

Rapport til Sundhedsstyrelsen vedr. Audit af dødsfald på NOPHO ALL2008 protokollen i Danmark

Sammenfatning:

På baggrund af signifikant dårligere overlevelse af børn og unge behandlet for akut lymfoblastær leukæmi (ALL) på NOPHO ALL2008 protokollen på AUH sammenlignet med de andre danske centre, blev det besluttet at lave en ekstern audit.

ALL er en sjælden sygdom og enkeltstående events tæller således forholdsvist meget i de små patient populationer, som denne audit dækker.

Ved gennemgang af flere journaler fremgik flere forhold, som man retrospektivt kunne opfatte som havende bidraget til dødsfaldet, men specifikke årsager til de signifikant flere dødsfald i Århus, blev ikke fundet ved audit.

Overlevelsen blandt danske børn og unge med akut lymfoblastær leukæmi (ALL) er blandt de bedste i verden med en 5-års overlevelse på 0,93, dvs. at mindst 9 ud af 10 børn er i live efter 5 år. Danmark adskiller sig ikke fra den samlede NOPHO kohorte, der er behandlet efter NOPHO ALL2008.

Formål:

At gennemgå alle dødsfald blandt børn og unge, der er behandlet for akut lymfoblastær leukæmi på NOPHO ALL2008 protokollen på de fire danske børneonkologiske centre, idet der i DBCR rapporten fra 2019 og præsenteret ved DAPHO's Leukæmi og Lymfom møde den 5. juni 2019, påvistes signifikant dårligere overlevelse af AUH kohorten sammenlignet med de andre 3 centres kohorter. Dette fund kunne ikke forklares ved forskel i patienternes risikoprofil mellem centrene.

Fig. 1

OS

Number of deaths after 5 years: 0.

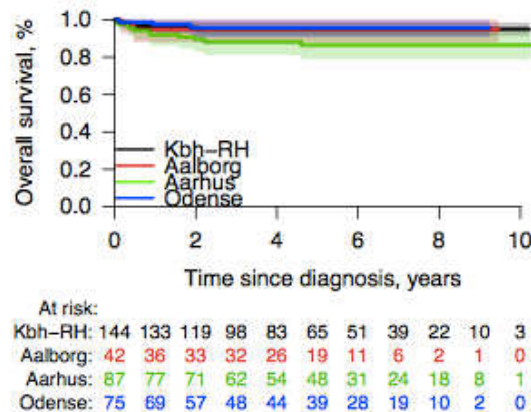


Figure 2: Overall survival curves (estimated by Kaplan-Meier) for each hospital

5-year OS (in survival-column) and corresponding 95% CI for each hospital:

##	FU time	Overall Survival	95%CI lower	95%CI upper
## Kbh-RH	5	0.9498467	0.9142378	0.9868426
## Aalborg	5	0.9487179	0.8819576	1.0000000
## Aarhus	5	0.8641037	0.7916412	0.9431990
## Odense	5	0.9562823	0.9088537	1.0000000

Baggrund:

Overlevelsen blandt børn og unge med akut lymfoblastær leukæmi (ALL), der er behandlet efter NOPHO ALL2008 protokollen i de Nordiske og Baltiske lande, er steget markant i forhold til tidligere nordiske behandlingsprotokoller og er blandt de bedste i verden.

ALL er en sjælden sygdom, hvilket er baggrunden for NOPHO samarbejdet, som blev initieret i starten af 1980'erne.

NOPHO ALL2008 protokollen blev åbnet i juli 2008, og i 2011 blev det tydeligt, at høj risiko behandlingen (HR-behandlingen) resulterede i mange toksiske dødsfald. På baggrund af dette blev der indført flere tilføjelser/amendments til HR-behandlingen, sidst i november 2011. Flere af de toksiske dødsfald skyldtes invasive svampeinfektioner, hvorfor

