

- family practice trainees. A comparison of diagnostic proficiency. *JAMA* 1997;278:717-22.
6. Etchells E, Bell C, Robb K. Does this patient have an abnormal systolic murmur? *JAMA* 1997;277:564-71.
 7. Reichlin S, Dieterle T, Camli C et al. Initial clinical evaluation of cardiac systolic murmurs in the ED by noncardiologists. *Am J Emerg Med* 2004;22:71-5.
 8. Roldan CA, Shively BK, Crawford MH. Value of the cardiovascular physical examination for detecting valvular heart disease in asymptomatic subjects. *Am J Cardiol* 1996;77:1327-31.
 9. Barron JT, Manrose DL, Liebson PR et al. Comparison of auscultation with two-dimensional and Doppler echocardiography in patients with suspected mitral valve prolapse. *Clin Cardiol* 1988;11:A30.
 10. Bloch A, Crittin J, Jaussi A. Should functional cardiac murmurs be diagnosed by auscultation or by Doppler echocardiography? *Clin Cardiol* 2001;24:767-9.
 11. Shry EA, Smithers MA, Mascette AM. Auscultation versus echocardiography in a healthy population with precordial murmur. *Am J Cardiol* 2001;87:1428-30.
 12. Bay M, Kirk V, Parner J et al. NT-proBNP: a new diagnostic screening tool to differentiate between patients with normal and reduced left ventricular systolic function. *Heart* 2003;89:150-4.
 13. Kirk V, Bay M, Parner J et al. N-terminal proBNP and mortality in hospitalised patients with heart failure and preserved vs. reduced systolic function: data from the prospective Copenhagen Hospital Heart Failure Study (CHHF). *Eur J Heart Fail* 2004;6:335-41.
 14. Chizner MA. The diagnosis of heart disease by clinical assessment alone. *Dis Mon* 2002;48:7-98.
 15. Fink JC, Schmid CH, Selker HP. A decision aid for referring patients with systolic murmurs for echocardiography. *J Gen Intern Med* 1994;9:479-84.
 16. Willems TP, Steyerberg EW, van Herwerden LA et al. Reproducibility of color Doppler flow quantification of aortic regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:899-903.
 17. Egeblad H, Abildgaard U, Bakker H et al. Hjerterklapsygdom, diagnose og behandling-rapport fra en ad hoc arbejdsgruppe under Dansk Cardiologisk Selskab. København: Cardiologisk Forum, 2001.
 18. Berning J. Hvordan får vi en kvalitetssikret landsdækkende ekkokardiografisk infrastruktur. København: Cardiologisk Forum, 2001:12-3.

Akut lymfoblastær leukæmi hos børn og unge på 10-19 år i Danmark

Bør unge voksne med akut lymfoblastær leukæmi behandles på samme måde som børn?

Overlæge Henrik Schrøder, stud.med. Marthe Kjeldstad, overlæge Anne Marie Boesen, overlæge Ove Juul Nielsen, overlæge Kai Gjerløff Schmidt, overlæge Hans Erik Johnsen, overlæge Henrik Gregersen & overlæge Göran Gustafsson

Århus Universitetshospital, Skejby Sygehus, Børneafdelingen, Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Hæmatologisk Afdeling, H:S Rigshospitalet, Hæmatologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, Hæmatologisk Afdeling, Amtssygehuset i Herlev, Hæmatologisk Afdeling, Århus Universitetshospital, Aalborg Sygehus, Hæmatologisk Afdeling, og Karolinska Sjukhuset, Barncancerforskningsenheden

Resume

Introduktion: I nyere rapporter indikeres det, at unge på 15-20 år med akut lymfoblastær leukæmi (ALL) har en højere overlevelse, når de behandles efter pædiatriske ALL-protokoller end, når de behandles efter voksen-ALL-protokoller. Formålet med dette studie er at undersøge, om børn mellem 10 år og 14 år har en højere overlevelse end unge mellem 15 år og 19 år, når de er blevet behandlet for ALL i Danmark i 1992-2001.

Materiale og metoder: Relevante kliniske data for børn mellem 10 år og 14 år blev fundet via den nordiske børne-ALL-database, mens data for de unge voksne blev fundet ved en retrospektiv journalgennemgang. I perioden diagnosticeredes 99 børn og unge

mellem 10 år og 19 år med ALL; 61 børn blev behandlet efter den samme nordiske børne-ALL-protokol; 38 unge voksne blev behandlet efter forskellige voksen-ALL-protokoller. Data er opgjort pr. 1. januar 2005.

