

Kvalitetsevaluering av kronisk myelogen leukemi omsorgen etter et paradigmeskifte i behandlingen

Kvalitetsevaluering av resultatene i et populasjonsbasert materiale etter "intention to treat"; Førstelinjebehandling med tyrosinkinase hemmer ved Kronisk Myelogen Leukemi, perioden 2000 til 2012

**Tobias Gedde-Dahl d.y.
Avdeling for blodsykdommer, OUS, Rikshospitalet.**



Masteroppgave Helseadministrasjon, Institutt for helse og samfunn, Det medisinske fakultet
UNIVERSITETET I OSLO

15.11.2012.

**Kvalitetsevaluering av kronisk myelogen leukemi
omsorgen etter et paradigmeskifte i behandlingen**

***Kvalitetsevaluering av resultatene i et
populasjonsbasert materiale etter "intention to
treat"; Førstelinjebehandling med tyrosinkinase
hemmer ved Kronisk Myelogen Leukemi, perioden
2000 til 2012***

**Tobias Gedde-Dahl d.y.
Avdeling for blodsykdommer, OUS, Rikshospitalet.**

© Forfatter Tobias Gedde-Dahl d.y.

År 2012

Tittel: Kvalitetsevaluering av kronisk myelogen leukemi omsorgen etter et paradigmeskifte i behandlingen

Forfatter Tobias Gedde-Dahl d.y.

<http://www.duo.uio.no/>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

Sammendrag

Imatinib, en selektiv BCR-ABL tyrosinkinasehemmer (TKI), har erstattet allogen stamcelletransplantasjon (allo-SCT) som førstelinjebehandling ved kronisk myelogen leukemi (KML) grunnet meget god effekt over tid, god tolerabilitet og lite bivirkninger. To potente annen generasjons TKI (2. gen TKI) representerer behandlingssupplementer som i dag først og fremst anvendes som annenlinjebehandling. Disse er i ferd med å etablere seg som alternativ førstelinjebehandling. Allo-SCT er forbundet med høy morbiditet og mortalitet men er fremdeles den eneste behandlingen som er dokumentert å kunne kurere KML i den forstand at alle leukemistamcellene kan fjernes [1]. Populasjonsbaserte materialer viser at 1/3 av KML pasientene ikke oppnår tilfredsstillende effekt på Imatinib [2] og at kun ca. 40 % av denne andelen vil kunne gjenvinne tilfredsstillende behandlingsresponser på 2. gen TKI forutsatt at behandlingen innsettes i tide [3] [4]. Allo-SCT gjenstår som et reelt behandlingsalternativ for en minoritet, nå som annen- eller tredjelinjebehandling, men denne behandlingen må også tilbys i tide for å kunne gi et godt resultat [1]. Individuell monitorering av behandlingsrespons er derfor avgjørende for å sikre at annen- og tredjelinje behandling kan tilbys i tide. Denne oppgaven evaluerer en enkeltinstitusjons kvalitet på KML behandlingen inkludert monitoreringen, fra TKI behandling ble en realitet, og frem til 2012. Formålet er å bruke resultatene for å heve kvaliteten på institusjonens KML behandling.

Dataene presentert i denne oppgaven bekrefter at behandlingen har vært virkningsfull og trygg. De presenterte overlevelses- og responsdataene er fullt på høyde med det som har vært rapportert i litteraturen. Algoritmene for når annen- og tredjelinjebehandling bør tilbys synes basert på antallssammenligninger, frekvens av de alternative behandlingsoptionene, respons- og overlevelsesdataene presentert her, å være fulgt i stor grad. Ikke desto mindre vises det også at det til enhver tid synes å mangle responsdata som beslutningsgrunnlag for å kunne vurdere om endring av behandlingen er indisert, hos så mange som 15,7 % av pasienten i gjennomsnitt. Avslutningsvis diskuteres hvordan generert viten skal anvendes i kvalitetsforbedringsarbeidet.

Forord

Kvalitetsarbeid har lenge stått høyt på den helsepolitiske dagsorden. Det er mitt inntrykk at ressurstilgangen til slikt arbeid er begrenset og at det derfor ikke blir prioritert i praksis. Arbeidet med denne oppgaven som tar utgangspunkt i en ”entusiastdatabase”, illustrerer hvor tidkrevende og praktisk utfordrende det er å samle og koordinere nødvendige basisdata fra flere elektroniske informasjonskilder som ikke er kompatible. Det er hevet over tvil at våre arbeidsredskap i helseforetakene som elektronisk pasientjournal, pasientadministrative systemer og andre systemer for klinisk kjemiske prøvesvar, patologisvar og gjennomførte behandlinger, i meget begrenset grad lar seg anvende for å trekke ut strukturert informasjon på en arbeidsmessig overkommelig måte. Dette er en forutsetning for å kunne gjennomføre kvalitetsforbedring over tid.

Arbeidet oppfattes imidlertid nyttig og resultatene vil relativt enkelt kunne appliseres direkte på kvalitetsforbedringsarbeid som kommer pasientene raskt til gode. Takk til arbeidsgiver som har fristilt noe arbeidstid til dette formål. Takk til veileder førsteamanuensis Tron Moger og takk til Overlege PhD Yngvar Fløisand for velvillig hjelp til å navigere i statistikkprogrammet SPSS. Takk også til MHA-kollokviegruppa ”Røkla” som representerer et godt nettverk og har ”heiet” studieåret og oppgaven mot mål.

Innholdsfortegnelse

1.0 Kvalitetsevaluering av diagnostikk, behandling og responsmonitorering ved kronisk myelogen leukemi (KML) i kronisk fase primærbehandlet med tyrosinkinasehemmeren Imatinib (Glivec).	s. 1
1. 1 Bakgrunn	s. 1
1. 2 Oppgavens mål	s. 2
1.3 Sykdommen KML	s. 3
1.3.1 Patogenese	s. 3
1.3.2 Klinisk forløp	s. 4
1.3.3 Prognose og risiko for sykdomsprogresjon	s. 4
1.3.4 Behandling	s. 5
1.3.5. Monitorering	s. 6
2.0 Materiale og metode	s. 7
2.1 Pasienter og behandling	s. 7
2.2 Sykdomsfasedefinisjoner	s. 8
2.3 Behandlingsrespons	s. 9
2.4 Algoritmer for behandlingsrespons i aktuell periode	s. 10
2.5 Kvalitetsindikatorer	s.10
2.6. Statistisk metode	s.11
3.0 Resultater	s.12

3.1 Pasientkarakteristika	s.12
3.2 Overlevelsesdata	s.14
3.3 Responsdata	s.19
3.4 Betydningen av responskinetikken for totaloverlevelse	s.25
4.0 Diskusjon	s. 30
5.0 Hvordan praktisk anvende dataene til kvalitetsforbedring	s.35
6.0 Litteraturliste	s.38

1. 0 Kvalitetsevaluering av diagnostikk, behandling og responsmonitorering ved kronisk myelogen leukemi (KML) i kronisk fase primærbehandlet med tyrosinkinasehemmeren Imatinib (Glivec).

1.1 Bakgrunn:

Kvalitet kan oversettes med beskaffenhet, egenskap eller verdi. Den er relativt og kan graderes. Vi måler eller graderer kvalitet via indikatorer, indirekte mål som sier noe om verdien eller kvaliteten på det området som måles [5]. Indikatorene beskriver strukturelle forhold, prosesser eller resultater [6]. Resultatmål veier tyngst for kvalitetsgraderingen og beskriver de helsemessige effektene av diagnostikk og behandling, pleie og omsorg som funksjonsnivå, symptomer, livskvalitet, overlevelse og pasienterfaringer. Strukturmål favner teknisk utstyr, de fysiske forhold og bemanning. Prosessmål beskriver iverksatte tiltak gjennom diagnostikk- og behandlingsforløpet.

Vi kan bare evaluere relevansen av kvalitetsindikatorer og kvaliteten på det arbeidet vi gjør i diagnostikk og behandling ved å "måle" og dokumentere hva vi faktisk gjør. Våre arbeidsredskap i helseforetakene som elektronisk pasientjournal, pasientadministrative systemer og andre systemer for klinisk kjemiske prøvesvar, patologisvar og gjennomførte behandlinger, lar seg i meget begrenset grad anvende for å trekke ut strukturert informasjon på en arbeidsmessig overkommelig måte. Dette er en forutsetning for å kunne gjennomføre kvalitetsforbedring over tid. I realiteten har derfor ildsjeler i fagmiljøene etter beste intensjoner opprettet egne databaser. Disse har sterkt varierende kvalitet hva angår innhold, rapportering, sikkerhet og drift. Om de oppfyller de juridiske kriteriene for slike databaser, er også høyst varierende. Relevante kvalitetsindikatorer og kvalitetsarbeid er i den grad de finnes og benyttes systematisk, en viktig basis for faglige retningslinjer.

De medisinske fagmiljøene har gjennom årtier, ved ressurspersoner, tatt ansvar for å utarbeide retningslinjer for diagnostikk og behandling, handlingsprogrammer basert på faglitteraturen og egne erfaringer. Slike har inntil nylig, ikke vært gjenstand for ekstern evaluering utover at de i stor grad har vært basert på internasjonale retningslinjer. De har ikke hatt noen offisiell status men har blitt anvendt som nødvendige og nyttige hjelpemidler i utøvelsen av helsetjenester. Systematisk utviklede råd og anbefalinger utarbeides nå fremdeles av fagmiljøene på nasjonalt nivå, men i et samarbeid med - og i en godkjenningssprosess ved helsedirektoratet, for å støtte helsepersonell og pasienter i konkrete helsesrelaterte situasjoner. Dette fordi ekspert råd ikke alltid er til å stole på, og

det er behov for mer objektive råd. Videre er det et økende behov for å redusere variasjonen i oppfatning av forskningsgrunnlaget, og å sikre at ikke pasientenes beste blandes med andre interesser. Det er også behov for å begrense ressuroverforbruk og forsøke å definere ”god praksis” versus ”dårlig praksis”. Kunnskapsgrunnlaget for slike retningslinjer er internasjonale diagnostiske standarder, internasjonale og nasjonale vitenskapelige publikasjoner, systematisk kvalitetsevaluering av egen virksomhet, egne erfaringer og kjennskap til organiseringen av helsetjenestene i Norge. For mange av anbefalingene foreligger det utilstrekkelig evidensgrunnlag for sikre anbefalinger. Motsigelser i evidensgrunnlaget er vanlig. I praktiske situasjoner må behandlende lege likevel treffe et valg. Anbefalingene er i slike tilfelle basert på et faglig skjønn som forsøker å veie inn til dels mange og forskjellige hensyn. Handlingsprogrammer er rådgivende og er foreslått brukt som grunnlag for individuell vurdering av pasienten. Det fremgår imidlertid i forskrifts form fra helsedirektoratet, at man må begrunne godt om man avviker fra retningslinjene under diagnostikk/behandling av den enkelte pasient. Det krever liten fantasi å forestille seg at slike retningslinjer vil bli tillaget betydelig vekt om man rettslig skal vurdere om en pasient har fått oppfylt sine rettigheter.

God praksis eller helsetjenester av god kvalitet er kjennetegnet ved at de er: 1) Virkningsfulle, 2) trygge, 3) involverer brukere og gir dem innflytelse, 4) er samordnet og preget av kontinuitet, 5) utnytter ressursene på en god måte og 6) er tilgjengelige og rettferdig fordelt [5].

Ad 1): Man må vite noe om effekten av tiltaket. Ad 2): Man må vite om tiltaket er sikkert. Ad 3): Man må vite noe om brukernes preferanser. Ad 4): Man må vite noe om hvordan helsetjenestene oppleves. Ad 5): Man må vite noe om kostnader og kostnadseffektivitet. Ad 6) Man må vite noe om hva helsevesenet faktisk gjør.

1. 2 Oppgavens mål:

Denne oppgavens målsetting er å dokumentere kvaliteten av behandling implisitt responsmonitorering, av KML pasientene i vår institusjon over en definert periode. Resultatene skal tjene som grunnlag for sammenligninger og å gradere kvaliteten, identifisere mangler eller svakheter og vurdere i hvilken grad faglige retningslinjer er fulgt. Til dette formål anvendes resultat- og prosessindikatorer (overlevelse og behandlingsresponsparametre) fremstil ved Kaplan-Meier kurver, log-rank tester for å undersøke forskjeller i subgrupper og deskriptiv statistikk for å synliggjøre frekvensforskjeller (se M&M). Den aktuelle perioden som kvalitetsevalueres, har vært preget av et paradigmeskifte i behandlingen av sykdommen og monitoreringen av behandlingseffekten. Dette har stilt økte krav til å henge med i utviklingen fra behandler side,

økte krav og konsekvenser i oppfølgingen av den enkelte pasient samt behov for utvikling av ny monitoreringsteknologi. Alle disse faktorene har utviklet seg progressivt i den aktuelle perioden, og nyansene i retningslinjene for hva som er god behandling når i forløpet likeså [7-12]. Oppgaven begrenser seg til å dokumentere i hvilken grad behandlingen har vært virkningsfull (effekten av tiltakene), - har vært trygg og har vært i konkordans med de til en hver tid gjeldende, nasjonale- og europeiske anerkjente retningslinjene. Den omfatter ikke brukernes preferanser eller hvordan tjenesten oppleves av pasientene. Resultatene kan imidlertid brukes som grunnlag for å beregne kostnader og kostnadseffektivitet. Dette ansees imidlertid å ligge utenfor rammene av den aktuelle oppgaven. Resultatene sammenlignes og diskuteres på basis av relevante publiserte studier og resultater fra andre institusjoner og derigjennom kan kvaliteten av omsorgen graderes. Det diskuteres også hvordan kunnskapen fremskaffet ved denne undersøkelsen, konkret kan brukes i kvalitetsforbedringsarbeidet.

1.3 Sykdommen KML

1.3.1 Patogenese

KML er en klonal blodstamcellesykdom som er kjennetegnet ved kraftig ekspandert granulocytopenese og splenomegali. Sykdommen er definert ved tilstedeværelsen av fusjonsgenet BCR-ABL. Dette er et resultat av en balansert translokasjon mellom de lange armene på kromosom 9 og kromosom 22, t(9; 22) (q34; q11) [13]. Observasjonen av et lite kromosom 22 hos KML pasienter ble gjort i Philadelphia, og det av t(9; 22) deriverte kromosom 22 med en forkortet "lang arm", har derfor fått betegnelsen "Philadelphiakromosomet" (Ph). Ph er synlig i mikroskopet ved metafase karyotyping (cytogenetisk undersøkelse). Først i 1973 hadde man genteknologiske metoder til å vise at det var en balansert og resiprok translokasjon mellom de lange armene på kromosom 9 og kromosom 22 [14]. Translokasjonen resulterer i at protoonkogenet Abelson (ABL) fra kromosom 9 blir koblet til det såkalte breakpoint cluster regiongenet (BCR) på kromosom 22 [15, 16]. Det dannes et BCR-ABL fusjonsgen på den lange armen av kromosom 22 og et tilsvarende ABL-BCR gen på den lange armen av kromosom 9 (translokasjonen er både balansert og resiprok). Det er dannelsen av BCR-ABL gen som er av patogenetisk betydning ved KML. ABL koder for en tyrosinkinase som er involvert i reguleringen av cytoskjelettet, influerer på adhesjon, apoptose, cellecyklus- og celledifferensieringsregulering [17] Transkripsjonen av genet er strengt regulert. N-terminalen i abl proteinet utøver normalt en hemmende effekt på tyrosinkinaseaktiviteten. Konsekvensen av at ABL genet translokeres fra kromosom 9 til BCR genet på kromosom 22 er at abl proteinet mister sin naturlige N-terminal som

nå er derivert fra BCR og ikke lenger hemmer tyrosinkinaseaktiviteten. Fusjonsproteinet (onkoproteinet) får derfor ukontrollert tyrosinkinaseaktivitet og er nødvendig og tilstrekkelig for å utvikle KML [18]. En ”onkogen hendelse” er altså nok til å utvikle KML.

1.3.2 Klinisk forløp

Insidensen er 1/100000/år, noe hyppigere hos menn enn kvinner. Det naturlige forløpet for KML er progressivt. Sykdommen utvikler seg ubehandlet fra en kronisk fase som kan vare i flere år via en relativt kortvarig akselerert fase (< 1år), til en dødelig akutt leukemi (blasttransformasjon), gjennomsnittlig ila 4-6 år fra diagnose [19].