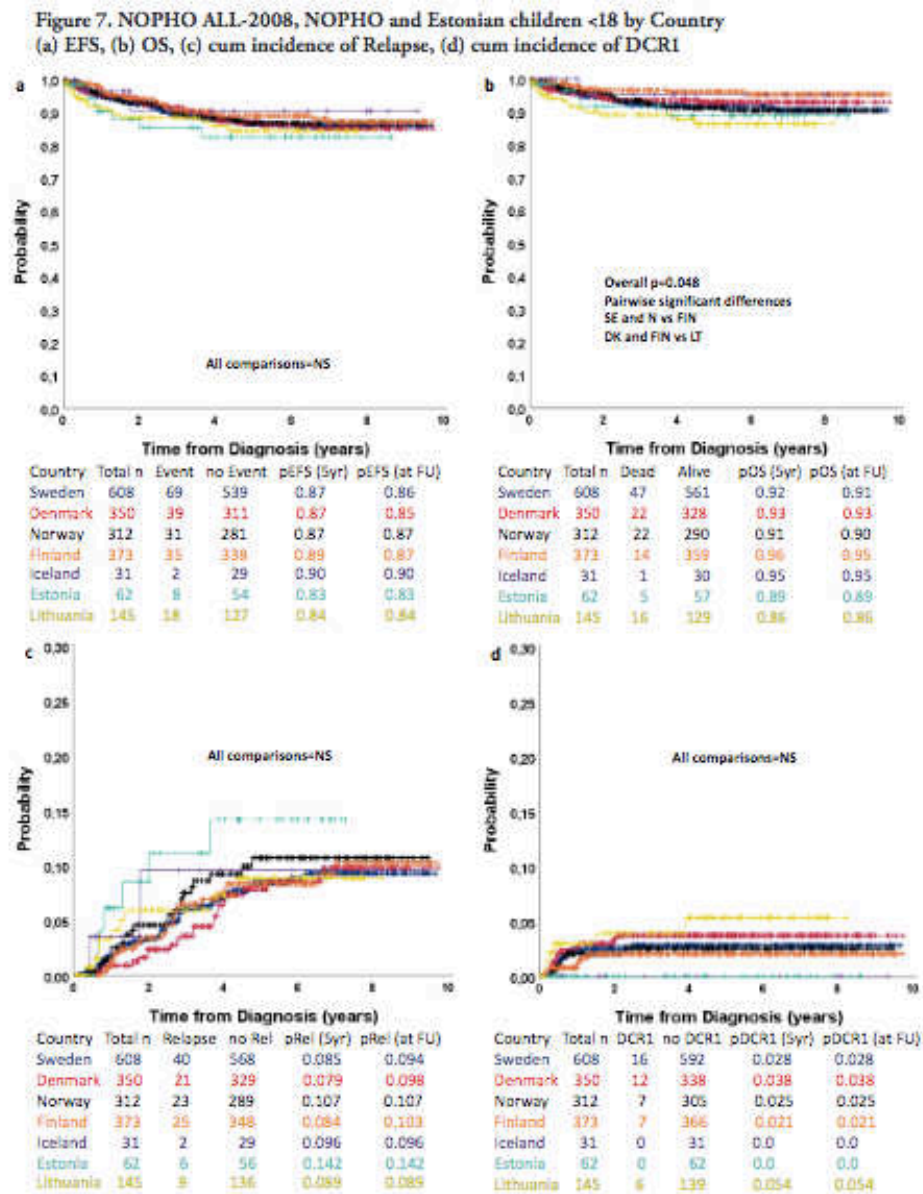
der i januar 2012 ligeledes blev indført profylaktisk svampebehandling til patienter med stor risiko for disse infektioner (high risk induktion og HR-patienter).

Antallet af toksiske dødsfald blev med disse tiltag reduceret fra ca. 20% til 5%.

Den store udfordring i behandlingen af ALL er balancen mellem intensiv toksisk og potentiel dødelig behandling på den ene side, og mindre intensiv behandling med risiko for recidiv af sygdommen på den anden side.

I DBCR rapporten fra 2019 fremgår 5-års overall ALL-survival (OS) (95% CI) på de enkelte danske børneonkologiske centre som følger: AUH 0.86 (0.79-0.94), RH 0.95 (0.91-0.99), OUH 0.96 (0.91-1.0) og AAUH 0.95 (0.88-1.0). Der var signifikant flere dødsfald i Århus (P=0.047) (Fig. 1). Det blev derfor besluttet at lave en ekstern audit.