Resultater: Der fandtes ingen forskel i fordelingen af højrisiko kliniske faktorer (leukocytal, T-celle-leukæmi, leukæmi i centralnervesystemet og visse kromosomale translokationer) mellem de to patientgrupper. Der fandtes en signifikant lavere recidivfri overlevelse (0,38 vs. 0,60, $p < 0,001$) og lavere total overlevelse (0,47 vs. 0,67, $p < 0,001$) blandt de unge, der var behandlet efter voksen-ALL-protokoller. Der var flere transplantationsrelaterede dødsfald blandt de unge voksne. Andre mulige forklaringer er højere behandlingsintensitet hos børn og højere totale doser af prednison, vincristin og højdosis methotrexat.

Konklusion: Unge voksne patienter med ALL har formentlig gavn af at blive behandlet efter pædiatriske ALL-protokoller.

Akut lymfoblastær leukæmi (ALL) er med en årlig forekomst i Danmark på ca. 35 nye tilfælde hos børn under 15 år den hyppigste form for leukæmi hos børn. Den recidivfri overlevelse er ca. 80% for de ca. to tredjedele af børn med ALL, som ikke har kliniske højrisikokriterier på diagnosetidspunktet [1]. I Danmark har der i de seneste 20 år været tradition for, at børn under 15 år med ALL bliver behandlet på en af landets fire børneonkologiske afdelinger.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

40% af alle tilfælde af ALL diagnosticeres hos voksne patienter ≥ 15 år [2]. Prognosen for ALL hos voksne er dårligere end hos børn med faldende overlevelse med stigende alder på diagnosetidspunktet [2, 3]. Denne forskel kan skyldes øget forekomst hos voksne af visse højrisikokriterier (t(9;22), hypodiploidi), færre tilfælde af lavrisiko cytogenetiske kriterier (t(12;21), hyperdiploidi), nedsat følsomhed for cancerkemoterapi og dårligere tolerabilitet af cancerbehandlingen end hos børn [4].

I fire opgørelser over resultaterne af ALL-behandling hos unge voksne er det påvist, at patienter, der blev behandlet efter pædiatriske ALL-protokoller, havde en signifikant bedre prognose end en gruppe unge voksne, der blev behandlet efter voksen-ALL-protokoller til trods for, at der ikke var forskel i forekomsten af såkaldte højrisikokriterier i de to grupper [5-8]. På basis heraf er det foreslået, at unge voksne kunne have gavn af at blive behandlet efter pædiatriske ALL-protokoller.

Formålet med dette arbejde er at rapportere de kliniske karakteristika og behandlingsresultater for alle børn og unge mellem 10 år og 19 år, der havde ALL og var diagnosticeret og behandlet i Danmark over en tiårig periode, 1992-2001, herunder særskilt at vurdere behandlingsresultaterne for aldersgrupperne 10 år til 14 år og 15 år til 19 år.

Materiale og metoder

Patienter

I alt 99 patienter mellem 10 år og 19 år med akut lymfoblastær leukæmi blev diagnosticeret i Danmark i 1992-2001. Diagnosen blev stillet ved patologisk anatomisk undersøgelse af knoglemarvsaspirat og -biopsi samt flowcytometri af perifert blod og knoglemarvsaspirat. Metafaser fra knoglemarvsaspirat blev undersøgt for kromosomale abnormiteter. Diagnosen ALL blev stillet, hvis der var $> 25\%$ lymfoblaster i knoglemarven. Infiltration i centralnervesystemet (CNS) blev diagnosticeret, hvis der var > 5 leukocyter/mikroliter spinalvæske og fund af blaster i cytospinpræparat af spinalvæsken. Patienterne blev inddelt i to grupper afhængigt af, om diagnostik og behandling foregik på børneonkologiske afdelinger (gruppe 1) eller voksenhæmatologiske afdelinger (gruppe 2). Resultaterne er opgjort pr 1. januar 2005.