1.3.3 Prognose og risikofaktorer for sykdomsprogresjon:

Alder, miltstørrelse platetall, prosentandel basofile, eosinofile og myeloblaster i perifert blod har prognostisk betydning og danner grunnlag for forskjellige skåringssystemer for pasientens risiko for sykdomsprogresjon under behandling. Sokal og Hasfords skalaer er mest brukt, men Sokal anses å være noe bedre egnet ved tyrosin kinase inhibitor (TKI) behandling og brukes mest [20, 21]. Skårene gir grunnlag for å dele pasientene i tre prognosegrupper, lav-, intermediær- og høy risiko for progresjon. Sokal score er basert på pasientmaterialer som har fått cellegiftbehandling og Hasfords score på pasientmaterialer behandlet med interferon-alpha (IFN- α). De er derfor ikke uten videre appliserbare ved TKI behandling. Nylig er det publisert en såkalt ”EUTOS score” basert på 2060 KML-CP pasienter som har fått Imatinib som førstelinjebehandling [22]. Basert på antall basofile granulocytter i perifert blod og miltstørrelsen (cm under costalbuen) ved diagnose, kan man definere en høyrisiko- og lavrisiko gruppe for progresjon på Imatinibbehandling. Scoren angir sannsynligheten for å nå endepunktet CCyR ved 18 mnd behandling. Fem års progresjonsfri overlevelse var 90% versus 82% i henholdsvis lavrisiko- versus høyrisiko gruppen. Den mest åpenbare praktiske konsekvens er at vi ved diagnose kan forutsi at 1 av 3 pasienter i høyrisikogruppen ikke vil nå CCyR ved 18 mnd Imatinibbehandling. Et behandlingsmål som er assosiert med lang progresjonsfri overlevelse. Vi kan imidlertid ikke si noe om hvem av de tre som burde ha annen behandling fra start. TKI-behandlingsresponsen er derfor allikevel den mest prediktive prognostiske faktor for den enkelte pasient, 2 av 3 ”EUTOS score” høyrisikopasienter har gode behandlingsresultater med Imatinib [7, 23]. Cytogenetiske tilleggsabnormiteter til Ph er forbundet med dårligere prognose. Risikoscore for allogen stamcelletransplantasjon (allo-SCT): Basert på alder, sykdomsfase, donorkompatibilitet og tid fra diagnose beregnes risiko for transplantasjonsrelatert dødelighet [24, 25].

1.3 4. Behandling:

Cellegifter som hydroxyurea (HU) eller cytokinbehandling med IFN- α gir sykdomskontroll, symptomlindring og bedring av livskvalitet men forlenger overlevelsen bare i beskjedne grad. Den eneste dokumenterte kurative behandlingen er allo-SCT. Allo-SCT bør utføres så tidlig som mulig før sykdommen transformerer til en vanskelig traktabel akutt leukemi. Siden metoden er forbundet med høy mortalitet og morbiditet, er den kun mulig å tilby en begrenset pasientgruppe som forventes å kunne tåle den og har tilgjengelig stamcelledonor. I 2002 ble tyrosinkinaseinhibitoren (TKI), Imatinib, registrert i Europa. Medikamentet hemmer bcr-abl proteinets tyrosinkinaseaktivitet relativt spesifikt og representerer et paradigmeskifte i KML behandlingen. Medikamentet binder og blokkerer det ATP bindende "setet" på abl slik at ATP ikke kan bindes og det dermed ikke kan leveres fosfat til fosforyleringsprosessen på aminosyren Tyrosin. Imatinib er en ATP bindings kompetitor (J.Goldman NEJM 2003). Siden bcr-abl kun finnes i leukemicellene, har behandlingen høy grad av spesifisitet. Dette er banebrytende i den forstand at det representerer målrettet kreftbehandling basert på molekylærgenetisk kunnskap. Resultatene er oppsiktsvekkende gode om behandlingen startes tidlig i sykdomsforløpet [22, 23, 26]. Toleransen er god, medikamentet kan inntas per os, har relativt beskjedne bivirkninger og har foretrukket allo-SCT som primærbehandling. Imatinib har siden 2002 vært førstelinjebehandling for KML i kronisk fase. Senere er det ved "drugdesign" basert på tyrosinkinasens tredimensjonale struktur, utviklet, utprøvet og registrert to langt mere potente annengenerasjons TKI (2. gen TKI). Disse, Nilotinib og Dasatinib, ble initialt godkjente som annenlinjebehandling ved Imatinib- svikt eller intoleranse der allo-SCT ikke var aktuelt. Medikamentene har relativt nylig også fått godkjenning til bruk som førstelinjebehandling [27, 28]. Pasientene som er inkludert i den aktuelle studien har med unntak av noen få som også er inkludert i andre studier som prøver ut 2.gen TKI som primærbehandling [27, 29], kun hatt tilgang på 2. gen TKI som annenlinjebehandling ved imatinib svikt eller -intoleranse. Imatinib har vært primærbehandling for 161 av 175 (92,1%) evaluerte pasienter i denne studien.

Populasjonsbaserte materialer viser at anslagsvis 1/3 av pasientene trenger et alternativ til Imatinib grunnet intoleranse, primær- eller sekundær resistens [2]. Resistensmekanismene er kun delvis kjent. For ca 40% av resistente tilfeller, vil punktmutasjoner i ABL som enten direkte eller via konformasjonsendringer reduserer bindingen av Imatinib til abl, være mekanismen [30]. Imatinibdoseøkning har også en betydning i å bedre responsene fordi imatinib er gjenstand for

aktiv transport både ut og inn av cellene og det finnes genetiske polymorfismer i disse transportproteingenerne som påvirker intracellulær imatinibkonsentrasjon og dermed imatinibeffekten [31]. Mulighetene for å forutsi hvilke pasienter som vil trenge alternativ behandling er likevel sterkt begrensede. Dette kombinert med at det finnes god annenlinjebehandling, 2. gen TKI og allo-SCT (kurativt potensiale), gjør at det stilles strenge krav til monitorering av behandlingsrespons. Bare slik kan man fange opp dem som trenger alternativer til Imatinib tidlig og tilby optimal annenlinjebehandling.

1.3.5 Monitorering:

Siden Imatinibbehandlingsresponsen er den mest prediktive prognostiske faktor og progresjon under imatinibbehandling hyppigst forekommer de første årene [32], er gode rutiner for monitorering avgjørende for en god KML omsorg. Dette for å fange opp de pasientene som ikke har tilfredstillende Imatinibrespons eller –toleranse så tidlig som mulig og tilby behandling med 2. gen TKI eller allo-SCT. Desto senere behandlingssvikt detekteres, jo dårligere er nytten av annenlinjebehandlingen. Behandlingsresponsen kan monitoreres på hematologisk- (blodverdiene), cytogenetisk (karyotype-G-banding) og på molekylærgenetisk (qRT-PCR: BCR-ABL) nivå med tiltagende grad av sensitivitet. Dette er prosessindikatorer men siden de alle er korrelert til sjansen for progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse [32] representerer de også surrogatmarkører for overlevelse, altså resultatindikatorer. Det er utarbeidet nasjonale og europeiske retningslinjer for hvilken grad av respons som ansees tilfredstillende når i behandlingsforløpet og algoritmer for hvordan suboptimale- og sviktende respondere bør håndteres. [10-12]. Kriteriene for hva som ansees som tilfredstillende respons når i behandlingsforløpet gir grunnlag for å dele inn pasientene i optimale- , suboptimale- eller sviktende respondere [10-12]. "Suboptimal respons", betyr at pasienten sannsynligvis har nytte av å bruke imatinib, men kan ha dårligere prognose enn en pasient med "optimal respons". "Advarsler", angir trekk ved sykdommen som kan være assosiert med dårlig prognose; som Sokal kategori - høyrisiko for progresjon og/eller kromosomale tilleggsforandringer i Ph+ klon - og taler for tettere oppfølging. Er konklusjonen at behandlingsresponsen er suboptimal eller sviktende basert på kriteriene i retningslinjene, innebærer dette at mulige årsaker må kartlegges og at oppfølgingen bør skje med kortere intervaller. Evidensen for å endre behandlingen øker med tiden. For kategorien "svikt" bør det om mulig, gjøres endringer i behandlingen. Som regel bør responskategorien baseres på mere enn ett analyseresultat før det gjøres endringer i behandlingen. Det er nå godt dokumentert at heller ikke

KML pasienter alltid tar foreskrevet medisindose. Redusert imatinibcompliance er en av de hyppigste årsakene til at responsen på imatinibbehandling ikke er optimal [33].

Endringer i behandlingen innebærer: 1) Sikre at pasienten tar medikamentet som foreskrevet. 2) Veiledet av resultatene på ABL mutasjonsanalyse, enten å øke dosen Imatinib (600-800 mg/24t) eller skifte til 2. gen TKI. 3) Dersom ikke tiltakene 1) og 2) fører til bedring i behandlingsresponsen, kartlegge om allo-SCT er en opsjon og eventuelt gjennomføre slik behandling.

Det er maktpåliggende for vår avdeling å kvalitetsevaluere resultatene i ”vår” KML populasjon. Oppgaven beskriver populasjonen, behandlingen og presenterer overlevelsesdata, responsdata og monitoreringsdata for vår KML pasientpopulasjon som har fått TKI som førstelinjebehandling på ”intention to treat ” basis i tidsrommet 2000 – 2012. Videre sammenlignes dataene med rapporterte populasjons og studiegenererte data i litteraturen. Etterlevelsen av gjeldende retningslinjer diskuteres med basis i dataene.

Siden hovedvekten av data som ligger til grunn for våre internasjonale retningslinjer stammer fra en stor multisenterstudie [23] eller registre [22] som hovedsakelig inneholder data fra KML pasienter inkludert i studier med inklusjons- og eksklusjonskriterier, vil populasjonsbaserte kvalitetsstudier med mindre seleksjonseffekter som denne, bidra til å gi et mere representativt bilde av virkeligheten.

2.0 MATERIALE & METODE

2.1 Pasienter og behandling:

I tidsperioden 2000 til august 2012, har 175 fortløpende KML pasienter i kronisk fase (KML-CP) blitt inkludert i studien. Pasientene ble fulgt fra diagnose til død eller endt oppfølgingstid, juni 2012. Utvelgelse av pasientene forgikk ved at alle journaler med ICD diagnosenr. C92.1, KML, som var registrert i det pasientadministrative systemet ved Seksjon for blodsykdommer, Medisinsk avdeling Rikshospitalet (RH) f. o. m. primo 2000, fra jan 2010 den fusjonerte Avdeling for blodsykdommer (Ullevål, RH), ble gjennomgått og alle pasienter som var i kronisk fase og hadde fått TKI (ev. etter innledende behandling med HU, IFN- α) som førstelinjebehandling ble inkludert i kvalitetsevalueringen. I tillegg er KML-CP pasienter fra andre helseregioner som avdelingen har vært involvert i som ledd i evaluering av indikasjon for allo-SCT eller ”second opinion”

evalueringer i samme tidsintervall, inkludert. Pasienter som ble diagnostisert i akselerert (AP) - eller blastfase (BC) ble ekskludert.

KML populasjonen er videre begrenset/utvidet til de funksjonene Seksjon for blodsykdommer til enhver tid hadde i omsorgen for disse pasientene. Frem til januar 2010 representerte seksjonen; nasjonalt senter for allogen stamcelletransplantasjon, nasjonalt koordinatorsenter for den første fase III studien med tyrosinkinasehemmeren imatinib. I perioden 2000-2002, frem til imatinib i 2002 ble registrert i EU [7], var inklusjon i studier i realiteten den eneste måten å få TKI behandling på i Norge. Videre omfattet funksjonen regionalt ansvar for helse sør. Etter opprettelsen av Oslo Universitetssykehus i januar 2010, fikk avdelingen også regionalt ansvar for Helse Øst's populasjon. Imatinib som førstelinjebehandling ble som hovedregel, startet innen 1-2 mnd etter diagnose, enkelte pasienter var forbehandlet med HU og 4 også med INF-alpha. Pasientene som er inkludert i denne studien har med unntak av noen få som også er inkludert i andre studier som prøver ut 2.gen TKI som primærbehandling, n = 14 [29, 34], kun hatt tilgang på 2. gen TKI som annelinjebehandling ved imatinib svikt eller -intoleranse. Imatinib har vært primærbehandlingen for 161 av 175 (92,1%) evaluerte pasienter i denne studien. Pasientene fikk Imatinib 400 mg/d per os. Dosen ble justert etter toleranse og respons. Ved grad 3 til 4 toksisitet [35] skal dosen etter retningslinjene reduseres men det tilstrebes å ikke gi lavere døgndose enn 300 mg. Doseeskalering fulgte i utgangspunktet retningslinjene fra IRIS studien [7, 8]. Etterhvert som mer erfaring forelå ble retningslinjene utarbeidet nasjonalt og av European Leukemia Net [10-12], fulgt. Kriteriene for å stoppe imatinib endret seg etter hvert som 2. generasjons TKI ble tilgjengelige som et alternativ til allo-SCT eller palliativ behandling.

2.2 Sykdomsfasedefinisjoner:

De her angitte sykdomsfasedefinisjonene avviker fra WHO 2008 klassifikasjonen, som definerer blasttransformasjon som >20% blaster. Det velges likevel å benytte de eldre kriteriene fra 1988 [36], fordi disse er anvendt framfor WHO-kriteriene i de fleste publiserte studiene som vurderer behandlingseffekter av Imatinib [7, 9].

Kronisk fase (CP) er betegnelse på stabil sykdom med: <15% blastceller i blod eller beinmarg, <30% blastceller + promyelocytter i blod eller beinmarg, <20% basofile granulocytter i blodet, trombocytaltall > 100 x 10⁹/L. **Aksellerert fase (AP)** er en oftest kortvarig overgangsfase mellom kronisk fase og blastfase. Noen allment anerkjent definisjon finnes ikke, men oftest er det vanskelig å kontrollere blodverdiene med samme behandlingsdoser som i kronisk fase. Aksellerert

fase defineres her ved et av følgende kriterier: Blastcelleandel 15-29% i blod eller beinmarg (BM), >30% blaster + promyelocytter i blod eller beinmarg eller >20% basofile granulocytter i blod. Eventuelt; økende splenomegali, utvikling av myelofibrose eller andre kromosomforandringer i Ph+ klon (klonal evolusjon). **Blastfase – Blastkrise (BC):** 30 % blaster eller mer av leukocytter i perifert blod og/eller av kjerneholdige celler i beinmargen. Ekstramedullær sykdom (chlorom) regnes som blastfase, selv uten blastøkning i benmargen.

2.3 Behandlingsrespons:

Hematologisk respons (HR) forutsetter Hb >11 g/dl, leukocytter innenfor referanseområdet med < 5 % metamyelocytter og stavkjernede nøytrofile granulocytter, ingen blaster i blod, normalt blodplatetall, ikke palpabel milt. **Cytogenetisk respons (CyR)** kan være komplett (0 % Ph positive metafaser, CCyR), partiell (<35 % Ph positive metafaser, PCyR) eller minor (36-65 % Ph positive metafaser, mCyR). Begrepet ”major” cytogenetisk respons (MCyR) omfatter både komplett og partiell respons. **Molekylær respons (MR):** Måling av real-time quantitative polymerase chain reaction for BCR-ABL-transkriptet (qRT-PCR BCR-ABL) må brukes for høysensitiv kvantifisering av minimal restsykdom (MRD). Analysene er utført som beskrevet i [37-39]. Svaret angis som PCR kvantitering av BCR-ABL transkripter dividert med PCR kvantitering av transkripter av et kontrollgen (oftest GUS eller ABL) som prosent. Det er en forutsetning for klinisk bruk av analysesvar at laboratoriet deltar i internasjonale kvalitetskontroller med akseptable resultater. Det er nå laget en internasjonal skala (IS), slik at resultater verden over skal bli sammenlignbare [40]. Begrepet ”major molekylær remisjon” (MMR) benyttes dersom mengden transkript er redusert med 3 log (tilsvarende >1000 ganger reduksjon) fra utgangspunktet for en referansepopulasjon av KML-pasienter [7] ved debut (tilsvarende < 0,10 %). Det understrekes at utgangspunktet (100 %) ikke er den enkelte pasients diagnoseverdi, noe som synes å være en vanlig misforståelse. Stabil MMR defineres som MMR som kan bekreftes i prøve etter 3 mnd. For begrepet komplett molekylær remisjon (CMR) kreves at man ikke kan påvise transkript overhodet [32]. For at dette skal være en meningsfull distinksjon fra MMR, bør målingens sensitivitet ligge mellom 4,5-5 log reduksjon (tilsvarende 1 BCR-ABL positiv celle per 100.000 celler i perifert blod). Dersom pasienten oppnår MMR er risikoen for tilbakefall / progresjon meget lav ved fortsatt behandling med imatinib [40]. Økning av transkript med mer enn 5 ganger foregående verdi bør føre til kontroll etter 4-6 uker. Det foreligger en korrelasjon mellom grad av cytogenetisk og molekylær respons som neppe er linjær, men det er relativt godt dokumentert at om qRT-PCR BCR-ABL er <1% tilsvarende dette CCyR [32]. **BCR-ABL mutasjonsanalyse:** Resistens mot imatinib kan skyldes amplifisering eller punktmutasjoner

i BCR-ABL genet. Relevante punkt-mutasjoner fører til utbytte av enkelt-aminosyrer, og denne forandringen innebærer noen grad av hindring av imatinibbinding. Det er anbefalt at kliniker bestiller mutasjonsanalyse ved stigning av BCR-ABL transkript med mere enn 5 ganger tidligere nivå, eller tap av behandlingsrespons cytogenetisk eller hematologisk [12]. Resultatet kan være av betydning for valg av alternative 2. gen TKI og/eller indikasjonen for allo-SCT.