Fig. 2



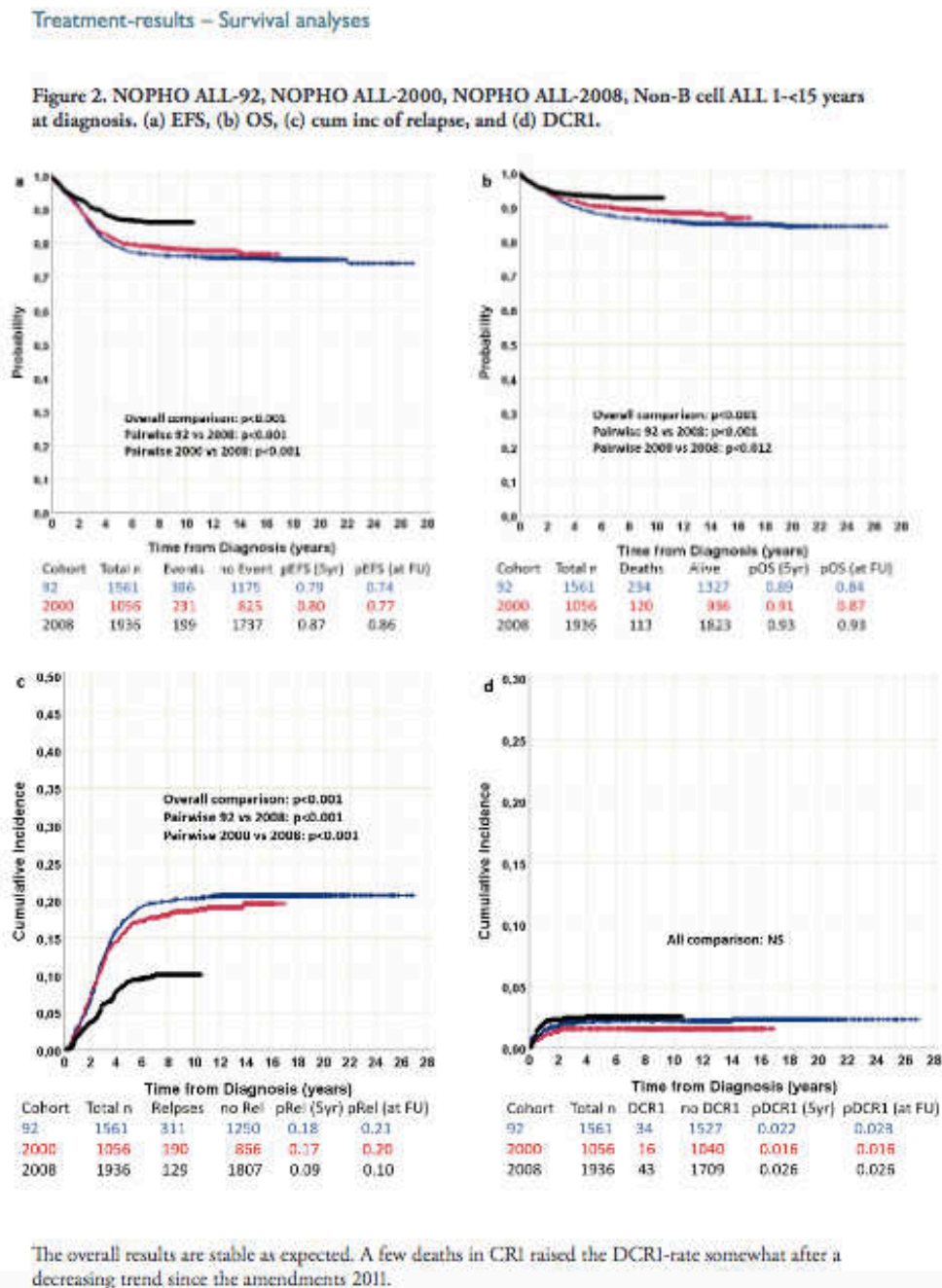
For de enkelte lande i NOPHO fremgår af årsrapporten for 2018¹ (fig. 2); (a) overlevelse uden event (hvor event er recidiv, behandlingsrelateret dødsfald, eller sekundær cancer) (event-free-survival (EFS)), (b) over-all survival (OS), dvs. overlevelse incl. efter evt. recidiv-behandling, (c) kumulativ incidens af recidiv, og (d) dødsfald i første remission (DCR1).

