AML var ikke redusert hos de eldste (alder > 75), sammenlignet med pasienter i alderen 56 til 65 eller 66 til 75.</p> <p>Det var en tendens til høyere antall hvite blodlegemer i perifert blod (P = .004) og prosentandelen av perifere blaster (P <0,001) blant pasienter yngre enn 56 år.</p> <p>Prosentandelen av pasienter med gunstig cytogenetika falt fra 17% hos pasienter yngre enn 56 år til bare 4% hos pasienter eldre enn 75 år. Tilsvarende økte andelen pasienter med ugunstig risiko-cytogenetikk markant fra 35% hos pasienter som var yngre enn 56 til 51% hos pasienter eldre enn 75 år.</p> <p>Multidrugresistens, målt ved MRK-farging, ble funnet hos 33% av AML hos pasienter som var yngre enn 56, mens</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Ikke oppgitt • Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? Ja • Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Ja • Var studien prospektiv? Ja • Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? Ja • Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? Ja • Er det utført frafallsanalyser? Nei • Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ja • Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring?
<p>Konklusjon</p> <p>Den økte forekomsten av ugunstig cytogenetikk bidro til dårligere utfall hos eldre, og i hver cytogenetisk risikogruppe ble behandlingsresultatet forverret markant med alderen. Kombinasjonen av dårlig ECOG-status og økt alder indentifiserte en gruppe pasienter med svært stor sannsynlighet for å dø innen 30 dager etter initiering av induksjonsbehandling.</p>			

<p><i>De tydelige biologiske og kliniske responsene som står til grunn, argumenterer for aldersspesifikke vurderinger når man velger terapi for AML.</i></p>		<p>hos mellom 57% og 62% av tilfellene i høyere aldersgrupper</p> <p>Alder hadde høyst en beskjeden effekt for pasienter med en utmerket ECOG-status, men for pasienter med en ECOG-status på 2 eller 3, hadde alderen en dramatisk effekt, med 82% av pasientene som var eldre enn 75 år med ECOG-status på 3, var død innen 30 dager etter initiering av induksjonsbehandling</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet gruppetilhørighet? Nei <p>Hva diskuterer forfatterne som.</p> <p>Styrke</p> <p>Svakhet: En begrensning av denne og de fleste andre rapporter som forsøker å beskrive funksjonene til AML er at dataene er basert på de pasientene som faktisk deltok i kliniske studier. Pasienter som deltar i terapeutiske studier, kan potensielt omfatte bare en brøkdel av pasienter med AML, sett på et hvilket som helst behandlingssenter og har en tendens til å være yngre med færre komorbiditeter enn de pasientene som ikke er inkludert i slike studier.</p> <p>Viser forfatterne til annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Ja, styrker</p> <p>Har resultatene plausible biologiske forklaringer? Ja</p>
<p>Land</p>			
<p>USA</p>			
<p>År data innsamling</p>			
<p>-2005</p>			