2. 4 Algoritmer for behandlingsmonitorering i aktuell periode.

Monitoreringsretningslinjene var initialt basert på resultatene fra den første fase III studien med Imatinib som førstelinjebehandling [7, 8] og nasjonale handlingsprogrammer [12]. European Leukemia net publiserte i 2006 oppdaterte retningslinjer som også hensyntar akkumulert erfaring og introduksjonen av 2. gen TKI [10], igjen oppdater i 2009 [11, 12]. Hematologisk respons ble vurdert ved hver kontroll. Benmargsmorfologi og karyotypering ble tidlig i perioden gjort ved diagnose, ved 6 mnd behandling og deretter hver 3 mnd til komplett cytogenetisk respons. Etter 2009 ELN retningslinjene ble det anbefalt å utføre karyotypering også etter 3 mnd behandling fordi man allerede da kan forutse hvilken subpopulasjon som er best tjent med å skifte behandling til 2. gen TKI. Senere har det fremkommet data som dokumenterer at den molekylære responsen ved 3 mnd, $>$ eller $<$ 10% BCR-ABL transcriptmengde, skiller bedre enn karyotyperesultatet ved 3 mnd [41, 42]. Alle pasientene skulle i henhold til retningslinjene monitoreres molekylærgenetisk med qRT-PCR BCR-ABL hver 3 mnd og årlige benmargsundersøkelser (morfologi og karyotypering). Det foreligger for få data tilgjengelige data på cytogenetikk (karyotyperinger) i denne studien slik at responsevalueringen i hovedsak baserer seg på qRT-PCR BCR-ABL resultatene. Det er dokumentert at det er av praktisk betydning for den videre behandlingen om man har $>$ eller $<$ 10% BCR-ABL transcriptmengde ved 3 mnd [41, 42], og at komplett cytogenetisk respons (CCyR) ved karyotypering tilsvarer et qRT-PCR BCR-ABL nivå \leq 1% [32]. qRT-PCR BCR-ABL $<$ 1% er derfor i denne studien satt synonymt med CCyR fordi dette er vist at å nå denne grad av respons er en god surrogatmarkør for lang overlevelse og stor sjanse for å nå såkalt major molekylær remisjon (MMR) på uendret behandling. Responderkategoriene er definert som optimal-, suboptimal- og svik respondere i henhold til innledningen og [11].

2. 5 Kvalitetsindikatorer:

Resultatindikatorene totaloverlevelse, hendelsesfri overlevelse (event free survival) her definert som overlevelse uten progresjon til akselert fase, -til blastkrise eller allo-SCT, anvendes. Videre anvendes prosessindkatorene cytogenetisk- og molekylær- respons til gitte tidspunkter som begge

er korrelert til overlevelse [32], dvs. er surrogatmarkører for overlevelse. Disse er altså kombinerte prosess- og resultatindikatorer. Ved å angi frekvens av faktiske responsmålinger ved utvalgte milepeler i behandlingen (3 mnd, 6 mnd, 12 mnd og 18 mnd) dokumenteres i hvilken grad monitorering faktisk er utført på tidspunkter som er i overensstemmelse med gjeldende retningslinjer. Dermed kan grad av overholdelse av handlingsprogrammets algoritmer vurderes.

2. 6 Statistisk metode:

Relevante data for oppgaven ble overført til SPSS versjon 18 for analyse. Deskriptiv statistikk er angitt som gjennomsnitt, spredning og median for kontinuerlige variabler, mens det er angitt som % for kategoriske variabler (Behandlingskategori, Overlevelsesdata, Kjønn, Responskategorier, grad av adherence to guidelines). Effekten av resultat- og prosessindikatorer over tid ble undersøkt ved Kaplan-Meier kurver (ta med originalreferansen). Forskjeller i disse indikatorene mellom gruppene ble testet ved log-rank tester (overlevelses- og behandlingsrespons subgrupper).

3. 0 RESULTATER :

3. 1 Pasientkarakteristika:

Tabell 1. Pasientkarakteristika	
Antall	175
Alder	gj.snitt 50 Spredning 14,8 -77,3
Kjønn	kvinner 86 Menn 89
Antall tapt for totaloverlevelse oppfølging	0
Antall IFN- α behandlede	4
Antall døde i perioden:	10 (5,6%)
Antall Progresjon til AP/BP	14 (7,9%)

Pasientbeskrivelsen er presentert i tabell I. De 175 inkluderte pasientene hadde gjennomsnittlig levealder ved diagnose på 50,6 år med en spredning fra 14,8 til 77,3 år. Kjønnfordelingen viser en liten overvekt av menn; 89 versus 86 kvinner. Alle pasientene er fulgt med hensyn på totaloverlevelse. Blant de 175 inkluderte pasientene kan 4 pasienter defineres som såkalt sen kronisk fase KML ved oppstart med imatinibbehandling. Disse hadde alle hatt sykdommen noen år før TKI var blitt tilgjengelig og hadde fått IFN- α behandling uten cytogenetisk respons. En av disse var inkludert i den første randomiserte fase III studien som undersøkte effekten av Imatinib. Han ble randomisert til IFN- α , behandlet et år og krysset så over til Imatinibbehandling grunnet manglende cytogenetisk respons og intoleranse [7].

Tabell 2. Førstelinjebehandling	
Imatinib	161 (92%)
Nilotinib studies)	11 (6,1%) (ENEST ND, ENEST 1th
Dasatinib	3 (1,7%) (nordCML006 study)

Imatinib ble gitt som førstelinjebehandling (ev. etter en kortere periode på IFN- α , eller HU) til 161 (92%) av de 175 pasientene. 2. gen TKI ble gitt som førstelinjebehandling til 14 av pasientene (8%). Disse pasientene er inkludert i totalmaterialet i de fleste resultatanalysene men det diskuteres i hvilken grad den dokumenterte raskere og dypere responsen disse oppviser påvirker totalmaterialet både med hensyn på overlevelse og responsparametre.

14 pasienter i materialet fikk 2. gen TKI som førstelinjebehandling som ledd i utprøving av disse medikamentene. Ved utløpstidspunktet for inklusjon, hadde pasientene fått Imatinib gjennomsnittlig i 64 mnd. Gruppen som fikk 2. gen TKI som førstelinjebehandling var behandlet gjennomsnittlig i 49 mnd.

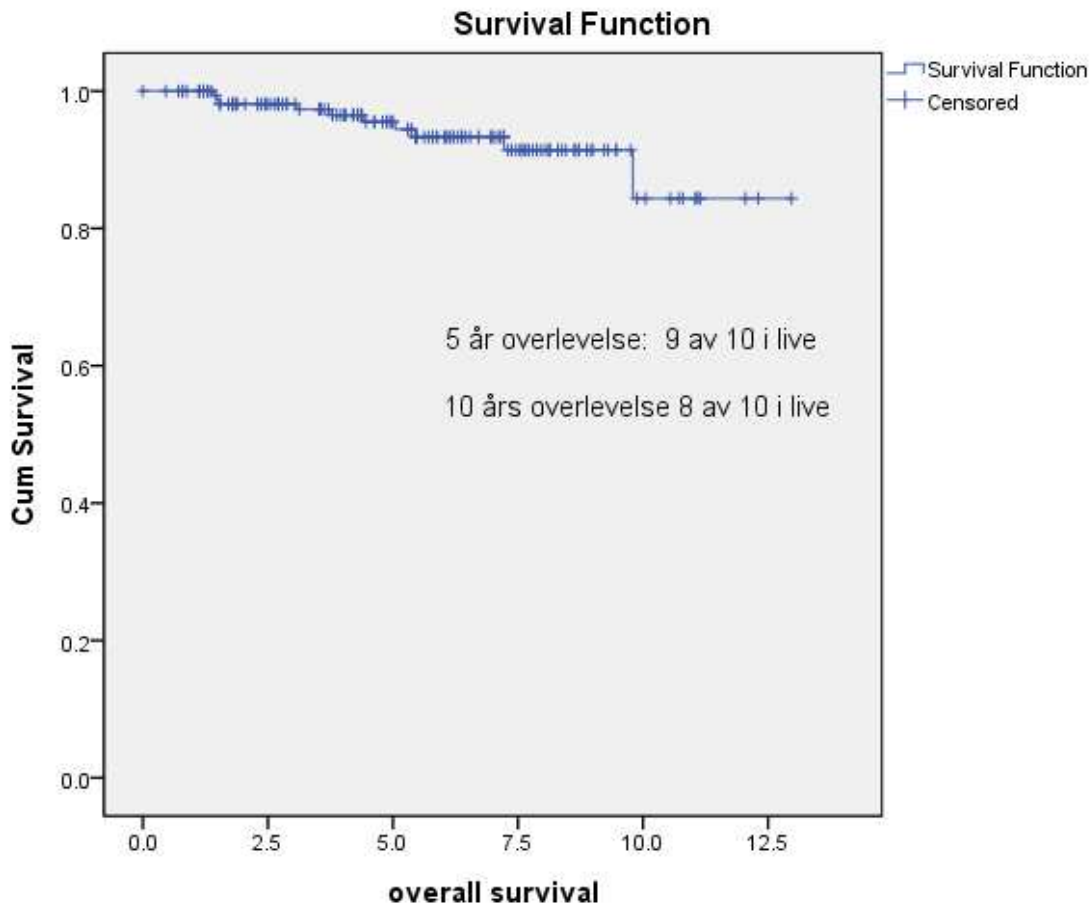
Tabell 3. Behandlingsvarianter ved suboptimal eller sviktende respons	
Andel HD- Imatinib	17 (9,7%)
Andel "Switch"	39 (22,3%)
Andel allo-SCT	17 (9,7%)

HD-Imatinib = høydose Imatinib, Switch = skifte til 2. gen TKI, allo-SCT = transplanterte.

For noen med sviktende respons på Imatinib var det spesielt før 2. gen TKI var tilgjengelige, en opsjon å øke Imatinibdosen. Om ikke tiltaket HD-Imatinib fører til tilfredstillende resultat, er algoritmen at man skifter til 2. gen TKI slik at mange i HD-Imatinibgruppen vil være inkludert i "switch gruppen". Det samme resonnetet gjør seg gjeldene for gruppene "switch" og allo-SCT.

I gruppen HD imatinib varierte praksis mellom å starte 600 mg/24t og beholde denne dosen om responsen utviklet seg tilfredstillende. I motsatt fall å øke til 800 mg/24t, eventuelt gå rett fra 400 mg/24 til 800 mg/24t. Andelen pasienter som fikk økt imatinibdosen grunnet ikke tilfredstillende respons var 17 (9,7%) Tabell 3. Doseøkningen førte til tilfredstillende behandlingsresponser hos 11, fire oppnådde tilfredstillende responser på 2. gen TKI, en feilet på 2. gen TKI og ble transplantert og den siste ble transplantert uten å forsøke 2. gen TKI. I switch kategorien ble 15 pasienter "switchet" fra Imatinib til Nilotinib, 16 fra Imatinib til Dasatinib og de resterende 8 mangler det konklusive data på vedrørende behandlingsskiftet.

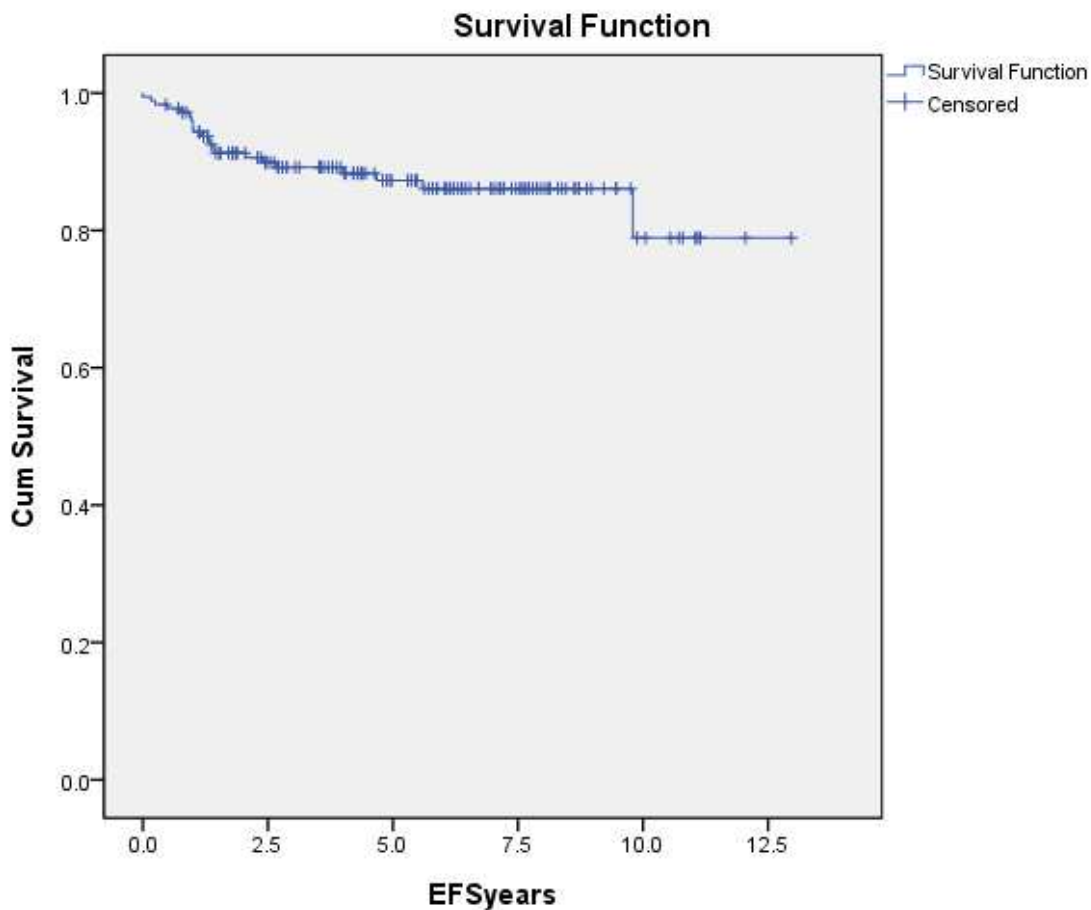
3. 2 Overlevelsesdata:



Figur 1.