For ALL2008 protokollen er den samlede EFS (børn 1-17 år) således for Danmark 0.87 (fig. 2a) og for hele NOPHO kohorten 0.86 (fig. 3a).

5 års-overlevelsen (OS) er for Danmark og for den samlede NOPHO kohorte den samme; 0.93 (fig. 2b og 3b).

I fig. 3 (NOPHO's årsrapport 2019) ses kurver for (a) event-free-survival (EFS), (b) over-all survival (OS), (c) kumulativ incidens af recidiv, og (d) dødsfald i første remission (DCR1) for de tre NOPHO-protokoller '92, 2000 og 2008.

Fig. 3

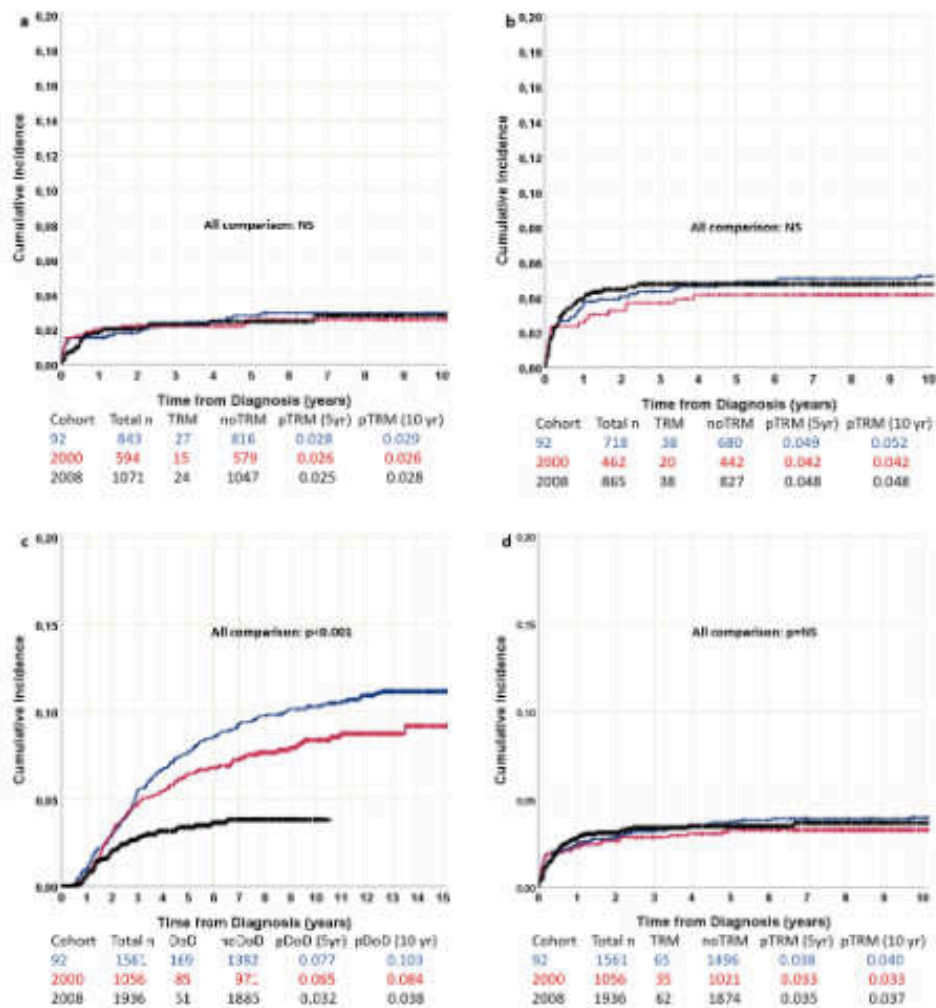


Af samme rapport fremgår det, at for børn 1 - <15 år behandlet efter ALL2008 protokollen er 10-års dødeligheden af manglende kontrol af leukæmisygdom (recidiv) den samme som dødeligheden p.g.a. komplikationer til den intensive kemoterapibehandling, nemlig ca. 4% (toksisk dødsfald) (Figur 4, c+d). Død efter recidiv er reduceret (c), mens dødelighed efter over-behandling (d) er på det samme niveau som tidligere for hele NOPHO-kohorten.