Referanse:		Design: Kohortestudie	
Oran B, Weisdorf DJ. Survival for older patients with acute myeloid leukemia: a population-based study. Haematologica. 2012;97(12):1916-24.		Dokumentasjonsnivå	Ila
		GRADE	B
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Undersøke nylig klinisk praksis knyttet til behandlinger og sykdomsutfall hos eldre pasienter med akutt myeloide leukemi i USA	<p>Populasjon: 5.480 pasienter med primær eller sekundær AML, median alder 78 år (65-93). Data hentet fra SEER «Surveillance, Epidemiology, and End Results» og Medicare.</p> <p>For å sikre fullstendig informasjon ble analysen begrenset til de som sannsynligvis vil ha komplette data. Kontinuerlig innskriving i Medicare del A og del B uten helsevedlikeholdsorganisasjon (HMO) var påkrevd fra 12 måneder før AML-diagnosen, som gjorde det mulig å fastslå aktive comorbiditeter. Pasientene ble ekskludert dersom AML diagnosen ble gjort gjennom obduksjon, dødsattest eller pleiehjem, eller hvis de ble diagnostisert med annen krefttype i de to årene etter AML-diagnosen.</p> <p>Statistiske metoder</p> <p>Pasientkarakteristikker ble sammenlignet mellom de</p>	<p>Blant 5.480 de pasientene med AML mottok 38,6% leukemi behandling innen tre måneder etter diagnose (behandlet gruppe). Retningslinjer for behandling endret seg med 16,3% av de behandlede pasientene som fikk hypometyleringsmidler etter 2004, da disse midlene ble tilgjengelige. Median overlevelse var to måneder i ubehandlet gruppe mot seks måneder i den behandlede gruppen (P <0,01) med de største forbedringene som ble sett hos de i alderen 65-69 år (10 måneder vs. 4 måneder, P <0,01) og 70-74 år (8 måneder vs 3 måneder, P <0,01). Hos 46 pasienter som fikk allogen hematopoietisk celletransplantasjon (0,8%) var median overlevelse fra diagnose 22 måneder.</p> <p>Frekvensen av tidligere MDS-diagnose økte med alderen: 65-69 år (13,5%), 70-74 (17,2%), 75-79 (17,9%) og 80 år og over (18,6%) (P = 0,01)</p> <p>Sammenlignet med den ubehandlede gruppen, ble det observert en lavere frekvens av tidlig død etter diagnose i alle undergrupper av den behandlede gruppen (P <0,03), unntatt pasienter med høy komorbiditetsscore (CCI = 2 eller høyere) og 80 år og eldre (P = 0,9)</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Ja • Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? Ja • Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Ja • Var studien prospektiv? Ja • Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? Ja • Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? Ja • Er det utført frafallsanalyser? • Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ja • Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring? • Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet gruppetilhørighet? Nei
Konklusjon			
Terapi for leukemi forbedrer total overlevelse hos eldre pasienter med akutt myeloide leukemi. Basert på deres komorbiditeter, bør de fleste pasienter opp til 80 år vurderes til behandling. Nye terapier, inkludert hypometyleringsmidler og allogen hematopoietisk celletransplantasjon, er lovende og må sammenlignes med			

andre kjemoterapi-regime.	<p>behandlede og ubehandlede gruppene ved hjelp av χ^2-testen for kategoriske variabler og t-test for kontinuerlige variabler. En logistisk regresjonsmodell ble brukt til å evaluere sannsynligheten for: i) mottatt leukemibehandling for AML; ii) tidlig død innen to måneder etter AML diagnose; og iii) tidlig død etter mottatt av leukemibehandling</p>	<p>Median «overall survival» var seks måneder i den behandlede gruppen sammenlignet med bare to måneder i den ubehandlede gruppen ($P < 0,01$). Dette gjaldt for alle alders kohorter under 80 år.</p>	<p>Hva diskuterer forfatterne som.</p> <p>Styrke</p> <p>Svakhet</p> <p>Viser forfatterne til annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Ja, styrker</p> <p>Har resultatene plausible biologiske forklaringer? Ja</p>
Land			
USA			
År data innsamling			
2000-2007	<p>Kovariatene av interesse inkluderte alder, kjønn, rase / etnisitet, CCI, utdanning, medianinntekt, storstadsstatistikkområdestørrelse og historie av MDS.</p> <p>Ujusterte Kaplan-Meier overlevelsesplott ble brukt til «overall survival» i hele kohorten og behandlingsgruppene som definert. Coxs proporsjonal hazard regresjonsmodell ble brukt til å evaluere de uavhengige effektene av kovariater, inkludert leukemi terapi, alder, kjønn, ras / etnisitet, CCI, utdanning, medianinntekt, områdestørrelse på storby og historien om MDS på overlevelse.</p>		