Gruppe 1

I alt 61 børn, der var fra 10 år til 14 år på diagnosetidspunktet med ALL, blev diagnosticeret i 1992-2001 og behandlet efter de nordiske ALL-protokoller, NOPHO-ALL 92 [9]. Behandlingen blev stratificeret efter risikokriterier. Højrisikokriterier var: leukocyttal $\geq 50 \times 10^9/l$, T-ALL, mediastinal udfyldning, CNS-leukæmi, testisleukæmi, translokationerne t(9;22) og t(1;19) samt $> 5\%$ blaster i en knoglemarvsprøve fire uger efter behandlingsstart. Induktionsbehandlingen bestod af seks ugers prednison givet per os, ugentlig vincristin $\times 6$ og doxorubicin $\times 3$ givet intravenøst ledsaget af fire intratekale instil-

lationer af methotrexat. Konsolidering og intervalvedligeholdelsesbehandling varede fra dag 36 til dag 200 (intermediær risiko (IR)) og fra dag 36 til dag 430 (høj risiko (HR)). Behandlingen bestod af hyppige, skiftende indgift af mange forskellige cytostatika herunder asparaginase, vincristin, prednison, højdosis methotrexatinfusioner 5 g/m^2 (IR) og 8 g/m^2 (HR) samt højdosis cytarabin (HR). Børn med IR fik i alt 17 intratekale methotrexatinstillationer. Børn med HR-ALL fik 16 intratekale MTX-instillationer og kranial bestråling 18 gray. Fra dag 200 (IR) og fra dag 430 (HR) indtil to år efter diagnosetidspunktet blev børnene behandlet med daglig purinethol og ugentlig methotrexat givet per os. Fire børn fik foretaget allogen stamcelletransplantation (SCT) i første komplette remission (KR). Alle data er registreret prospektivt i NOPHO's ALL-database.

Gruppe 2

I alt 38 patienter, der var mellem 15 år og 19 år på diagnosetidspunktet med ALL, blev diagnosticeret i 1992-2001 i Danmark. Patienterne blev fundet i Cancerregistret og i de lokale patologidatabaser på de fem hæmatologiske behandlingscentre i Danmark. Patientjournalerne blev gennemgået og relevante data registreret. To patienter på 15 år blev i perioden henviset til og behandlet på Børneonkologisk Afdeling på Rigshospitalet.

De resterende 36 blev diagnosticeret og behandlet på en af de fem danske universitetsrelaterede hæmatologiske afdelinger (Århus Universitetshospital: 13 patienter, Rigshospitalet: ti patienter, Odense Universitetshospital: otte patienter, Amtssygehuset i Herlev: tre patienter og Aalborg Sygehus: to patienter). To patienter blev ekskluderet fra overlevelseskurverne pga. meget begrænset behandling (heraf en patient med Downs syndrom og medfødt cyanotisk hjertesygdom og en patient, der pga. religiøs overbevisning ikke ønskede behandling).

De resterende 34 patienter, der var mellem 15 år og 19 år og var blevet behandlet på en af de fem voksenhæmatologiske afdelinger, indgår i denne undersøgelse.

Behandlingen var forskellig på de fem afdelinger og var hovedsagelig baseret på Cancer and Acute Leukemia Group B (CALGB)-protokoller [10] eller CHOP (cyclofosfamid, hydroxydauno-rubicin, vincristin og prednison)-lignende protokoller med sen intensifikation af behandlingen. Den profylaktiske behandling mod leukæmi i CNS bestod af intratekal indgift af cytostatika 4-7 gange og kranial bestråling. Efter afslutning af konsolideringsbehandling blev der anvendt peroral vedligeholdelsesbehandling med purinethol og methotrexat indtil to år efter diagnosetidspunktet. Patienter med højrisikokriterier var kandidater til allogen SCT. Højrisikokriterier var: leukocyttal $> 30 \times 10^9/l$ ved præ-B-ALL, pro-B-ALL, translokation t(9;22) og t(4;11), andre translokationer, der inkluderede 11q23, og komplet remission opnået > 4 uger efter påbegyndelse af behandling. Syv patienter fik foretaget allogen SCT i første KR.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Tabel 1. Patientkarakteristika.