Endelige resultater for HR-behandlingen for hele NOPHO kohorten, dvs. resultater før og efter amendments, forventes publiceret senere i 2020.

Fig. 4

Figure 4. NOPHO ALL-92, NOPHO ALL-2000, NOPHO ALL-2008, Non-B cell ALL 1-<15 years at diagnosis. (a) Death from over-treatment (Ind death/DCRI/SMN) boys, (b) Death from over-treatment girls c) Death of disease overall d) Death from over-treatment overall.



Metode:

Der blev foretaget en ekstern audit af alle dødsfald på de fire danske børneonkologiske afdelinger. Efter gennemgang af disse i hele auditgruppen, er denne rapport til Sundhedsstyrelsen blevet lavet, og i tillæg er der lavet et case-detaljeret supplement til internt brug i DAPHO m.h.p. læring.

NOPHO ALL2008 protokollen blev lukket i Danmark den 31/10 2018, og *alle* danske patienter behandlet efter protokollen på ét af de fire centre er med i denne audit. Antallet afviger lidt fra antallet i DBCR rapporten på grund af forskelligt opgørelsestidspunkt (fig. 1).

Auditgruppen har bestået af:

RH: Bodil Als Nielsen (tovholder) og Kjeld Schmiegelow.

AUH: Birgitte Klug Albertsen (tovholder).

OUH: Peder Skov Wehner og Niels Fisker.

AAUH: Ruta Tuckuviene.

DBCR: Lisa Hjalgrim.

Resultater:

Af tabel 1 fremgår risikofordelingen for hele NOPHO kohorten, Danmark samlet, samt for de enkelte centre. Endvidere fremgår den risikogruppe specifikke event-free-survival (EFS) for NOPHO kohorten. Denne er ikke beregnet for Danmark alene. Samlet set adskiller risikofordelingen i Danmark sig ikke væsentligt fra NOPHO's, men det bemærkes, at AUH, OUH og AAUH har haft relativt flere højriskpatienter (enten HR chemo eller HR-SCT).

Tabel 1. Risikofordeling i NOPHO-kohorten, den danske kohorte og for de enkelte centre.

Event/ Risikogruppe	NOPHO* n=2085	Danmark n=407 (20% af NOPHO)	RH n=167 (41% af DK)	AUH n=99 (24% af DK)	OUH n=90 (22% af DK)	AAUH n=51 (13% af DK)
Low-risk ind.	1657 (79%)	317 (78%)	130 (78%)	77 (78%)	68 (76%)	42 (82%)
High-risk ind.	428 (21%)	90 (22%)	37 (22%)	22 (22%)	22 (24%)	9 (18%)
Induktionsdødsfald	19 (0.9%)	4 (1%)	1 (0.6%)	3 (3%)	0 (0%)	0 (0%)
Endelig risikostratificering	NOPHO * n=2066 (%)	Danmark n=403 (20% af NOPHO)	RH n=166 (41% af DK)	AUH n=96 (24% af DK)	OUH n=90 (22% af DK)	AAUH n=51 (13% af DK)
SR (standard risiko)	1033 (50%) EFS 0.93	170 (42%)	77 (46%)	34 (35%)	39 (43%)	20 (39%)
IR (intermediær risiko)	715 (35%) EFS 0.89	161 (40%)	70 (42%)	39 (40%)	32 (36%)	20 (39%)
HR-chemo (høj risiko)	212 (10%) EFS 0.66	44 (11%)	15 (9%)	11 (11%)	10 (11%)	8 (16%)
- Før amend.	68	15	5	3	4	3
- Efter amend.	144	29	10	8	6	5
HR-SCT (høj risiko med stamcelletransplantation)	106 (5%) EFS 0.79	29 (7%)	4 (3%)	13 (14%)	9 (10%)	3 (6%)
- Før amend.	35	3	0	1	1	1
- Efter amend.	71	26	4	12	8	2

*Alle tal vedrørende NOPHO-kohorten fremgår af NOPHO's Annual Report 2019.