Overlevelse:

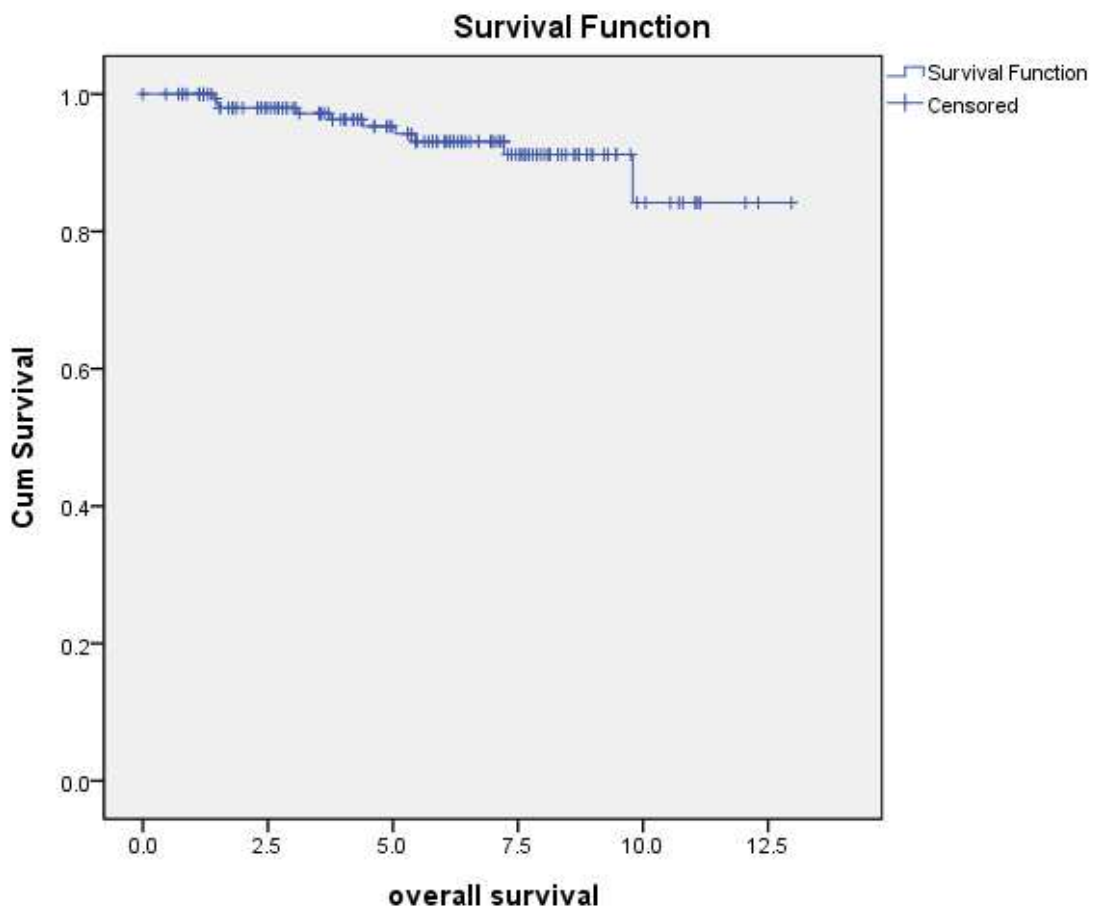
Totaloverlevelse, hele materialet, n=175. Totaloverlevelsesfiguren viser at 9 av 10 er i live etter 5 år og 8 av 10 etter 10 år. Totalt er 10 (5,7%) pasienter døde uavhengig av årsak. En pasient døde av en malignt melanom og en av cancer mamma. De resterende 8 dødsfallene kan tilskrives leukemiprogresjon og behandlingen av denne. Utvikling til AP eller BC skjedde hos 14 (7,9%) pasienter, 11 av disse kunne bringes tilbake i 2. kroniske fase eller AP ved kjemoterapi og/eller 2 gen. TKI og gjennomgå allo-SCT. Fem av de 11 som gjennomgikk allo-SCT i denne situasjonen døde i forløpet etter transplantasjonen.



Figur 2.

Hendelsesfri overlevelse, "Eventfree survival" (EFS):

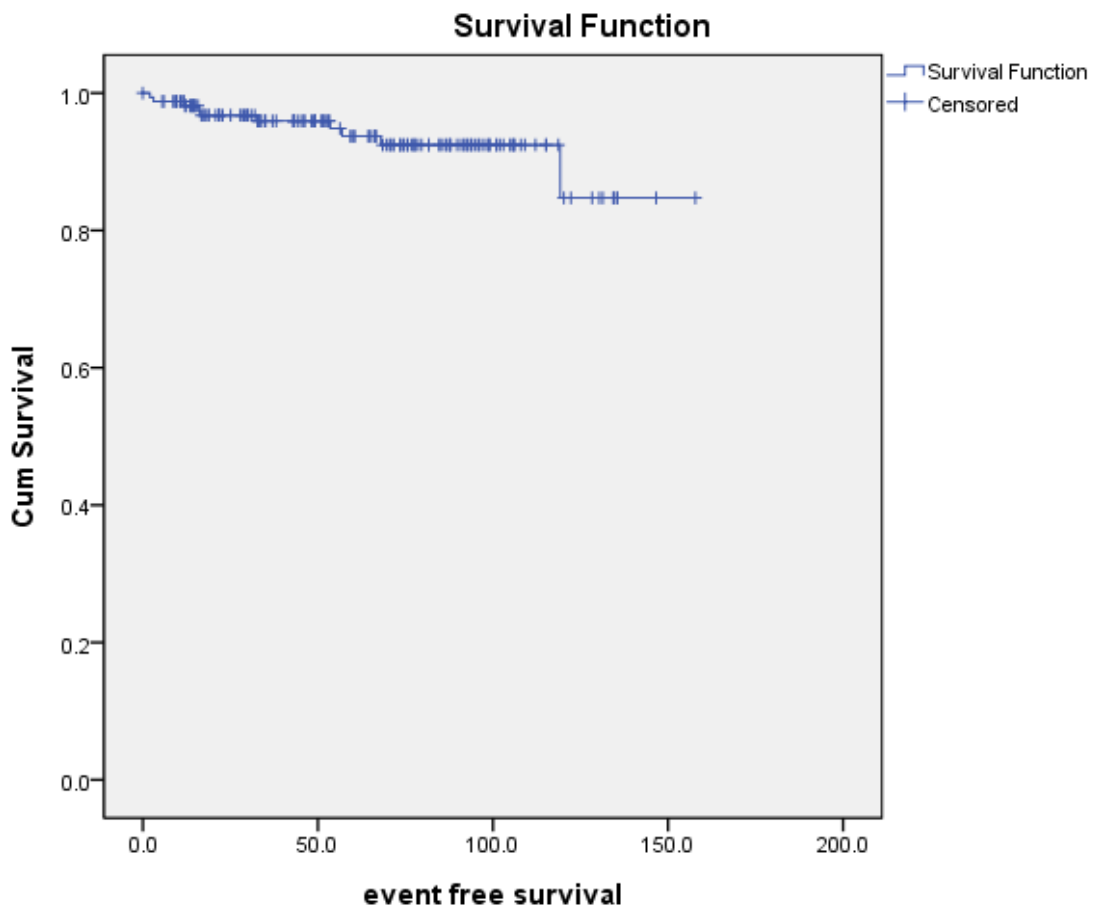
EFS er her definert som progresjon til AP, BC eller allo-SCT. EFS kurven gjengitt i Figur 2 viser i prinsippet de samme overlevelsestallene som totaloverlevelsen ved observasjonstidens slutt, men det er en tendens til at noen flere faller fra tidligere. Omtrent 8 av 10 vil ha en EFS ved 5 år mens ca 7 av 10 vil ha EFS ved 10 år (overlevelsestabeller ikke vist).



Figur 3

Totaloverlevelse for de 161 pasientene som fikk Imatinib fra diagnose:

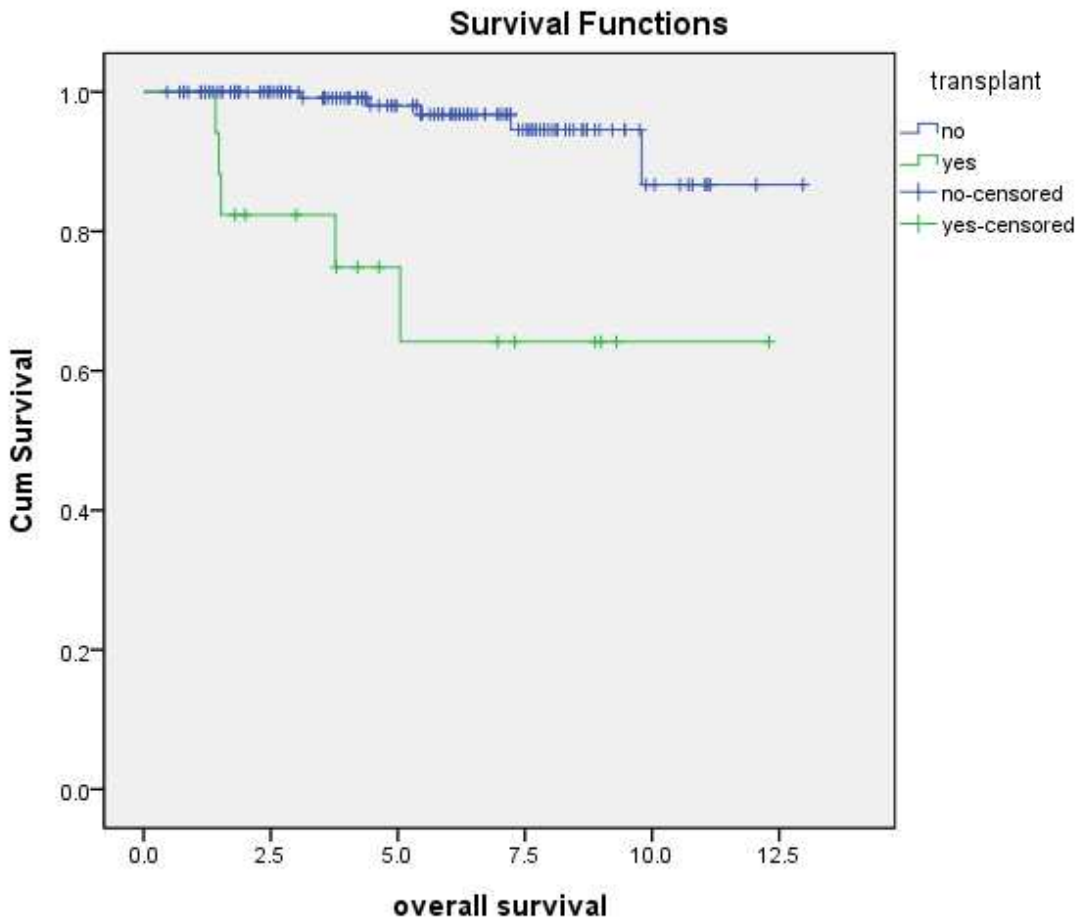
OS for de 161 pasientene som fikk Imatinib som førstelinjebehandling er identiske med resultatene for hele gruppen inkludert de 14 pasientene som fikk 2. gen TKI som førstelinjebehandling (overlevelsestabeller ikke vist).



Figur 4

EFS for de 161 pasientene som fikk Imatinib fra diagnose:

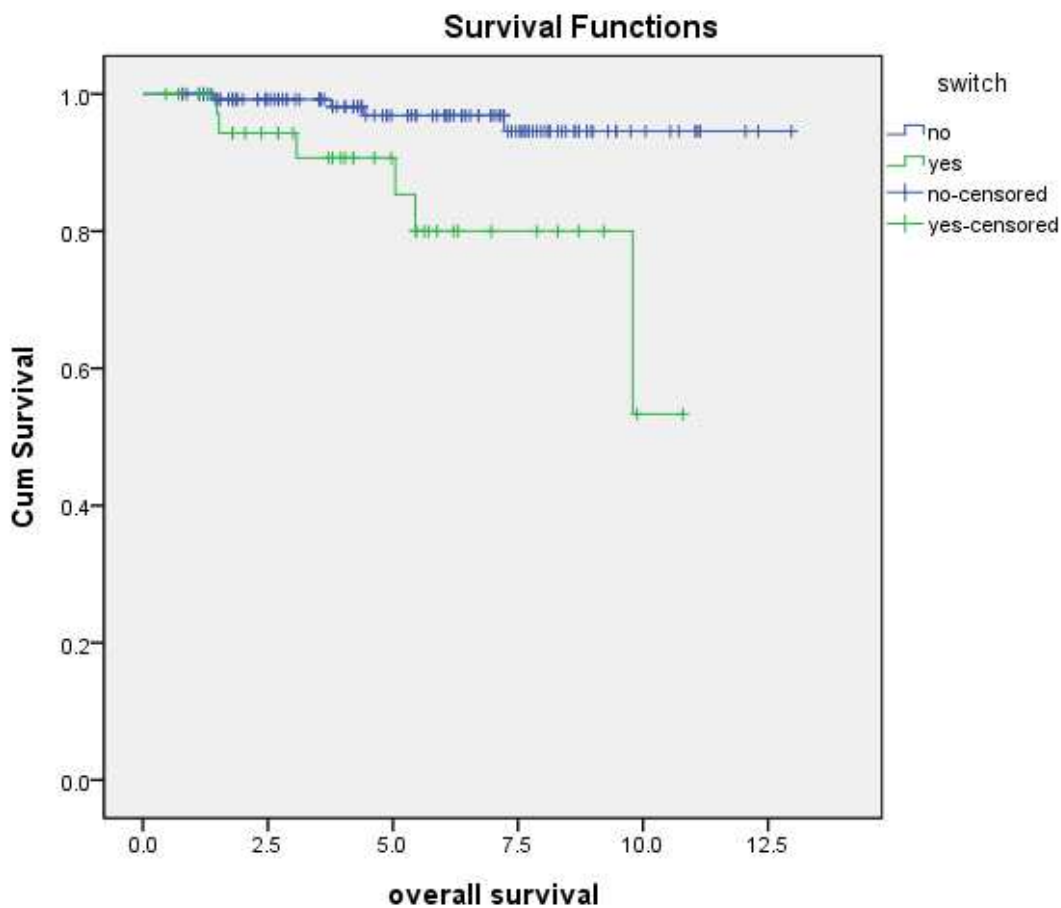
Figuren viser at om man ekskluderer de 14 pasientene som fikk 2. gen TKI som førstelinjebehandling, endres heller ikke EFS (overlevelsestabeller ikke vist).



Figur 5

Totaloverlevelse, sammenligning mellom allo-SCT gruppen med resten av materialet:

For gruppen ikke transplanterte; er 9 av 10 i live etter 5 år og 8 av 10 i live etter 10 år (overlevelsestabeller ikke vist). Blant de transplanterte er beregnet overlevelse; 8 av 10 i live etter 5 år og 6 av 10 i live etter 10 år (overlevelsestabeller ikke vist). Det er signifikant forskjell mellom gruppene ved log-rank test ($p < 0.001$).



Figur 6

Totaloverlevelse, sammenligning av gruppa som er "switchet" til 2. gen TKI med resten av materialet. Figuren beskriver overlevelsen i perioden for de pasientene som grunnet intoleranse eller ikke tilfredstillende effekt av imatinib (n=39), skiftet til 2. generasjons TKI. Kurvene viser at ved 5 år var det 9 av 10 i live blant dem som ikke hadde "switchet" versus 8 av 10 i live i "switch gruppen". Ved 10 år var de tilsvarende tallene 8 av 10 versus 5 av 10 (overlevelsestabeller ikke vist). Forskjellen mellom gruppene er signifikant ved log-rank test ($p=0,02$).

3. 3 Responsdata:

BCR-ABL transcriptmengde etter 3 mnd behandling, grad av cytogenetisk respons etter 6 og 12 mnd og grad av molekylær respons ved 18 mnd er responsdata er av praktisk betydning for å kategorisere en KML pasient som optimal-, suboptimal- eller sviktende behandlingsresponder.