	10-14 år, gruppe 1	15-19 år, gruppe 2
Patienter, n	61	38
Medianalder, år	12	17
Dreng, n	37 (61%)	27 (71%)
<i>Patienter med</i>		
Leukocytaltal, $\times 10^9/l$, median/gennemsnit	5,0/32	8,0/51
Leukocytaltal $\geq 50 \times 10^9/l$, n	12 (20%)	7 (18%)
Leukocytaltal $\geq 100 \times 10^9/l$, n	6 (10%)	7 (18%)
T- akut lymfoblastær leukæmi, n	15 (24%)	4 (12%)
Leukæmi i centralnervesystemet, n	1 (2%)	4 (12%)
<i>Cytogenetik</i>		
t(9;22), n/N	3/50 (6%)	2/22 (9%)
t(4;11), n	0	0
hypodiploidi < 45 kromosomer, n/N	1/50 (2%)	2/22 (9%)
hyperdiploidi ≥ 50 kromosomer, n/N	10/50 (20%)	3/22 (14%)
Mislykket cytogenetik, n/N	11/61 (18%)	15/37 (40%)
Intermediær risiko, n	36 (59%)	a
Høj risiko, n	25 (41%)	a

a) De unge voksne er ikke opdelt efter samme risikokriterier som patienterne under 15 år.

Tabel 2. Resultater af lignende undersøgelser.

Reference	Alder, år	Antal patienter	EFS, %	Protokol
Boissel [5]	15-18	77	67	Pædiatrisk
	15-20		41	Voksen
Stock [8]	16-21	196	64	Pædiatrisk
	16-21		103	Voksen
DeBont [6]	15-18	47	69	Pædiatrisk
	15-20		73	Voksen
Schrappé [11]	10-13	245	66	Pædiatrisk
	14-18		141	Pædiatrisk
Schröder	10-14	61	65	Pædiatrisk
	15-20		38	Voksen
	15-18		57	Pædiatrisk

EFS: Recidivfri overlevelse.

Statistiske analyser

De statistiske analyser er foretaget i SPSS version 12.0. Recidivfri overlevelse blev beregnet fra diagnosedatoen til tidspunktet for sidste opfølgning eller *event* (død under induktionsbehandling før opnået remission, recidiv eller død i komplet remission uanset årsag). Overlevelse blev beregnet fra diagnosedatoen til tidspunktet for sidste opfølgning eller død uanset årsagen hertil. Recidivfri overlevelse og overlevelse blev beregnet ved hjælp af Kaplan-Meier-metoden, og de forskellige undergrupper blev sammenlignet ved hjælp af log rank-test. Grænsen for signifikans var 0,05 i alle test. Forskelle i gennemsnitsværdier på diagnosedatoen mellem grupperne blev testet med ANOVA-variansanalyse. Forskelle mellem fordelingen af undergrupper blev testet ved hjælp af χ^2 -test.

Resultater

Kliniske karakteristika

Tabel 1 viser forekomsten af de vigtigste kliniske karakteristika. Det fremgår, at der ikke fandtes nogen signifikant forskel mellem de to patientgrupper med hensyn til forekomst af de klinisk betydende højriskokriterier ud over medianalderen.

Komplet remission

I gruppe 1 opnåede 59 ud af 61 (97%) KR inden for 4-5 uger. Et barn opnåede aldrig remission, og et barn døde før opnåelse af KR. I løbet af første remission døde to børn af toksiske bivirkninger, dels efter allogen SCT, dels pga. fulminant *Escherichia coli*-sepsis.

I gruppe 2 opnåede alle remission, men hos tre patienter indtrådte KR først efter 4-6 måneders intensiv behandling. Fire patienter døde i første KR, alle efter allogen SCT (Tabel 2).

Resultater af stamcelletransplantation

I gruppe 1 blev fire børn transplanteret i første KR, alle med ikkebeslægtede donorer. Et barn døde af toksicitet og et af recidiv. To ud af fire transplanterede børn er fortsat i live hhv. 43 måneder og 63 måneder efter. Efter første recidiv transplanteredes syv ud af 17 børn i anden KR, heraf døde tre efter et nyt relaps, mens fire var i live i anden KR hhv. 26 måneder, 53 måneder, 101 måneder og 104 måneder efter transplantationen.

I gruppe 2 blev syv unge voksne transplanteret i første KR, heraf døde fem, tre pga. toksicitet inden for tre måneder og to efter recidiv. To patienter var i live i første KR hhv. 72 måneder og 122 måneder efter transplantationen. Desuden fik to patienter foretaget autolog SCT, den ene døde af encefalit, og en patient var i live 132 måneder senere.

Efter første recidiv blev syv patienter transplanteret i anden KR. Heraf døde seks, tre af akut *graft versus host*-sygdom og tre efter nyt recidiv. En patient var i live 18 måneder efter en transplantation for isoleret testikulært recidiv.