Amend. = flere HR-amendments indført indtil november 2011, og svampeprofylakse indført i januar 2012.

Tabel 2 viser dels forekomsten af det samlede antal dødsfald for de fire børneonkologiske centre, samt forekomsten af død i de forskellige behandlingsfaser. På RH døde 6 ud af 167 (4%). På AUH døde 13 ud af 99 patienter (13%). På OUH døde 3 ud af 90 patienter (3%). På AAUH døde 4 ud af 51 patienter (8%). Af tabellen fremgår det, at der var signifikant flere dødsfald blandt recidiv patienterne i AUH (4 ud af 5) sammenlignet med de andre centre (RH 0/11, OUH 1/3, AAUH 1/3).

Tabel 2. NOPHO ALL2008 protokollen: Dødsfald under eller efter behandling på de fire børneonkologiske centre. Fordelt på behandlingsfaser.

	Total i DK	RH	AUH	OUH	AAUH
Antal pt	407	167 (41%)	99 (24%)	90 (22%)	51 (13%)
Antal døde	26	6 (4%)	13 (13%)	3 (3%)	4 (8%)
Induktions dødsfald					
Low-risk	2	0	2	0	0
High-risk	2	1	1	0	0
DCR1					
SR	2	1	0	1	0
IR	4	2	1	0	1
HR	8	2	3	1	2
Post-SCT	2		2	0	0
Død efter recidiv	6	0	4	1	1
Totalt antal recidiver	21	11	5	3	2
SMN, sekundær cancer (secondary malignant neoplasm)	2	1	0	1	0

Tabel 3 viser forekomsten af dødsfald og recidiver i de enkelte risikogrupper for NOPHO, Danmark og de enkelte centre.

I tabellens nederste halvdel fremgår dødsfald og recidiver fordelt på højrisiko patienterne (HR-chemo og HR-SCT) før

Table 3. Dødsfald og recidiver i de enkelte risikogrupper for NOPHO, Danmark og de enkelte centre.

Risikogruppe/Event	NOPHO* n (%)	Danmark n (%)	RH n (%)	AUH n (%)	OUH n (%)	AAUH n (%)
ID – Low risk	12 (0.7%)	2 (0.6%)	0 (0%)	2 (2.6%)	0 (0%)	0 (0%)
ID – High risk	7 (1.6%)	2 (2.2%)	1 (2.7%)	1 (4.5%)	0 (0%)	0 (0%)
SR – DCR1	9 (0.9%)	2 (1.2%)	1 (1.3%)	0 (0%)	1 (2.6%)	0 (0%)
SR – recidiv	40 (3.9%)	6 (3.5%)	5 (6.5%)	1 (2.9%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>5-års OS post-relapse</i>	<i>0.65</i>					
IR – DCR1	17 (2.4%)	4 (2.5%)	2 (2.9%)	1 (2.6%)	0 (0%)	1 (5%)
IR – recidiv	54 (7.6%)	9 (5.6%)	4 (5.7%)	2 (5.1%)	1 (3.1%)	2 (10%)
+ mors efter recidiv (n)		(3)	(0)	(2)	(0)	(1)
<i>5-års OS post relapse</i>	<i>0.55</i>					
HR-chemo – DCR1	19 (9.0%)	8 (18%)	2 (13%)	3 (27%)	1 (10%)	2 (25%)
HR-chemo - recidiv	38 (17.9%)	6 (13.6%)	2 (13%)	2 (18%)	2 (20%)	0 (0%)
+ mors efter recidiv (n)		(3)	(0)	(2)	(1)	(0)
<i>5-års OS post relapse</i>	<i>0.24</i>					
HR-SCT – DCR1	7 (6.6%)	2 (6.9%)	0 (0%)	2 (15%)	0 (0%)	0 (0%)
HR-SCT –recidiv	11 (10.4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>5-års OS post relapse</i>	<i>0.18</i>					
HR: Før og efter amendments	NOPHO * n (%)	Danmark n (%)	RH n (%)	AUH n (%)	OUH n (%)	AAUH n (%)
HR-chemo før – DCR1	10 (14.7%)	5 (33%)	2 (40%)	2 (66%)	1 (25%)	0 (0%)
HR-chemo før – recidiv	6 (8.8%)	2 (13%)	0 (0%)	1 (33%)	1 (25%)	0 (0%)
+ mors efter recidiv (n)	(3)	(2)	(0)	(1)	(1)	(0)
HR-chemo efter – DCR1	9 (6.3%)	3 (10%)	0 (0%)	1 (12%)	0 (0%)	2 (40%)
HR-chemo efter – recidiv	32 (22%)	4 (14%)	2 (20%)	1 (12%)	1 (16%)	0 (0%)
+ mors efter recidiv (n)	(23)	(1)	(0)	(1)	(0)	(0)
HR-SCT før – DCR1	4 (11.4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
HR-SCT før – recidiv	4 (11.4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
+ mors efter recidiv (n)	(3)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
HR-SCT efter – DCR1	3 (4%)	2 (7.7%)	0 (0%)	2 (16%)	0 (0%)	0 (0%)
HR-SCT efter – recidiv	7 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
+ mors efter recidiv (n)	(3)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)