Referanse: Othus M, Kantarjian H, Petersdorf S, Ravandi F, Godwin J, et al. Declining rates of treatment-related mortality in patients with newly diagnosed AML given 'intense' induction regimens: a report from SWOG and MD Anderson. Nature. 2013;Leukemia volume 28:289–92.		Design: Kohortestudie	
		Dokumentasjonsnivå	Ila
		GRADE	B
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
<p>- Mindre intense remisjonssøkende induksjonsregimer for voksne med nylig diagnostisert akutt myeloide leukemi (AML) tar sikte på å redusere behandlingsrelatert dødelighet (TRM). Dette forutsetter at TRM-tallene ligner de 15-20% observert for 20 år siden.</p> <p>- Formålet er å undersøke om dette stemmer</p>	<p>- Undersøkte TRM hos pasienter behandlet ved to institusjoner, SWOG og MDA. Analysen inkluderte 1409 SWOG-pasienter på ni studier mellom 1991 og 2009, og 1942 pasienter behandlet på ulike forsøk ved MDA mellom 1991 og 2009</p> <p>- TRM ble definert som død innen 28 dager etter initiering av induksjonsterapi.</p> <p>Statistiske metoder:</p> <p>- TRM-ratene ble estimert og nøyaktige binomiale konfidensintervaller ble beregnet. Univariate assosiasjoner av TRM med kategoriske variabler ble vurdert ved hjelp av Fishers eksakte test, og assosiasjoner med kvantitative variabler ble vurdert ved bruk av Kruskal-Wallis-testen. Logistisk regresjon ble brukt til å vurdere multivariate</p>	<p>- Resultatene indikerer at TRM-ratene hos pasienter etter å ha fått induksjonsbehandling for AML har falt ila. tidsperioden 1991-2009, med den mest dramatiske reduksjonen i de siste fire årene. Den samme trenden oppstod i både SWOG, hvor den overveiende induksjonsbehandlingen var 3 + 7 (standardregime), og hos MDA, hvor de fleste pasienter fikk "mer intens" induksjon.</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Det står ingenting om inklusjonskriterier. 1409 pasienter fra SWOG inkludert, 1942 pasienter fra MDA inkludert. Pasientene fikk ulikt behandlingsregime utfra behandlingsinstitusjon. • Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? Det er alle pasienter med AML, pasientene er behandlet ved to ulike institusjoner. • Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Står ingenting om dette • Var studien prospektiv? Ja • Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? Ja • Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? Ja • Er det utført frafallsanalyser? Ikke notert
Konklusjon	<p>- Nedgang i TRM fra 18-3% og 16-4% over tid, vektlegger problemet med historiske kontroller og kan vurderes ved valg av AML</p>		

<p>induksjonsterapi. (p=0.001)</p>	<p>assosiasjoner med TRM. Kovariatene som ble vurdert i disse analysene var de som tidligere ble funnet uavhengig assosiert med TRM</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Studien undersøker bare de fire første ukene etter behandlingsstart • Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring? • Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet gruppetilhørighet? Nei
<p>Land</p>			<p>Hva diskuterer forfatterne som.</p> <p>Styrke: Valget om observasjonstiden på 28 dager/4uker etter behandlingsstart synes å være empirisk støttet. Dette støttes ved at dødsraten er høy uke 1-4 og deretter faller kraftig både for yngre og eldre pasienter.</p>
<p>USA</p>			<p>Man finner også samme resultat med synkede TRM-rate i perioden 1991-2009 om man utvider observasjonstiden til 60 dager</p>
<p>År data innsamling</p>			<p>Svakhet: pasientene fikk ulike behandlingsregimer i tidsperioden innenfor samme behandlingstinstitusjon, og MDA-pasientene fikk generell mer intensiv behandling enn SWOG-pasientene</p>
<p>1991-2009</p>			

			<p>Et grunnleggende problem er om redusert TRM-rate skyldes en sann effekt av tid, snarere enn en effekt av tilsynelatende bedre prognoser for pasienter behandlet i nyere perioder</p> <p>Reduksjonen i pasientalderen over tid, spesielt blant SWOG-pasientene, øker muligheten for at eldre pasienter i senere år fortrinnsvis mottok mindre intense regimer, som ble stadig mer tilgjengelige i disse årene, og lavere TRM-rate skyldes yngre gjennomsnittsalder.</p> <p>Viser forfatterne til annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Styrker resultatene.</p> <p>Har resultatene plausible biologiske forklaringer? Ja</p>
--	--	--	--