Recidiv

29% af børnene i gruppe 1 fik recidiv median 27 måneder efter diagnosedatoen. 47% af de unge voksne i gruppe 2 fik recidiv median 14 måneder efter diagnosedatoen. Der var ingen væsentlig forskel i recidivmønstret mellem de to grupper. Efter recidiv var fire børn under 15 år i fortsat anden remission, mens en af de unge voksne var i live i anden remission.

Recidivfri overlevelse og total overlevelse

Der fandtes en signifikant højere recidivfri overlevelse og total overlevelse blandt patienterne på mellem 10 år og 14 år end blandt patienterne på mellem 15 år og 19 år (0,60 vs. 0,38 og 0,67 vs. 0,47, $p < 0,01$) (Figur 1 og Figur 2). Til sammenligning vises recidivfri overlevelse for danske patienter på 1-10 år ved diagnosedatoen i de samme figurer.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Diskussion

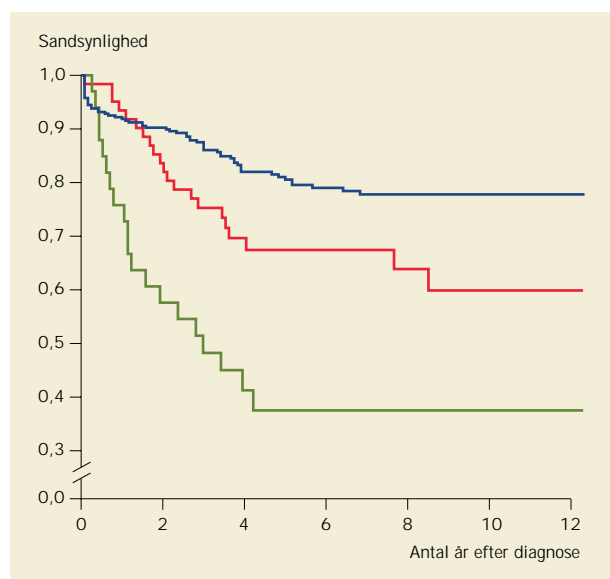
Inden for de seneste 20-25 år er prognosen for børn med ALL blevet forbedret betydeligt. En tilsvarende tydelig forbedring af prognosen er ikke set hos voksne med ALL [2, 3]. Det kan skyldes, at voksne generelt ikke tåler den samme intensivering af kemoterapibehandlingen som børn, at voksne med ALL har flere højrisikokriterier, og at de færreste voksne patienter deltager i kliniske studier [12, 13].

Dette danske studie, der omfatter alle danske børn og unge på 10-19 år med ALL over en tiårig periode, viser, at børn under 15 år ikke har højere forekomst af højrisikokriterier end unge på 15-19 år, således som også vist af andre [5, 6, 14]. Desuden påvises der i opgørelsen en signifikant højere sygdomsfri og total overlevelse hos patienter mellem 10 år og 14 år end hos de unge voksne. Dermed bekræftes resultaterne af andre nyere studier, hvori man ved sammenligning af overlevelsen hos 15-20-årige har fundet bedre resultater for de patienter, der blev behandlet med pædiatriske ALL-protokoller end for dem, der blev behandlet med voksen-ALL-protokoller [5, 6, 8, 14] (Tabel 2). I modsætning til disse studier, hvori man sammenligner resultaterne for 15-20-årige, der er blevet behandlet efter forskellige protokoller, sammenligner vi resultaterne for to grupper med forskellig alder. I betragtning af, at grupperne er sammenlignelige med hensyn til alle de kendte risikokriterier, mener vi, at en sådan sammenligning er relevant, idet aldersgrænsen 15 år for behandling med enten pædiatriske ALL-protokoller eller voksen-ALL-protokoller er arbitrær og ikke dikteret af farmakokinetiske eller toksicitetsmæssige forskelle mellem patienter under og over 15 år. Det understøttes også af, at visse udenlandske grupper anvender fælles ALL-protokoller for børn og unge op til 18 år [11] eller 21 år [7, 14]. I Tyskland behandles 1-18-årige børn og unge med ALL efter pædiatriske protokoller, og seksårsrecidivfriooverlevelsen er 66% for de 10-13-årige og 64% for de 14-18-årige [11].