ID = Induction death (induktionsdødsfald), DCR1 = Death i 1. complete remission

* Tal vedrørende NOPHO-kohorten er fra NOPHO's Annual Report 2019. Tal vedr. HR-chemo før og HR-SCT før er fra NOPHO's Annual Report 2012.

og efter amendments. Tallene for hele NOPHO kohorten betragtes som reference, og ved hyppigheder over denne reference værdi, er det markeret med **gult** for Danmark og det enkelte center for alle risikogrupper.

Mest markant er dødsfaldene i HR-chemo før amendments for RH, AUH og OUH, men netop disse DCR1 medførte de omtalte behandlingsjusteringer, hvorefter toksicitetsdødsfaldene blev reduceret i NOPHO som helhed, mens enkelte dødsfald på AUH og AAUH grundet det lave patientantal fortsat udgør en høj procentdel efter amendments.

Ser man på antal induktionsdødsfald samlet for DK, har DK 4 svarende til den forventelige andel, men en anden fordeling mellem Low-risk og High-risk. Den største andel af disse er forekommet på AUH.

Ved reduktion af behandlingsintensiteten øges risikoen for sygdoms recidiv. For fuldstændighedens skyld vises en oversigt over alle danske ALL recidiv patienter i tabel 4. Forekomsten af recidiv patienterne vises fordelt på primær risikogruppe, behandlingsrisikogruppe ved recidiv (enten SR eller HR, hvor sidstnævnte alt andet lige er vanskeligere at behandle – såvel selve sygdommen som betydelig risiko for svær toksicitet) og follow-up status.

Tabel 4. Oversigt over alle danske ALL recidiv patienter.

Center	Primær risikogruppe	Recidiv risikogruppe	Follow-up status	
RH	SR	SR	Alive in CR2	
	SR	SR	Alive in CR2	
	SR	SR	Alive in CR2	
	SR	HR	Alive in CR2	
	SR	SR	Alive in CR2	
	IR, præ-B	SR	Alive in CR2	
	IR, præ-B	SR	Alive in CR2	
	IR, præ-B	SR	Alive in CR2	
	IR, præ-B	SR	Alive in CR2	
	HR-chemo, T-celle	HR	Alive in CR2	
	HR-chemo, præ-B	SR	Alive in CR2	
	AUH	SR	SR	Alive in CR2
		IR, T-celle	HR	Mors efter 3. recidiv (progression af sygdom)
IR, præ-B		SR	Mors efter 1. recidiv (toksicitet)	
HR-chemo, T-celle		HR	Mors efter 1. recidiv (progression af sygdom)	
OUH	HR-chemo, præ-B	HR	Mors efter 1. recidiv (toksicitet)	
	IR, præ-B	SR	Alive in CR2	
	HR-chemo, T-celle	HR	Mors efter 1. recidiv (progression af sygdom)	
AAUH	HR-chemo, T-celle	HR	Alive in CR2	
	IR, præ-B	SR	Alive in CR2	
	IR, præ-B	SR	Mors efter 2. recidiv (toksicitet)	