Referanse: Talati C, Dhulipala VC, Extermann M, Al Ali N, Kim J, Komrokji R, et al. Comparisons of commonly used frontline regimens on survival outcomes in patients age 70 years and older with acute myeloid leukemia. Haematologica. 2019.		Design: Kohortestudie	
		Dokumentasjonsnivå	IIa
		GRADE	B
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Sammenligne fire behandlingskategorier hos pasienter \geq 70 år behandlet ved samme institusjon: høy intensitet, hypometyleringsmiddel, lav intensitet og støttende pleiebehandling mtp. overlevelse	<p>Populasjon: 980 pasienter \geq 70 år diagnostisert med AML behandlet ved Moffitt Cancer Center mellom 1995 og 2006.</p> <p>Kohorter: pasienter behandlet med høy intensitet, hypometyleringsmiddel, lav intensitet og støttende pleiebehandling</p> <p>Statistiske metoder: Overlevelsesfunksjonen ble estimert ved Kaplan-Meier-metoden og sammenlignet på tvers av grupper ved hjelp av log-rank-testen. Cox proporsjonal hazard regresjonsmodell ble brukt til å bestemme sammenhengen mellom variablene og total overlevelse. Variabler med $P < .25$ i den univariate modellen ble inkludert i den første multivariate analysen.</p> <p>Retrospektiv eliminasjonsmetode ble brukt til å velge variablene for den ultimate multivariate modellen.</p>	<p>Med en median oppfølging på 20,5 måneder var gjennomsnittlig total overlevelse for hele kohorten 7,1 måneder.</p> <p>Høyintensitetsbehandling ble brukt hos 360 pasienter (36,7%), hypometyleringsmiddel hos 255 (26,0%), lavintensitetsbehandling hos 91 (9,3%) og støtteinbehandling hos 274 (28,0%).</p> <p>Parvise sammenligninger mellom behandling med hypometyleringsmiddel og de 3 andre behandlingsgruppene viste statistisk signifikant overlegen median overlevelse med hypometyleringsmiddel (14,4 måneder) mot høy intensitetsterapi (10,8 måneder, hazard ratio 1,35, 95% konfidensintervall 1,10-1,65, $P = .004$), lavintensitetsbehandling (5,9 måneder, hazard ratio 2,01, 95% konfidensintervall 1,53-2,62, $P < .0001$), og støttende omsorg (2,1 måneder, hazard ratio 2,94, 95% konfidensintervall 2,39-3,61, $P < 0,0001$).</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Ja • Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? Ja • Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Ja • Var studien prospektiv? Ja • Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? Ja • Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? Ja • Er det utført frafallsanalyser? Ja • Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ja • Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring? Ja • Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet gruppetilhørighet? Nei
Konklusjon			
Resultatene indikerer en betydelig overlevelsesfordel med hypometyleringsmidler sammenlignet med høy intensitet, lav intensitet eller støttende omsorg. I tillegg resulterte kjemoterapi med høy intensitet i overlegne samlede resultater sammenlignet med lavintensitetsbehandling og støttende omsorg.			