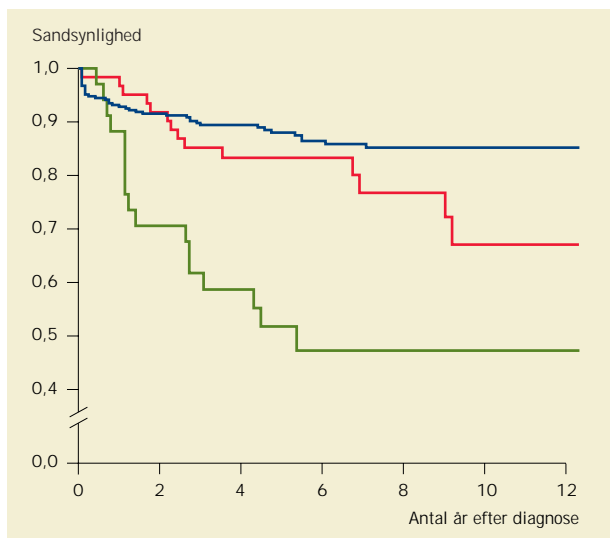
I samme tidsperiode er 57 patienter på 15-19 år blevet behandlet i de andre nordiske lande (hovedsageligt i Sverige) med nordiske pædiatriske ALL-protokoller. Denne gruppe patienter har samme fordeling af risikokriterier som de to grupper, der er beskrevet i dette arbejde.

Ved sammenligning med denne gruppe blev det fundet, at den recidivfrie overlevelse var signifikant højere hos de 15-18-årige, der var behandlet med børne-ALL-protokoller, end hos unge danske, der var behandlet efter voksenprotokoller (0,68 vs. 0,38, $p < 0,01$), mens der ikke var forskel på resultaterne mellem børn på 10-14 år og unge på 15-18 år, der blev behandlet efter de samme protokoller (upublicerede data fra det nordiske ALL-register) (0,68 vs. 0,60, $p = 0,7$).

Forskellen kan muligvis skyldes forskellig behandlingsintensitet. Konsolideringsbehandlingen efter induktionsperioden hos de unge voksne varede kun $2\frac{1}{2}$ - $3\frac{1}{2}$ måneder efter påbegyndelse af behandlingen, mens den hos børn varede $6\frac{1}{2}$ måned og 15 måneder afhængigt af risikogruppen. Børn blev behandlet med dobbelt så stor totaldosis af prednison. Også



Figur 1. Recidivfri overlevelse for alle danske 1-19-årige patienter med akut lymfoblastær leukæmi. — 1-9 år (n=307); — 10-14 år (n=61); — 15-19 år (n=34); $p < 0,01$.



Figur 2. Overlevelse for alle 1-19-årige danske patienter med akut lymfoblastær leukæmi. — 1-9 år (n=307); — 10-14 år (n=61); — 15-19 år (n=34); $p < 0,01$.

vincristindosis var ca. dobbelt så høj, og selv når man korrigerede vincristindosis for overflade, fik børn ca. 75% højere samlet dosis end de unge voksne. Endelig var 24-timers-høj-dosis-methotrexatinfusioner $5-8 \text{ g/m}^2$ en del af de nordiske ALL-protokoller, mens denne behandlingsform kun blev anvendt sporadisk hos de unge voksne. Med hensyn til de øvrige stoffer var der ikke afgørende forskelle i de totale doser mellem de to grupper.

Anvendelsen af allogene SCT var endvidere forskellig i de to patientpopulationer. Der fandtes en relativ høj mortalitet hos de unge voksne, der blev stamcelletransplanteret. Under-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

søgelsen tyder således på, at en del af den lave overlevelse for unge voksne med ALL skyldes transplantationsrelateret mortalitet. Der er derfor behov for behandlingsregimener til unge voksne, hvor indikationen for SCT i første remission reduceres, og hvor primærbehandlingen er så effektiv, at antallet af recidiver ligeledes reduceres, hvorved færre patienter skal gennemgå en meget toksisk SCT.

Man må i dette lille materiale formode, at forskelle i behandlingsintensitet spiller en rolle for den fundne forskel i prognosen hos børn og unge med ALL, hvilket også er fremhævet af andre [5-8]. Andre har intensiveret den cytostatiske behandling af voksne med ALL og formået at øge den recidivfri overlevelse til ca. 50% [15-18]. Det synes muligt at intensivere behandlingen af denne patientgruppe, idet ingen af de unge voksne døde af komplikationer i forbindelse med den primære kemoterapi, men kun af komplikationer i forbindelse med allogen SCT.