Relativt har RH haft flere recidiver sammenlignet med de øvrige centre, men i forhold til NOPHO kohorten gælder det kun i SR-gruppen (primær risikogruppe). Fordelingen mellem SR og HR recidiver er mindst favorabel for AUH og OUH. To danske patienter har fået en sekundær cancer (SMN=secondary malignant neoplasm); én behandlet på RH og én behandlet på OUH. Det samlede antal for NOPHO er 13.

Konklusioner:

Overlevelsen blandt danske børn og unge med akut lymfoblastær leukæmi (ALL) er blandt de bedste i verden med en 5-års overlevelse på 0,93, dvs. at mindst 9 ud af 10 børn er i live efter 5 år. For hele Norden er overlevelsen på NOPHO ALL2008 protokollen, der blev koordineret fra Rigshospitalet, steget markant i forhold til tidligere nordiske behandlingsprotokoller. Danmark adskiller sig ikke fra den samlede NOPHO kohorte, der er behandlet efter NOPHO ALL2008.

Den generelt meget tætte overvågning af protokollen muliggjorde i starten af protokolperioden, at man kunne handle på de mange toksiske dødsfald i HR-gruppen med flere protokol amendments, der justerede intensiteten af kemoterapi (det seneste i november 2011), samt indførelse af svampeprofylakse. Herefter blev dødeligheden markant reduceret. Danmark har haft relativt mange dødsfald blandt HR-patienter sammenlignet med resten af NOPHO.

ALL er en sjælden sygdom og enkeltstående events tæller således forholdsvist meget i de små patient populationer som denne audit dækker.

Ved gennemgang af flere journaler fremgik flere forhold, som man retrospektivt kunne opfatte som havende bidraget til dødsfaldet, men specifikke årsager til de signifikant flere dødsfald i Århus, blev ikke fundet ved audit. Dog var OUH, AUH og AAUH specielt udfordret af HR patienter og AUH af HR recidiver.

RH (4%) og OUH (3%) har relativt færrest ALL dødsfald samlet set i DK, men da ALL er en sjælden sygdom tæller enkeltstående events meget i de små populationer.

RH har haft relativt færrest dødsfald efter recidiv. Ved recidiv behandling vil der være en potentiel risiko for øget toksicitet og død af progressiv sygdom. Fordelingen af recidiver (SR og HR) er også væsentlig forskellig mellem de fire

centre). Af resultaterne fra NOPHO kohorten fremgår det at 5-års OS efter recidiv af HR-chemo er 0.24 (dvs. 3 ud af 4 børn i NOPHO med recidiv af HR-ALL dør efterfølgende).

Overordnet kan det anføres, at alle patienter regelret modtog den protokollerede kemoterapeutiske behandling, herunder efter recidiv, og at de vedtagne behandlingsændringer blev alle fulgt på de fire centre.

De toksiske dødsfald skyldtes hovedsageligt infektioner med bakterier, svampe og vira, hvor der til sidstnævnte reelt ingen behandling findes. Endvidere var flere dødsfald i induktionen eller umiddelbart herefter relateret til bivirkninger af behandling med lægemidlet vinkristin, hvor dosis er blevet nedsat i den aktuelle ALLTogether protokol.

På auditgruppens vegne

Bodil Als-Nielsen og Birgitte Klug Albertsen

Den 28. maj 2020

Referencer:

1. NOPHO's Annual Report 2018, Vilnius Meeting.
2. NOPHO's Annual Report 2019, Aalborg Meeting.
3. NOPHO's Annual Report 2012, Uppsala Meeting.