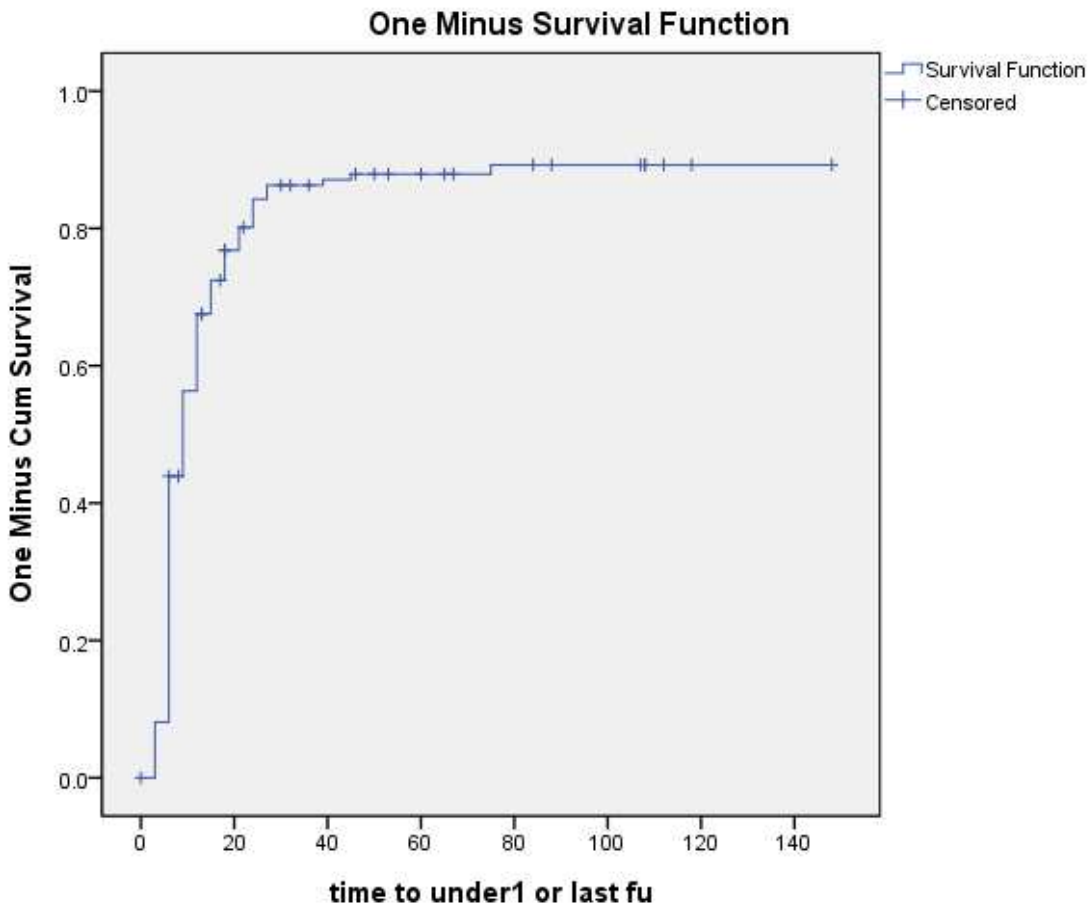
Tabell 4 beskriver andel pasienter som tilfredstiller viktige kriterier for behandlingsresponseevaluering til gitte tidspunkter.

Tabell 4. Responsstatus ved milepeler i behandlingen:	
3 mnd, andel BCR-ABL > 10%	53 (38,9 %)
3 mnd, andel BCR-ABL < 10%	83 (61,1 %)
Manglende data 3 mnd, transcriptmengde n = 38 (21,8%)	
6 mnd, andel ikke i CCyR	89 (56,6 %)
6 mnd, andel i CCyR	66 (43,4 %)
Manglende data 6 mnd, CyR n = 20 (11,4%)	
12 mnd, andel ikke i CCyR	42 (28 %)
12 mnd, andel i CCyR	108 (71,1%)
Manglende data 12 mnd, CyR n = 23 + 1 død, 1 allo-SCT (14,3%)	
12 mnd, andel ikke i MMR	85 (56 %)
12 mnd, andel i MMR	65 (43,3 %)
Manglende data 12 mnd, MMR n = 23 + 1 død, 1 allo-SCT (14,3 %)	
18 mnd, andel ikke i MMR	62 (42 %)
18 mnd, andel i MMR	86 (58,%)
Manglende data 18 mnd, n = 27 (15,4 %)	

CyR = Cytogenetisk respons, CCyR = komplett cytogenetisk respons, MMR = Major Molekylær Respons.

Responsdataene ved milepelene i behandlingsresponseevalueringen viser at det gjennomgående mangler konklusive data for ca 15 % av pasientene. Det er med få unntak, ikke de samme pasientene det mangler data på hver gang.

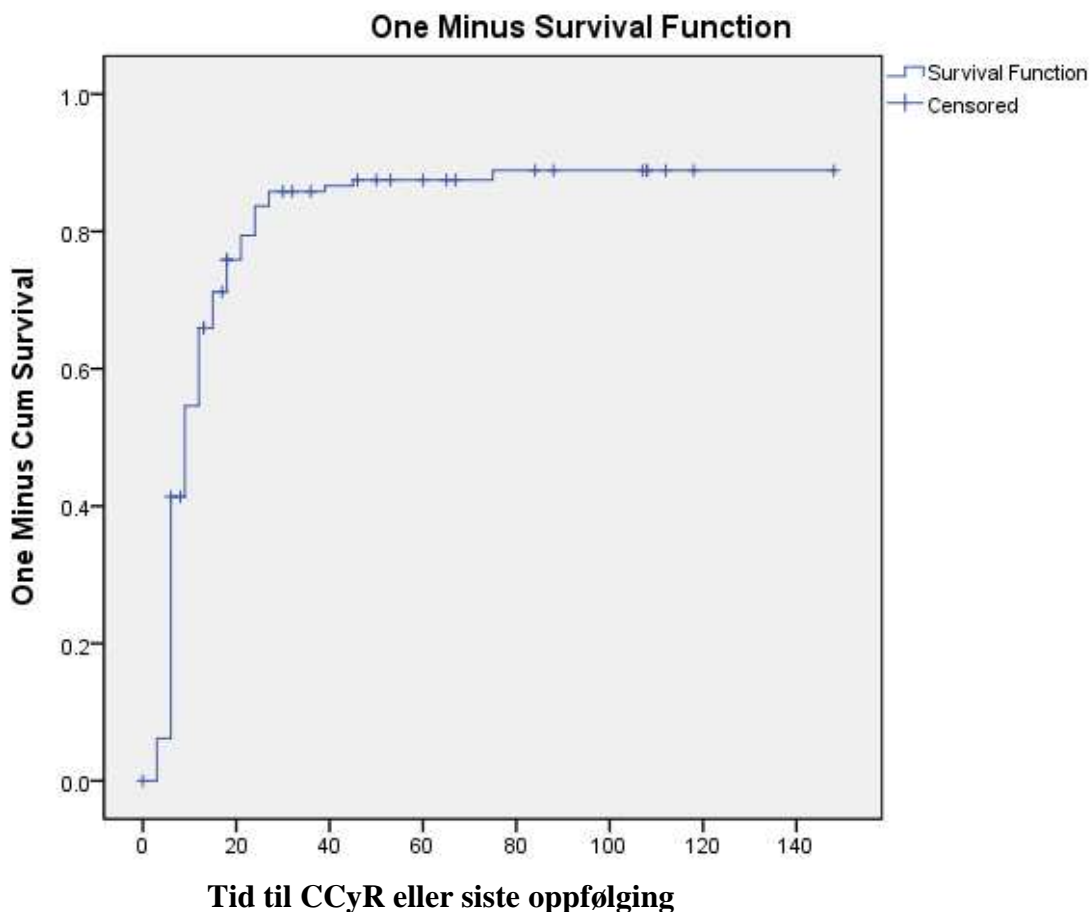
Responsdynamikk – kumulative behandlingsresponser:



Figur 7

Kumulativ andel CCyR hele materialet: Figuren viser kumulativ insidens av oppnådd CCyR (knappe 90% oppnår CCyR). Andel som når CCyR er; ved 3 mnd 8%, ved 6 mnd 44%, ved 12 mnd 67,5%, ved 18 mnd 77%, ved 24 mnd 84%, ved 36 mnd 86%, ved 60 mnd 88% og ved 12 år 89% .

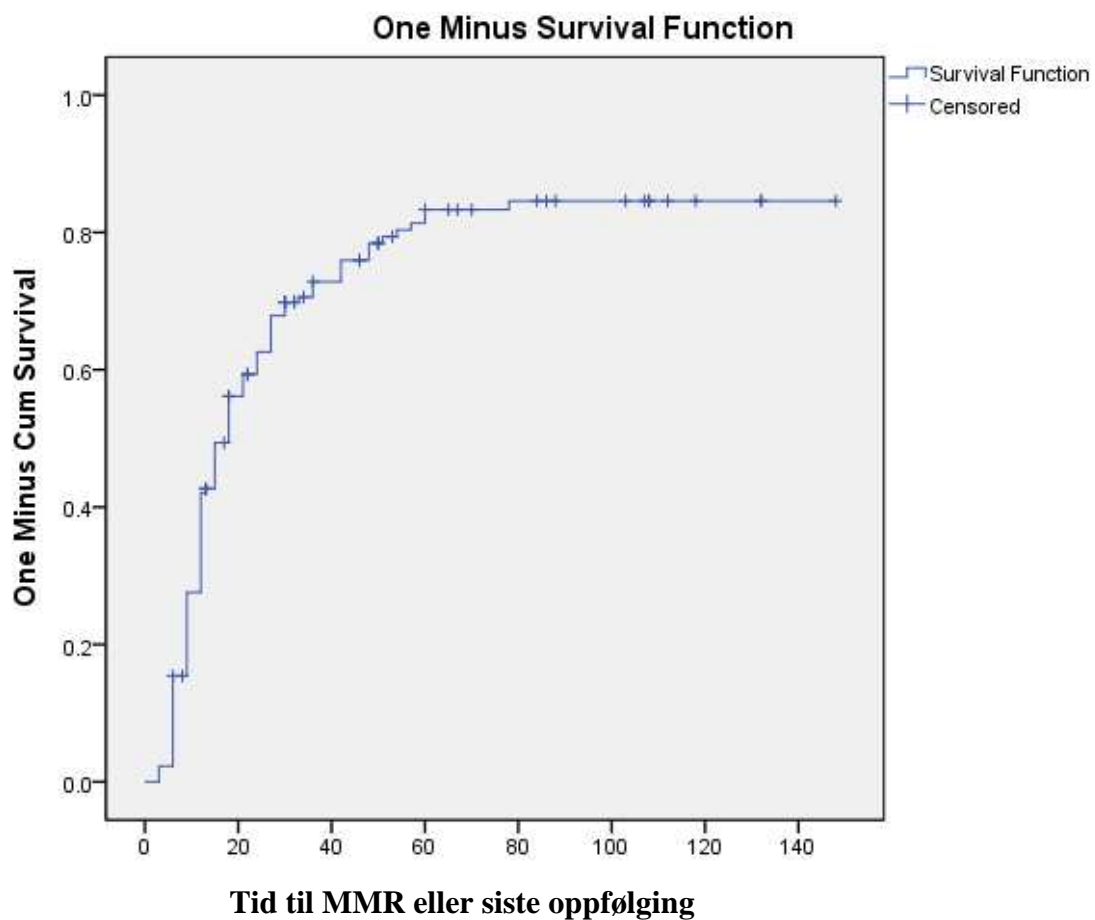
Det er av interesse å se om de 14 pasientene som fikk mer potent førstelinjebehandling, 2 gen TKI påvirker når CCyR inntreffer. Dataene for de 161 som fikk Imatinib som førstelinjebehandling er angitt under i Figur 8.



Figur 8

Kumulativ andel CCyR for de 161 pasientene som har fått Imatinib som førstelinjebehandling:

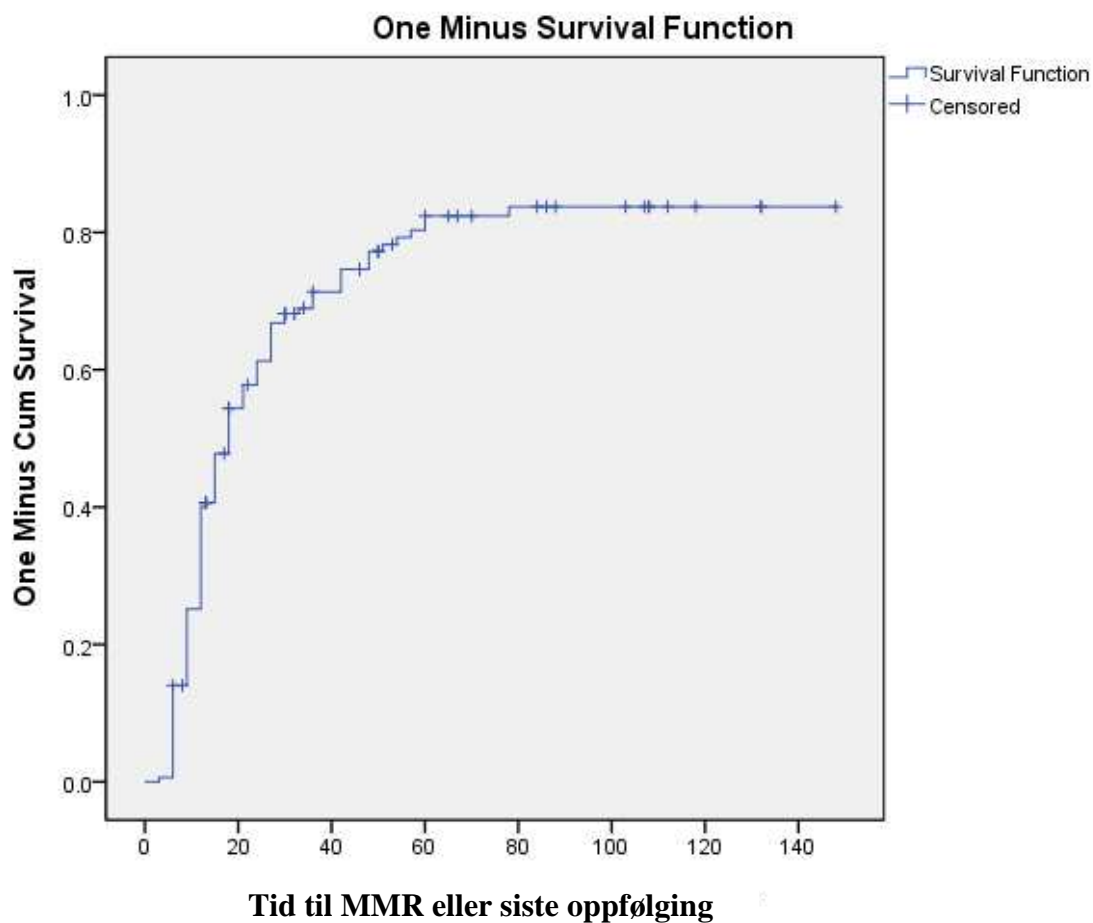
Denne figuren viser at andel i CCyR ved 3 mnd er 6%, ved 6 mnd 42%, ved 12 mnd 66%, ved 18 mnd 76%, ved 24 mnd 84%, ved 36 mnd 86%, ved 60 mnd 88% og ved 12 år 89%. Sammenlignet med totalmaterialet (Figur 7) er det her en tendens til at andelen som oppnår CCyR gjør det tidligere men denne trenden forsvinner med tiden.



Figur 9

Kumulativ andel MMR i hele materialet: Figuren viser kumulativ insidens av oppnådd MMR.

Den viser er at andelen som oppnår MMR ved 3 mnd er 3%, ved 6 mnd 16%, ved 12 mnd 42%, ved 18 mnd 56%, ved 24 mnd 63%, ved 36 mnd 83%, ved 60 mnd 83% og ved 12 år 84%.