Land			
USA	<p>Variabler med $P > .05$ ble ekskludert. Parvise sammenligninger av overlevelse mellom ulike behandlingsgrupper ble utført ved hjelp av stratifisert log-rank-test og tilbøyelighetsscore som var tilpasset for å justere for potensiell bias mtp. behandlingsindikasjon mellom grupper. Innen parvise sammenligningsgrupper ble den stratifiserte Cox proporsjonal hazard regresjonsmodellen brukt til å vurdere sammenhenger mellom kliniske variabler og total overlevelse. Pasienter som ikke hadde noen informasjon om respons ble vurdert som ikke-respondere etter intensjonen om å behandle.</p> <p>For behandlingsrelatert dødelighet (TRM) på dag 30 ble pasienter som ble sensurert før 30 dager ($n = 5$) ikke kvalifisert og ble utelatt fra analysen. Raw P-verdier ble beregnet av chi-kvadrat-testen, og Bonferroni-metoden ble brukt til å justere for multiplikasjon. En tosidig $P < .05$ ble ansett som signifikant.</p>	<p>De fant at høy intensitetsbehandling ga minst 35% høyere risiko for dødelighet enn behandling med hypometyleringsmiddel</p>	<p>Hva diskuterer forfatterne som.</p> <p>Styrke</p> <p>Svakhet: Selv om dette er den største enkeltinstitusjonsserien med AML-pasienter ≥ 70 år, forventes en rapporteringsbias som påvirker baseline sykdoms karakteristikk.</p> <p>I denne kohorten hadde 50% av pasientene tidligere hematologisk malignitet og $> 90\%$ av disse pasientene hadde diagnosen MDS. I tillegg kan behandlingsresultater fra pasienter sett ved et tertiært omsorgssenter, ikke gjenspeile utfallet av det generelle samfunnet, og dermed begrense dets generelle anvendelighet.</p> <p>Den ikke-blindede retrospektive karakteren av denne studien tillater heller ikke definitive konklusjoner, da det kan være noen utilsiktede bias introdusert som vi ikke trodde, selv om vi forsøkte å redegjøre for slike bias via utnyttelse av tilbøyelighetsscore.</p> <p>Selv om de fleste pasienter i denne kohorten hadde cytogenetiske resultater, er mangelen på molekylære data en annen studiebegrensning.</p>
År data innsamling	1995-2016		

			<p>Viser forfatterne til annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Ja, styrker</p> <p>Har resultatene plausible biologiske forklaringer? Ja</p>
--	--	--	---

Referanse:		Design: Kohortestudie	
Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, Lehmann S, Mollgard L, Stockelberg D, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. Blood. 2009;113(18):4179-87.		Dokumentasjonsnivå	
		GRADE	
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
	<p>Populasjon</p> <p><i>Svensk Akutt Leukemi-register dekker 98% av alle pasienter med AML diagnostisert i 1997 til 2005 (n = 2767), med en median oppfølging på 5 år. APL-pasienter ekskludert</i></p> <p>Statistiske metoder</p>	<p>Resultatene var sterkt alder og "performance status"-avhengige. Tidlige dødsfall var alltid lavere med intensiv terapi enn med palliasjon. Langsiktig overlevelse ble funnet hos eldre som fikk intensiv behandling, til tross for dårlig opprinnelig PS. Total overlevelse av eldre AML-pasienter var bedre i de geografiske områdene der de fleste fikk standard intensiv terapi.</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? • Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? • Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? • Var studien prospektiv? • Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? • Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? • Er det utført frafallsanalyser? • Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? • Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring? • Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet gruppetilhørighet?
Konklusjon			
<p>Standard intensiv behandling forbedrer tidlig dødsfall og langsiktig overlevelse sammenlignet med palliation. De fleste AML-pasienter opp til 80 år bør anses egnet for intensiv terapi, og nye terapier må sammenlignes med standard induksjon.</p>			

Land			<p>Hva diskuterer forfatterne som.</p> <p>Styrke: unike, virkelige data fra en stor, fullstendig og uselektert AML-befolkning, både behandlet og ubehandlet, og gir bakgrunn for behandlingsbeslutninger for eldre.</p> <p>Rapportering av data på alle nylig diagnostiserte pasienter med akutt leukemi, de novo eller sekundær (blastisk fase med kronisk myeloid leukemi ekskludert) har vært obligatorisk siden 1997; derfor har nesten alle pasienter 3 separate registreringer (patologi, klinisk rapport til nasjonale kreftregister, og rapporterer til leukemi-register), selv om det noen ganger blir gitt retrospektivt.</p> <p>Overlevelse ble alltid kontrollert ved hjelp av svenske befolkningsregisteret, med en oppdatering i september 2007, og er derfor fullstendig og nøyaktig.</p> <p>Svakhet</p> <p>Viser forfatterne til annen litteratur som styrker/svekker resultatene?</p>
Sverige			
År data innsamling			
1997-2005			

			Har resultatene plausible biologiske forklaringer?
--	--	--	--