Figur 10

Kumulativ andel MMR for de 161 som har fått Imatinib som førstelinjebehandling:

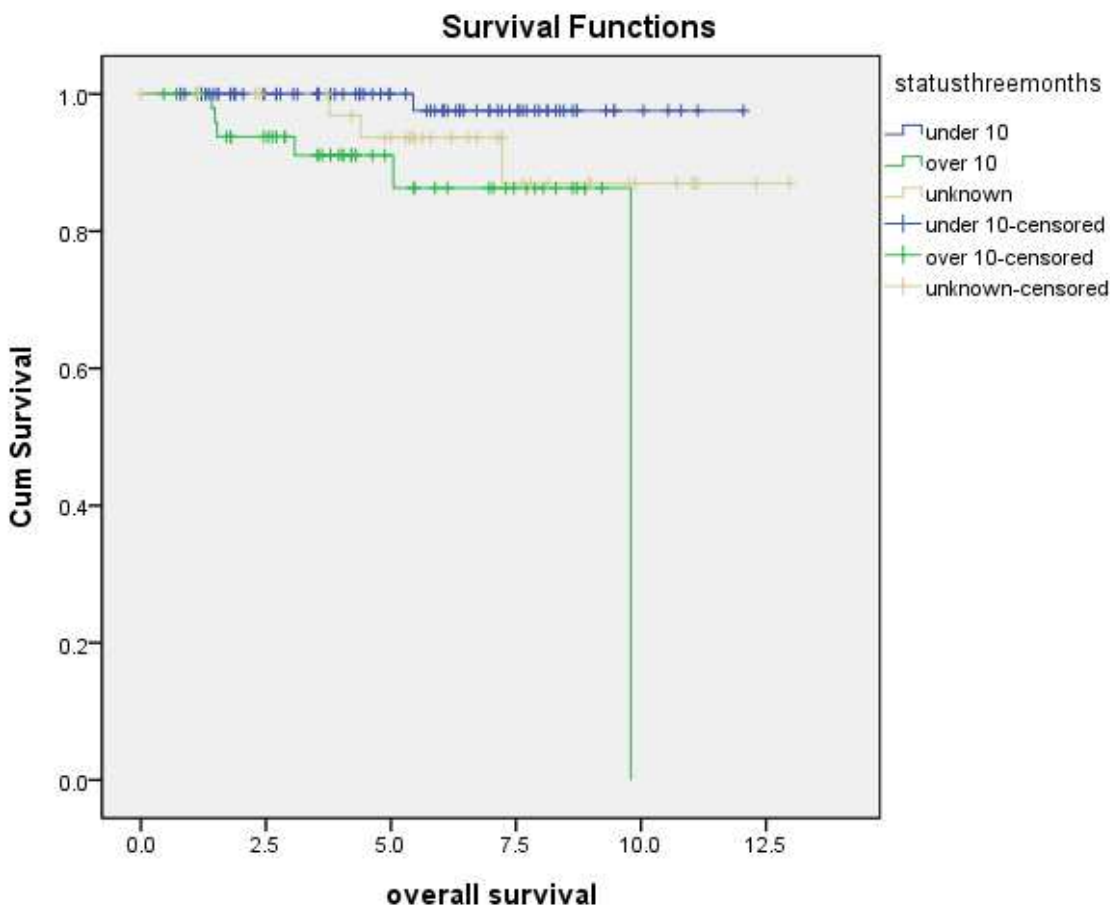
Her er de 14 pasientene som fikk 2 gen TKI som førstelinjebehandling front tatt ut. Beregnet andel pasienter med MMR ved 3 mnd er 0,6%, ved 6 mnd 14%, ved 12 mnd 40%, ved 18 mnd 54%, ved 24 mnd 61%, ved 36 mnd 71%, ved 60 mnd 82% og ved 12 år 83%

Tabell 5 sammenfatter resultatene i figurene 7-10. Det er ingen signifikante forskjeller i de to populasjonene .

Tabell 5								
Tid	3 mnd	6 mnd	12 mnd	18 mnd	24 mnd	36 mnd	60 mnd	144 mnd
CCyR % kun IM n= 161	6 %	42 %	66 %	76 %	84 %	86 %	88 %	89 %
CCyR % alle n= 175	8 %	44 %	67 %	77 %	84 %	86 %	88 %	89 %
MMR % kun IM n= 161	0,6 %	14 %	40 %	54 %	61 %	71 %	82 %	83 %
MMR % alle n=175	3 %	16 %	42 %	56 %	63 %	83 %	83 %	84 %

Tabell 5 viser at de som har fått 2 gen TKI som første linje behandling tenderer til å øke responsandelen inntil 12 mnd men påvirkningen i gruppen er svært beskjeden. Siden jeg med dette viser at påvirkningen av responskinetikken av de 14 pasientene som fikk 2. gen TKI som førstelinjebehandling er så beskjeden, er videre responsdata basert på hele materialet.

3. 4 Betydningen av responskinetikken for totaloverlevelsen:

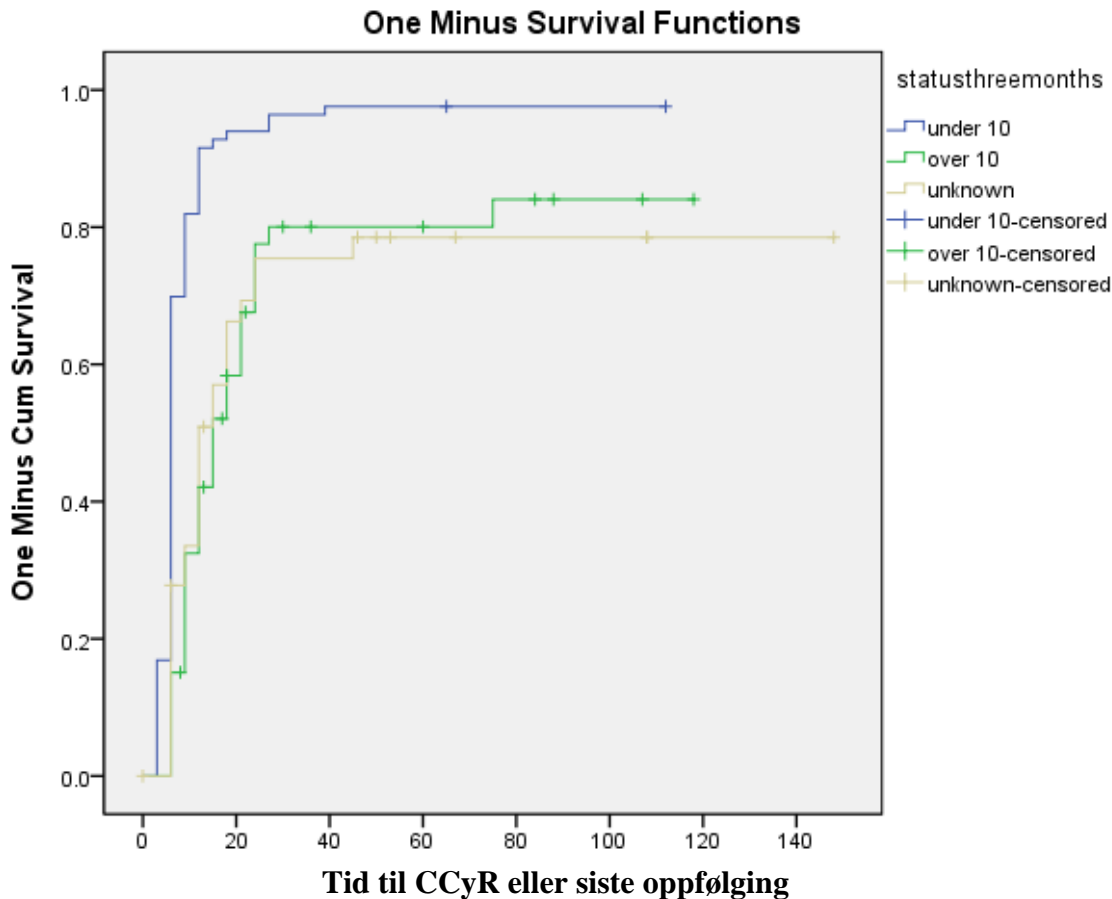


Figur 11

Overlevelse som funksjon av oppnådd respons ved 3 mnd behandling; BCR-ABL > eller < 10%:

Kurvene viser at de som har < 10% transcriptmengde ved 3 mnd, alle lever ved 5 år, 98% lever ved knappe 10 år. Av de som har > 10% transcriptmengde lever 86% ved 10 år. Risikøkning for død er 12 % ved 5 år i vårt materiale. Forskjellen mellom gruppene er statistisk signifikant ved log-rank test ($p = 0,016$) Overlevelsen stratifisert etter grad av molekylær respons ved 3 mnd (< eller > 10% BCR-ABL transcriptnivå), er gjengitt for 137 av 175 pasienter. Det manglet molekylære data på 38 pasienter ved 3 mnd. milepælen.

Kumulativ respons avhengig av molekylær respons ved 3 mnd.:



Figur 12

Kumulativ CCyR avhengig av om man har < eller > 10% BCR-ABL transkriptmengde ved

3 mnd behandling: Figuren viser at de med transkriptnivå < 10% (N = 83) ved tre mnd behandling var de beregnede kumulative frekvensene med CCyR: ved 3 mnd 17%, ved 6 mnd 70%, ved 12 mnd 92%, ved 18 mnd 94%, ved 24 mnd 94%, ved 36 mnd 96 %, ved 60 mnd 98% og ved 112 mnd = 9,3 år 98%

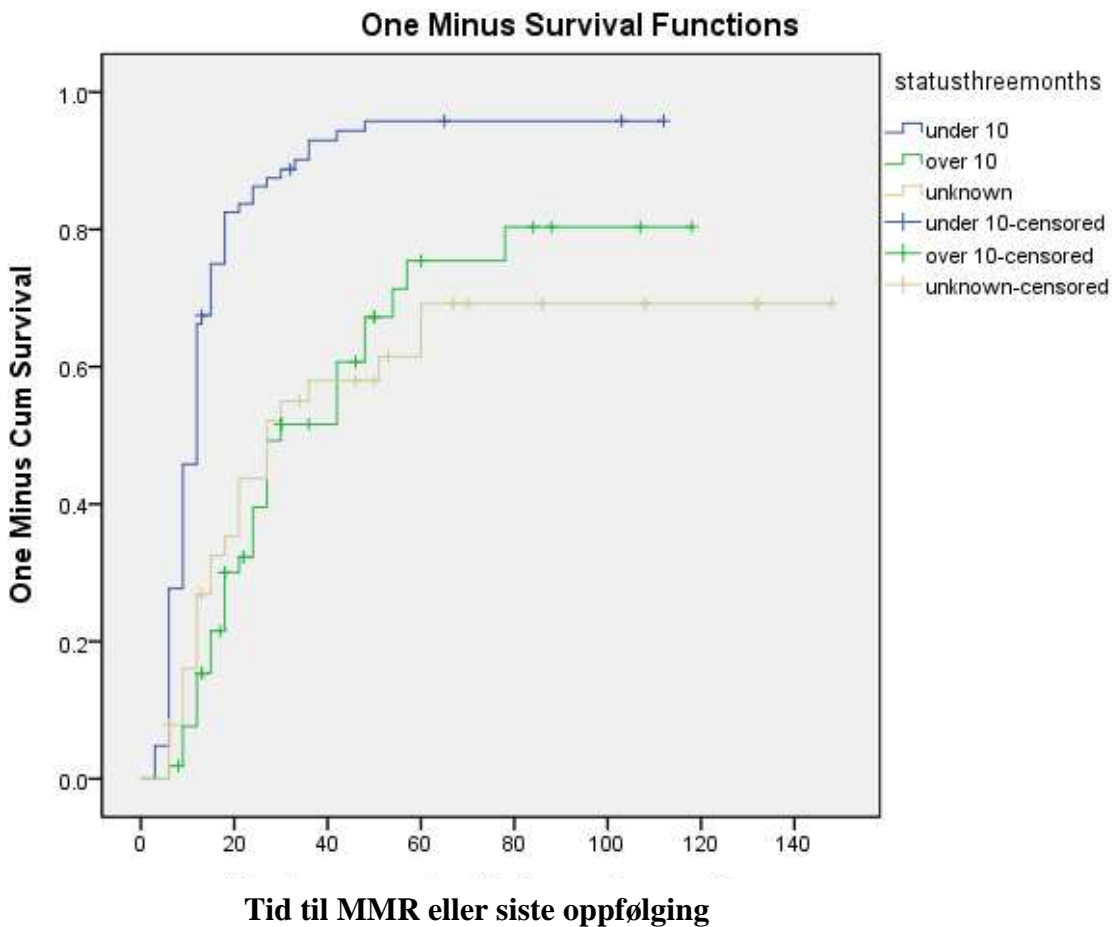
Videre for de pasientene som hadde transkriptnivå > 10% ved 3 mnd behandling (N = 53) var de beregnede kumulative frekvensene i CCyR ved 3 mnd 0%, ved 6 mnd 0%, ved 12 mnd 42%, ved 18 mnd 52%, ved 24 mnd 68%, ved 36 mnd 80%, ved 60 mnd 84% og ved 9,3 år 84%.

Forskjellen mellom gruppene er statistisk signifikant ved log-rank test ($p < 0,001$).

Tabell 6 sammenfatter datene i Figur 12 og beskriver også frekvensene for gruppen det manglet transkriptdata på ved 3 mnd.

Tabell 6								
Kumulativ andel i CCyR	3 mnd	6 mnd	12 mnd	18 mnd	24 mnd	36 mnd	60 mnd	10 år
< 10% BCR-ABL 3 mnd, n = 83	17 %	70 %	92 %	94 %	94 %	96 %	98%	98%
>10% BCR-ABL 3 mnd, n = 53	0 %	0 %	42 %	52 %	68 %	80 %	84 %	84 %
Ukjent BCR-ABL 3 mnd, n = 38	-	28 %	51 %	66 %	75 %	-	-	-

Konklusjonen er at dersom man har > 10% BCR-ABL versus < 10% ved 3 mnd. behandling, er sjansen for å være i CCyR redusert med 50% ved 12 mnd, redusert med 42% ved 18 mnd, redusert med 26 % ved 24 mnd, redusert med 16 % ved 36 mnd, redusert med 14 % ved 60 mnd og etter 10 år 14%.

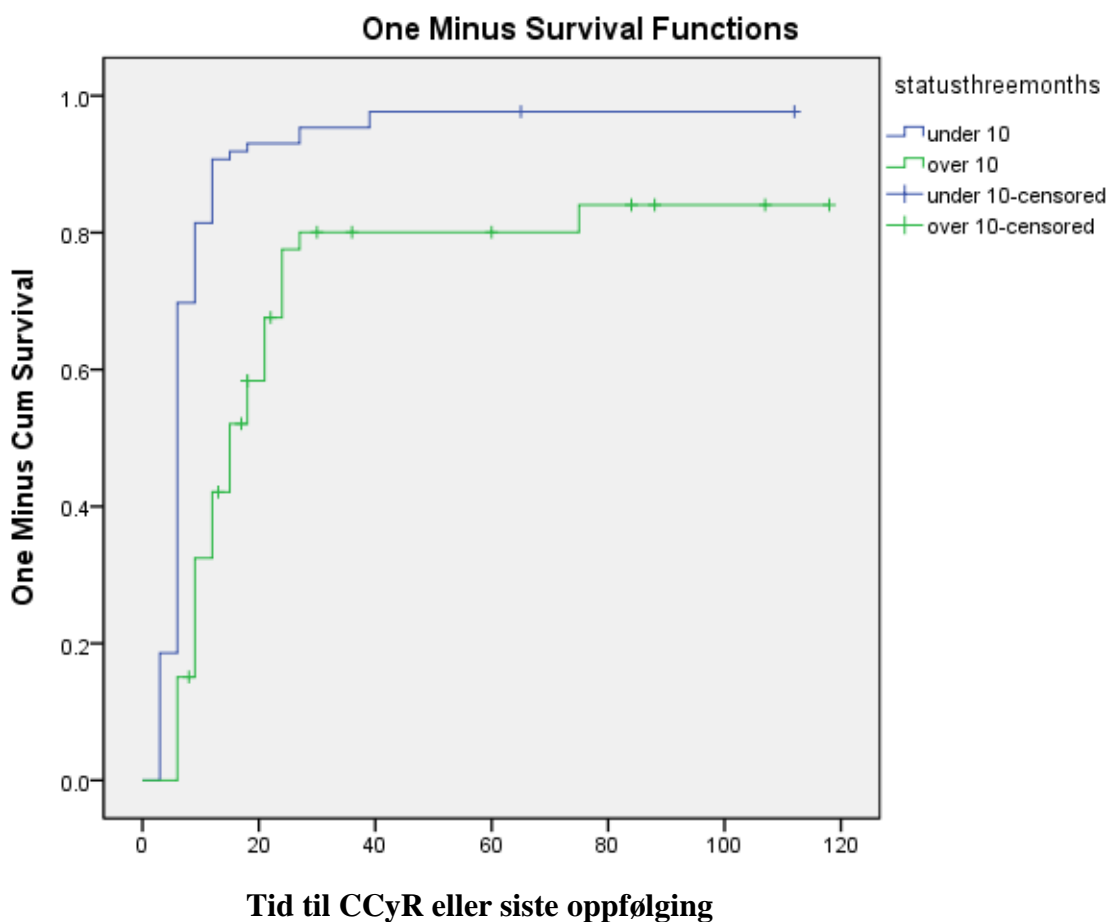


Figur 13

Kumulativ andel MMR avhengig av om man har < eller > 10% BCR-ABL nivå ved 3 mnd behandling:

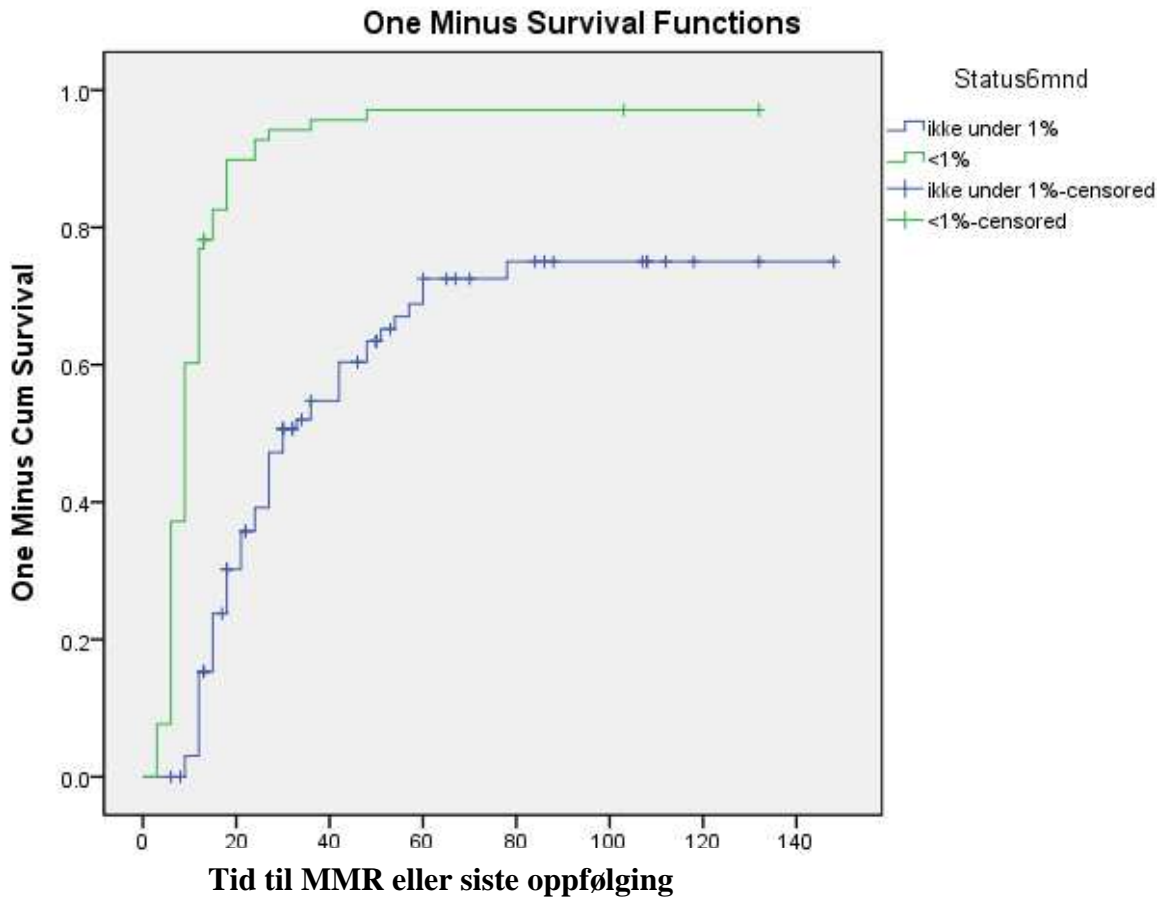
Tabell 7								
Kumulativ andel i MMR	3 mnd	6 mnd	12 mnd	18 mnd	24 mnd	36 mnd	60 mnd	10 år
< 10% BCR-ABL 3 mnd, n = 83	5 %	28 %	66 %	83 %	86 %	90 %	96 %	%
> 10% BCR-ABL 3 mnd, n = 53		4 %	15 %	21 %	40 %	52 %	75 %	%
Ukjent BCR-ABL 3 mnd, n = 38		8 %	27 %	35 %	35 %	58 %	70 %	

Tabell 7 viser dataene presentert i Figur 13. Kumulativ andel MMR avhengig av om man har < eller > 10% BCR-ABL transkriptnivå ved 3 mnd behandling.



Figur 14
Forskjellen i kumulativ andel i CCyR avhengig av responsstatus ved 3 mnd

Figuren viser forventede kumulative andeler i CCyR med behandlingstiden avhengig av transkriptmengde ved 3 mnd behandling. Gruppen med ukjent status er her tatt ut. Forskjellen på de to presenterte gruppene er statistisk signifikant ved log-rank test ($p < 0,001$).



Figur 15.
Kumulativ molekylær respons avhengig av respons ved 6 mnd behandling; BCR-ABL transkript > eller < 1% = CCyR.

Tabell 8								
Kumulativ andel i MMR	3 mnd	6 mnd	12 mnd	18 mnd	24 mnd	36 mnd	60 mnd	10 år
CCyR ved 6 mnd, n = 89	3 %	36 %	76 %	90 %	93 %	97%	97 %	97 %
Ikke CCyR ved 6 mnd, n = 66	0 %	0 %	15 %	31 %	40 %	55 %	73 %	75 %

Dataene i figur 15 og tabell 8 viser at det er en stor forskjell i sannsynligheten for at man kan forvente responsgraden CCyR ved fortsatt Imatinibbehandling om man har nådd CCyR ved 6 mnd eller ikke. Forskjellen er statistisk signifikant ved log-rank test ($p < 0,001$).

4. 0 Diskusjon:

Imatinib, en selektiv BCR-ABL TKI, har erstattet allo-SCT som førstelinjebehandling ved KML grunnet meget god effekt over tid, god tolerabilitet og lite bivirkninger [22]. To potente 2. gen TKI representerer behandlingssupplementer som i dag først og fremst anvendes som annenlinjebehandling. Disse er også i ferd med å etablere seg som førstelinjebehandling. Allo-SCT er forbundet med høy morbiditet og mortalitet men er fremdeles den eneste behandlingen som er dokumentert å kunne kurere KML i den forstand at alle leukemistamcellene kan eradikeres [1]. Populasjonsbaserte materialer viser at 1/3 av KML pasientene ikke oppnår tilfredstillende effekt på Imatinib [2] og at kun ca. 40% av denne andelen vil kunne gjenvinne tilfredstillende behandlingsresponser på 2. gen TKI [3, 4]. Allo-SCT gjenstår som et reelt behandlingsalternativ for en minoritet, men denne behandlingen må tilbys i tide for å kunne gi et godt resultat [1]. Individuell monitorering av behandlingsrespons er avgjørende for å sikre at annenlinjebehandling kan tilbys i tide. Denne oppgaven evaluerer institusjonens kvalitet på KML behandlingen inkludert mitoreringen, fra TKI behandling ble en realitet, og frem til i dag. Formålet er å bruke resultatene for å heve kvaliteten på institusjonens KML behandling. Pasientutvalget som er gjenstand for evaluering, er ikke selektert utover den rollen institusjonen har i KML behandlingen. Det kan sies å være ”nær” populasjonsbasert. Siden Imatinib først ble registrert i 2002, og tidligere TKI behandling kun omfattet et lite utvalg som var inkludert i studier, strekker den aktuelle perioden seg, reelt sett, over 10 år. Den årlige forekomsten av KML i Norge er på 40 – 50 pasienter, hvorav noen er i AP eller BC. Pasientgrunnlaget for institusjonen beregnes grovt til ca 2, 5 millioner. De 175 evaluerte pasientene representerer dermed majoriteten av de forventede KML-CP pasientene i regionen i den aktuelle perioden. Alders- og kjønnsfordelingen i materialet er som forventet (Tabell 1) med et gjennomsnitt rundt 50 år, og en litt hyppigere forekomst hos menn [22].

Lenge har dokumentasjonen for Imatinibbehandling hovedsaklig vært basert på en multisenter studie, ”the International Randomized Study of Interferon” (IRIS) [7-9]. Reeltivt nylig har det kommet data fra en stor tysk studie med mer enn 1000 KML-CP pasienter [43], en registerstudie fra European Leukemia Net (ELN) [22] og fra det svenske KML registeret [26] som bekrefter resultatene. IRIS studien rapporterte en 6 års totaloverlevelse (OS) på 88% og en hendelsesfri overlevelse (EFS) på 83% : ELN registeret har publisert en progresjonsfri 5 års overlevelse (PFS), definert som fravær av progresjon til AP eller BC, på 82 %. Det svenske registeret rapporterte en 5 års relativ overlevelsesratio på 0,91. Våre resultater med en totaloverlevelse på ca 90% og 80% (Figur 1) og en EFS på 80% og 70% (Figur 2) for henholdsvis 5 og 10 år, står seg godt i denne

sammenligningen. I vårt materialet omfatter EFS i tillegg til progresjon til AP og BC, også allo-SCT, noe som vil føre til et noe lavere tall. Det inngår en subgruppe med 14 pasienter som fikk 2. gen TKI som førstelinjebehandling i vårt materiale (Tabell 2). Når disse trekkes ut av analysen, endres hverken OS eller EFS signifikant (Figur 3 & 4). Dette kan alternativt, eller i kombinasjon, forklares ved at antallet er så lite (14 av 175), og/eller at Imatinib i utgangspunktet er så effektivt at det må mye større pasientantall til for å vise en forskjell.

Av de 175 inkluderte pasientene gikk 17 (9,7%) videre til allo-SCT etter progresjon eller TKI-resistens. Fire av disse pasientene hadde vært i BC og var brakt i en 2. CP før allo-SCT. Dette er en pasientkategori som har høy risiko for residiv etter allo-SCT [1]. I et enkeltinstitusjonsmateriale fra England hvor 204 KML-CP pasienter var fulgt gjennom 5 år ble 18 pasienter gjenstand for allo-SCT [2]. Dette er andelsmessig i overensstemmelse med vårt materiale og indikerer at vi har brukt de samme indikasjonsalgoritmene for transplantasjon. Gruppen transplanterte er liten, men estimerte overlevelsesdata i vår populasjon viser at 8 av 10 er i live etter 5 år, og 6 av 10 er i live etter 10 år (Figur 5). Til sammenligning, og med forbehold om at vårt allo-SCT materiale i denne situasjonen er lite, rapporterte den Tyske KML studiegruppen nylig bedre resultater [1]. Studien viste 91 % 3 års OS, men bare 59 % 3 års OS for de som ble transplantert i avansert fase, som i praksis betyr i AP eller at de er brakt tilbake i en 2.CP.

Imatinib behandlingsresistens, eller intoleranse, førte hos 39 (24,3 %) av 161 pasienter, som fikk Imatinib som førstelinjebehandling, til "switch" av behandlingen til 2. gen TKI i denne studien. Enkeltinstitusjonsmaterialet referert over viste at ca. 30 % trengte et alternativ til Imatinib i et 5 års perspektiv [2]. Derfor, tatt i betraktning at 2. gen TKI først ble registrert i EU i år 2007 og 2008 for henholdsvis Dasatinib og Nilotinib, er neppe en "switch prosent" på 24% for lavt i vårt materiale. Overlevelsesdataene for vår "switchpopulasjon" (Figur 6) synes rimelige basert på at ca. 40% av dem som utvikler Imatinibresistens, vil kunne regne med en varig tilfredsstillende respons [4, 23]. De med imatinibintoleranse er i utgangspunktet ikke behandlingsresistente og har derfor betydelig bedre forventet effekt av 2. gen TKI. Disse inngår i gruppen på 39 pasienter, og vil bidra til å forbedre overlevelseskurven. Andelen pasienter som fikk økt imatinibdosen grunnet ikke tilfredsstillende respons, var 17 (9,7%) (Tabell 3). Doseøkningen førte til tilfredsstillende behandlingsresponser hos 11, fire oppnådde tilfredsstillende responser på 2 .gen TKI, en feilet på 2. gen TKI og ble transplantert og den siste ble transplantert uten å forsøke 2. gen TKI. Dette passer godt med inntrykket at det er relativt få pasienter som har nytte av Imatinib doseøkning utover 400 mg i kronisk fase [44].

Behandlingsresponsdynamikken er beslutningsgrunnlaget for å kunne kategorisere den enkelte pasient som optimal-, suboptimal- eller sviktende responder [11]. Cytogenetisk undersøkelse av blod/beinmarg gjøres etter 3 og 6 mnd behandling, senere hver 6. mnd til stabil CCyR er oppnådd, og deretter årlig til stabil MMR. qRT-PCR BCR-ABL (transkriptkvantitering) gjøres hver 3. mnd til stabil MMR, deretter hver 6 mnd [12]. Dette danner grunnlaget for at man hver 3. mnd kan evaluere behandlingen, og sørge for at annenlinjebehandling blir gitt i tide til dem som trenger det. Dataene gitt i Tabell 4, viser responsdata ved 3-, 6-, 12- og 18 mnd behandling. Kun molekylære data er gitt, men dette er tilstrekkelig grunnet korrelasjonen mellom transcriptnivå og grad av cytogenetisk respons, og dataene er derfor egnet til å vurdere om CCyR er oppnådd [32]. Dataene fra vår KML-CP populasjon avdekker at det gjennomgående mangler data ved hvert tidspunkt på fra 11% til 22% av pasientene (Tabell 4). Det var med få unntak, ikke de samme pasientene som ikke er monitorert i henhold til retningslinjene hver gang (data ikke vist). En av pasientene gjennomgikk en graviditet tidlig i behandlingsforløpet og måtte siden Imatinib er teratogent, observeres ubehandlet gjennom graviditeten. Det var da ikke meningsfylt å monitorere henne på molekylært nivå i denne perioden. Andre pasienter hadde komorbiditet og manglende overholdelse ikke bare til medikamentinntaket, men også i forhold til planlagte kontroller. Noe svikt i de første årene etter at Imatinib ble registrert, må også tilskrives relativt spinklet kunnskapsgrunnlag for anbefalingene og at overholdelsen derfor kanskje var noe svekket. Slike årsaker til innkomplett datasett er likevel i mindretall, og dataene avdekker at det her er et klart forbedringspotensiale i monitoreringskvaliteten ved vår institusjon.

Basert på litteraturen vet vi nå at 70-80% vil oppnå CCyR og 50-60% MMR av KML-CP pasienter som behandles med Imatinib som førstelinjebehandling [2, 7-9, 22, 23, 43]. Responsdynamikken for grad av cytogenetisk respons i et materiale med 1261 KML-CP pasienter er som følger: 7% CCyR ved 3 mnd, 31% CCyR ved 6 mnd, 74% CCyR ved 12 mnd og 85% CCyR ved 18 mnd [22]. Av Figur 8 fremgår tilsvarende resultater for de 161 pasientene som fikk Imatinib som førstelinjebehandling: 6% CCyR ved 3 mnd., 42% CCyR ved 6 mnd, 66% CCyR ved 12 mnd og 76 % CCyR ved 18 mnd. Dette viser en trend til høyere responsrater tidlig i forløpet og lavere responsrater ved de siste milepelene. Våre pasienter er fulgt lenger, og total andel CCyR ved 5 år er 88%. Figur 7 viser dataene for hele kohorten hvor det er en mulighet at de 14 pasientene som fikk 2. gen TKI i første linje, kan ha påvirket responsdynamikken i gunstig

retning. Så synes ikke å være tilfelle (Figur 8), mest sannsynlig fordi gruppen er for liten (14 av 175).

Dynamikken av de molekylære responsene er også nå godt kartlagt. Om man når målet $<1\%$ BCR-ABL transcript, tilsvarer CCyR [32] ved 12 mnd behandling, er 3 års OS 98% versus 93% i gruppen med transcriptnivå $> 1\%$ [43]. Oppnås responsgraden $<1\%$ transcriptnivå (= CCyR) ved 12 mnd og $<0,1\%$ (=MMR) ved 18 mnd, er risikoen for progresjon svært lav og man regnes for å være i en ”trygg havn” [11].

Kinetikken og kumulativ andel av våre pasienter som har nådd MMR i hele materialet og i det materialet som kun inneholder dem som fikk Imatinib som førstelinjebehandling, er gitt i Figur 9 og 10 og Tabell 5. Dataene viser at ca 60% av våre pasienter oppnår responsgraden MMR ved 18 mnd. og således har glimrende langtidsutsikter. Beregnet andel øker til 82% ved 5 år og endres ikke vesentlig frem til 10 års oppfølging. Denne andelen er høyere enn hva man vil forvente basert på litteraturen, men det er viktig å ha klart for seg at disse resultatene reflekterer summen av tiltak i populasjonen. Noen av disse responsene er oppnådd etter doseøkning av Imatinib eller ”switch” til 2. gen TKI, og 17 pasienter er sensurert i responsmonitorerings sammenheng fordi de er transplanterte. Resultatene passer likevel godt med at ca 40% av dem som har sviktende behandlingsresponser på Imatinib kan oppnå tilfredstillende responser på 2. generasjons TKI. Dette kan tas til inntekt for, men beviser ikke, at annenlinjebehandling har blitt tilbudt i tide til våre pasienter, og at retningslinjene i stor grad har vært fulgt.

Progresjon til AP og BC på Imatinibbehandling skjer i regelen de første 3-4 årene etter behandlingsstart [23]. Siden 2. gen TKI som førstelinjebehandling synes å være forbundet med færre tidlige progresjoner [27], er det viktig så tidlig som mulig i behandlingsforløpet å identifisere de pasientene som med stor sannsynlighet vil ha nytte av å skifte behandling fra Imatinib. Molekylær responsgrad ved 3 mnd, $<$ eller $> 10\%$ BCR-ABL transkript synes å skille ut to prognosegrupper [41, 42]. En høyrisikogruppe med transkriptmengde $> 10\%$, som utgjorde 28% av pasientene med en 5 års totaloverlevelse på 87%, og for resten med transcriptmengde mellom 1% og 10% (41%) og $< 1\%$ (31%) som hadde henholdsvis 94% og 97% 5 års OS. Av 3 mnd responsdata i vårt materiale (Tabell 4) fremgår at 39% av våre pasienter hadde $> 10\%$ transkriptnivå og således tilhører en gruppe med høy risiko for progresjon. 10 års beregnet OS for denne gruppen er 86% mot 93% i gruppen med transkriptnivå $< 10\%$ (Figur 11). Forskjellen mellom gruppene gjenspeiles i kumulativ sannsynlighet for å nå transcriptnivå $< 1\%$, tilsvarer CCyR (Figur 12 med tabell 6). Muligheten for å nå CCyR ved 12 mnd er dramatisk forskjellig

92% versus 42% men forskjellene utjevnes med tiden (Tabell 6). Resultatene i litteraturen er tatt til inntekt for at man bør skifte til mer potent behandling, i praksis 2. gen TKI, om man ikke har oppnådd <10% transcriptnivå ved 3 mnd [41]. Våre data støtter denne konklusjonen ved 12 mnd evaluering, men viser også at antallet respondere i høyriskogruppen fortsetter til platånivå først ved 3 års behandling (Figur 12 med Tabell 6). Analogt er det undersøkt hva behandlingsresponsnivået ved 3 mnd betyr for muligheten til å oppnå MMR senere (Figur 13 og Tabell 7). Våre resultater dokumenterer at behandlingsresponsnivået ved 3 mnd også er av betydning for kumulativ andel av pasientene som oppnår responsgraden MMR senere. Dette er forventet og i tråd med rapporterte data [41, 42] men forskjellen holder seg signifikant gjennom hele observasjonsperioden og støtter å endre behandling om ikke <10% transcriptnivå er oppnådd ved 3 mnd. behandling. Figurene 12 og 13 illustrerer også at den gruppen vi mangler responsdata på ved 3 mnd behandling, viser en trend til dårligere responser over tid, både cytogenetiske- og molekylære responser. Ufordringen er å finne ut hva dette skyldes, kanskje har de både dårligere overholdelse av medikamentcompliance og møter i mindre grad til avtalte kontroller. Å karakterisere denne gruppen nærmere, finne ut hvorfor vi mangler data på disse, bør være et fokusområde i kvalitetsforbedringsarbeidet. Figur 14 dokumenterer at det er en statistisk signifikant forskjell mellom gruppene vi kan dokumentere har < eller > 10% BCR-ABL transkriptnivå ved 3 mnd. behandling.

Materialet er videre undersøkt med hensyn på hva responsgrad < eller > 1% BCR-ABL transkriptnivå ved 6 mnd behandling betyr for beregnet kumulativ andel av pasientene som når responsgrad MMR senere (Figur 15 og Tabell 8). Den tyske KML studiegruppen har rapportert at ved et 6 mnd. transcriptnivå < 1 %, tilsvarende CCyR, (63% av pasientene) er 5 års OS 97% versus de med transcriptnivå > 1 %, ikke i CCyR, (27% av pasientene), som har 89% 5 års OS [41]. Andelen i høyriskogruppen (> 1 % transcriptnivå) ved 6 mnd er rapportert å være hele 69 % fra andre [22]. Vi presenterer sjansen for å nå MMR avhengig av responsstatus ved 6 mnd og viser at det er en relativ redusert sjanse for å nå MMR på hele 61 % ved 12 mnd, og at denne forskjellen holder seg også ved 18 og 24 mnd behandling (Figur 15, Tabell 8). Dersom resultatene kan bekreftes i større materialer, bør det om ikke et transkriptnivå < 1 % ved 6 mnd er oppnådd, definitivt være god grunn til å endre behandlingsstrategi.

Konklusjoner:

Dataene presentert i denne oppgaven bekrefter at behandlingen har vært virkningsfull og trygg. De presenterte overlevelses- og responsdataene er fullt på høyde med det som har vært rapportert i

litteraturen. Algoritmene for når annen- og tredjelinjebehandling bør tilbys synes basert på antallssammenligninger, frekvens av de alternative behandlingsopsjonene, respons- og overlevelsesdataene presentert her, å være fulgt i stor grad. Ikke desto mindre vises det også at det til enhver tid synes å mangle responsdata som beslutningsgrunnlag for å kunne vurdere om endring av behandlingen er indisert, hos så mange som i gjennomsnitt 15,7 % av pasientene. At denne svikten ikke reflekteres i hendelsesfri overlevelse skyldes antagelig at behandlingen i utgangspunktet, uavhengig av monitoreringen, er så god og at antallet som progredierer relativt sett er lavt. Likevel kan det ha fatale konsekvenser for enkeltpasienter og det må være en klar målsetting å heve etterlevelsen av retningslinjene. Våre resultater antyder også at det ikke går like bra med de pasientene vi ikke har responsdata på ved 3 mnd behandling. De må derfor betraktes som en risikopopulasjon og karakteriseres nærmere. Det er nå naturlig å bruke den dokumenterte svikt i etterlevelsen av retningslinjene og identifiseringen av en mulig ”risikogruppe” som utgangspunkt i kvalitetsforbedrings og pasientsikkerhetsarbeidet.

5. 0 Hvordan praktisk anvende dataene til kvalitetsforbedring:

Utgangspunktet er at vi har dårligere kvalitet eller har dårligere resultat enn om omsorgen hadde vært gitt under optimale forhold (effectiveness) og det er naturlig å gjennomføre følgende plan. Vi vet nå at vi mangler viktig monitoreringsinformasjon på ca 15 % av pasientene til enhver tid.

Jeg vil samle mitt ”kliniske mikrosystem”; pasientrepresentant, klinikerne, sykepleiere og representanter for de relevante laboratoriene til en dialogkonferanse for å redegjøre for gjeldende retningslinjer, aktuelle kvalitetsindikatorer (KI) og våre kvalitetsresultater. Det er naturlig å invitere til diskusjon om hva som svikter, hva som mangler og hvordan vi kan bli bedre. Videre vil jeg anmode den mest entusiastiske, eventuelt den med mest ”kritisk røst” om å utarbeide et ”flow chart” for en KML pasient fra første kontakt og for forløpet videre. Man kan pålegge legene å bruke ”fordypningstid” til å sette seg inn i retningslinjene og oppfordre de andre til det samme.

Det må så legges en plan og det er i den forbindelse viktig å gjennomgå resultatene fra dialogkonferansen, sørge for at strukturelle barrierer og prosessbarrierer reduseres så godt det lar seg gjøre. Videre må det utarbeides forslag til mål. Målet for forbedringsarbeidet vil være:

Etterlevelse av retningslinjene. Målingene som er nødvendig å gjøre i det aktuelle forbedringsarbeidet, er settet av alle responsgradmålingene til gitte tider nødvendige for å kunne etterleve retningslinjene. Grad av innhenting av ”KI data” vil være et surrogatmål på forbedring. Konkret vil jeg så utnevne en prosjektleder, organisere en ny runde med informasjon hvor planene

presenteres. Målet må forankres i systemet, konsensus om målet må oppnås. Målet er spesifikt, målbart, ansporende fordi det er nært korrelert til et godt resultat for den enkelte pasient. Pasientene bør også involveres, lære hva som er en god respons når i forløpet. Dette vil øke egen mestring og stille større krav til alle involverte. Pasienter som ikke møter til avtalte kontroller må oppsøkes direkte for å kartlegge årsaken og for å få tilbud om ny kontrolltime. En lav terskel for å søke råd, å få veiledning må etableres og opprettelse av læringsløyper for alle involverte, inkludert pasientene. "Flow chartet" forutsatt av god kvalitet, vil jeg forenkle og gjøre tilgjengelig for alle i "mikrosystemet". Videre motivere ved å legge til rette for autonomi, mestring og mening i et trygt miljø. Det må så registreres om adekvate responsevalueringer gjøres til rett tid, og om resultatene utløser adekvate endringer i behandlingen. På dette tidspunkt er det en mulighet å motivere en av medarbeiderne for et "statistisk prosesskontroll" (SPC) kurs. Praksis må så iverksettes, målingene/dataene må analyseres for eksempel ved å innføre SPC på de valgte kvalitetsindikatorene. Siden det er et begrenset antall pasienter, kan "prosjektansvarlig" måle etterlevelsen av retningslinjene ved å gjennomgå den elektroniske journalen hvor KI resultatene og endringer i behandlingen skal finnes tilgjengelig. Prosjektet må så evalueres, det må gjøres "benchmarking" med tidligere egne data og eventuelt data fra andre institusjoner. Alle involverte må informeres om resultatene og det må tas stilling till om endringer av mål, målinger og tiltak er påkrevet. Som ledd i standardiseringen av ny praksis ville jeg fortsette SPC som et kvalitetsverktøy for etterlevelse av retningslinjene. Trender og nivåendringer kan slik fanges opp raskt.

6. 0 Litteraturliste

1. Saussele, S., et al., *Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo SCT) for chronic myeloid leukemia in the imatinib era: evaluation of its impact within a subgroup of the randomized German CML Study IV*. *Blood*. **115**(10): p. 1880-5.
2. de Lavallade, H., et al., *Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis*. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(20): p. 3358-63.
3. Hochhaus, A., et al., *Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib*. *Leukemia*, 2008. **22**(6): p. 1200-6.
4. Kantarjian, H.M., et al., *Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results*. *Blood*. **117**(4): p. 1141-5.
5. Helsedepartementet, *Nasjonal Strategi for kvalitetsforbedring i helsetjenesten 2005 - 2015*. 2004.
6. Donabedian, A., *Evaluating the quality of medical care*. *Milbank Mem Fund Q*, 1966. **44**(3): p. Suppl:166-206.
7. O'Brien, S.G., et al., *Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia*. *N Engl J Med*, 2003. **348**(11): p. 994-1004.
8. Hughes, T.P., et al., *Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia*. *N Engl J Med*, 2003. **349**(15): p. 1423-32.
9. Druker, B.J., et al., *Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia*. *N Engl J Med*, 2006. **355**(23): p. 2408-17.
10. Baccarani, M., et al., *Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet*. *Blood*, 2006. **108**(6): p. 1809-20.
11. Baccarani, M., et al., *Response definitions and European Leukemianet Management recommendations*. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2009. **22**(3): p. 331-41.
12. Hammerstrøm J, K.E., Tierens A, Hovland R, Qvist-Paulsen P, Gedde-Dahl T, *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer*. 2012, Helsedirektoratet.
13. Nowell PC, H.D., *A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia*. *Science*, 1960. **132**: p. 1497 - 1497.
14. Rowley, J.D., *Letter: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining*. *Nature*, 1973. **243**(5405): p. 290-3.
15. de Klein, A., et al., *A cellular oncogene is translocated to the Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukaemia*. *Nature*, 1982. **300**(5894): p. 765-7.
16. Shtivelman, E., et al., *Fused transcript of abl and bcr genes in chronic myelogenous leukaemia*. *Nature*, 1985. **315**(6020): p. 550-4.
17. Pasternak, G., et al., *Chronic myelogenous leukemia: molecular and cellular aspects*. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1998. **124**(12): p. 643-60.
18. Daley, G.Q., R.A. Van Etten, and D. Baltimore, *Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the P210bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome*. *Science*, 1990. **247**(4944): p. 824-30.
19. Evensen SA, B.L., Tjønnfjord G, Holthe H, *Blodsykdommer*. 6 ed. 2008: Gyldendal Akademisk.
20. Sokal, J.E., et al., *Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia*. *Blood*, 1984. **63**(4): p. 789-99.

21. Hasford, J., et al., *A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group.* J Natl Cancer Inst, 1998. **90**(11): p. 850-8.
22. Hasford, J., et al., *Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score.* Blood. **118**(3): p. 686-92.
23. Hochhaus, A., et al., *Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia.* Leukemia, 2009. **23**(6): p. 1054-61.
24. Gratwohl, A., et al., *Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation.* Lancet, 1998. **352**(9134): p. 1087-92.
25. Gratwohl, A., et al., *Risk score for outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis.* Cancer, 2009. **115**(20): p. 4715-26.
26. Bjorkholm, M., et al., *Success story of targeted therapy in chronic myeloid leukemia: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2008.* J Clin Oncol. **29**(18): p. 2514-20.
27. Larson, R.A., et al., *Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up.* Leukemia. **26**(10): p. 2197-203.
28. Kantarjian, H., et al., *Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia.* N Engl J Med. **362**(24): p. 2260-70.
29. Satu Mustjoki MD1, J.R.M., Gisela Barbany MD3, Hans Ehrencrona MD4,, et al., *Impact of malignant stem cell burden on therapy outcome in newly diagnosed chronic myeloid leukemia patients*
Submitted for publication, 2012.
30. Gorre, M.E., et al., *Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification.* Science, 2001. **293**(5531): p. 876-80.
31. White, D.L., et al., *OCT-1-mediated influx is a key determinant of the intracellular uptake of imatinib but not nilotinib (AMN107): reduced OCT-1 activity is the cause of low in vitro sensitivity to imatinib.* Blood, 2006. **108**(2): p. 697-704.
32. Hughes, T.P., et al., *Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS).* Blood. **116**(19): p. 3758-65.
33. Marin, D., et al., *Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib.* J Clin Oncol. **28**(14): p. 2381-8.
34. Saglio, G., et al., *Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia.* N Engl J Med. **362**(24): p. 2251-9.
35. Institute, N.C., *Cancer Therapy Evaluation Program: Common Toxicity Criteria.* 1998, National Institute of Health.
36. Kantarjian, H.M. and M. Talpaz, *Definition of the accelerated phase of chronic myelogenous leukemia.* J Clin Oncol, 1988. **6**(1): p. 180-2.
37. Kaeda, J., A. Chase, and J.M. Goldman, *Cytogenetic and molecular monitoring of residual disease in chronic myeloid leukaemia.* Acta Haematol, 2002. **107**(2): p. 64-75.
38. Kaeda, J., et al., *Serial measurement of BCR-ABL transcripts in the peripheral blood after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia: an attempt to define patients who may not require further therapy.* Blood, 2006. **107**(10): p. 4171-6.
39. Marin, D., et al., *Monitoring patients in complete cytogenetic remission after treatment of CML in chronic phase with imatinib: patterns of residual leukaemia and prognostic factors for cytogenetic relapse.* Leukemia, 2005. **19**(4): p. 507-12.

40. Hughes, T., et al., *Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results*. *Blood*, 2006. **108**(1): p. 28-37.
41. Hanfstein, B., et al., *Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML)*. *Leukemia*. **26**(9): p. 2096-102.
42. Marin, D., et al., *Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors*. *J Clin Oncol*. **30**(3): p. 232-8.
43. Hehlmann, R., et al., *Tolerability-adapted imatinib 800 mg/d versus 400 mg/d versus 400 mg/d plus interferon-alpha in newly diagnosed chronic myeloid leukemia*. *J Clin Oncol*. **29**(12): p. 1634-42.
44. Baccarani, M., et al., *Comparison of imatinib 400 mg and 800 mg daily in the front-line treatment of high-risk, Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia: a European LeukemiaNet Study*. *Blood*, 2009. **113**(19): p. 4497-504.