På basis af de aktuelle resultater og de præliminære resultater af behandling af 15-18-årige nordiske børn med pædiatriske ALL-protokoller kunne man foreslå at behandle alle danske børn og unge med ALL op til 20 år med pædiatriske ALL-protokoller med anvendelse af de risikokriterier, der er gældende for børn med ALL, under nøje løbende evaluering af toksicitet og recidivfri overlevelse.

Korrespondance: Henrik Schrøder, Børneafdelingen, Skejby Sygehus, Århus Universitetshospital, DK-8200 Århus. E-mail: hsa@sks.aaa.dk

Antaget: 22. september 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelser: Tak til Anders Hasselbalchs Fond til leukæmiens bekæmpelse og Forskningsinitiativet, Århus Universitetshospital.

Litteratur

- Gustafsson G. Annual report from the Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO). Stockholm: Barncancerforskningsenheden, 2002.
- Chessells JM, Hall E, Prentice HG et al. The impact of age on outcome in lymphoblastic leukaemia: MRC UKALL X and XA compared: a report from the MRC Paediatric and Adult Working Parties. *Leukemia* 1998;12:463-73.
- Stillier CA, Benjamin S, Cartwright RA et al. Patterns of care and survival for adolescents and young adults with acute leukaemia. *Br J Cancer* 1999;79:658-65.
- Jeha S. Who should be treating adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukaemia? *Eur J Cancer* 2003;39:2579-83.
- Boissel N, Auclerc MF, Lheritier et al. Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 trials. *J Clin Oncol* 2003;21:774-80.
- De Bont JM, Holt B, Dekker AW et al. Significant difference in outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on pediatric vs adult protocols in the Netherlands. *Leukemia* 2004;18:2032-5.
- Nachman J, Sather HN, Buckley JD et al. Young adults 16-21 years of age at diagnosis entered on Childrens Cancer Group acute lymphoblastic leukemia and acute myeloblastic leukemia protocols. *Cancer* 1993;71(10 suppl):3377-85.
- Stock W, Sather HN, Dodge RK et al. Outcome of adolescents and young adults with ALL: A comparison of Children's Cancer Group (CCG) and Cancer and Leukemia Group B (CALGB) regimens. *Blood* 2000;96:467.
- Gustafsson G, Kreuger A, Clausen N et al. Intensified treatment of acute childhood lymphoblastic leukaemia has improved prognosis, especially in non-high-risk patients: the Nordic experience of 2648 patients diagnosed between 1981 and 1996. *Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO). Acta Paediatr* 1998;87:1151-61.
- Larson RA, Dodge RK, Burns CP et al. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: cancer and leukemia group B study 8811. *Blood* 1995;85:2025-37.
- Schrappé M, Reiter A, Ludwig WD et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group. *Blood* 2000;95:3310-22.
- Bleyer WA, Tejeda H, Murphy SB et al. National cancer clinical trials: children have equal access; adolescents do not. *J Adolesc Health* 1997;21:366-73.
- Hollis R, Morgan S. The adolescent with cancer – at the edge of no-man's land. *Lancet Oncol* 2001;2:43-8.
- Nachman JB. Adolescents with acute lymphoblastic leukemia: a new "age". *Rev Clin Exp Hematol* 2003;7:261-9.
- Daenen S, van Imhoff GW, van den BE et al. Improved outcome of adult acute lymphoblastic leukaemia by moderately intensified chemotherapy which includes a "pre-induction" course for rapid tumour reduction: preliminary results on 66 patients. *Br J Haematol* 1998;100:273-82.
- Kantarjian HM. Adult acute lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2001;15:207-11, viii.
- Linker C, Damon L, Ries C et al. Intensified and shortened cyclical chemotherapy for adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2002;20:2464-71.
- Linker CA. Risk-adapted treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Leukemia* 1997;11(suppl 4):S24-S27.

Tilskud til lægemidler

Lægemiddelstyrelsen meddeler, at der pr. 5. juni 2006 ydes generelt tilskud efter sygesikringslovens § 7 til følgende lægemidler:

- (G-04-CA-01) Alfuzosin »1A Farma« depottabletter*, 1A Farma A/S
- (G-04-CA-01) Alfuzosin »HEXAL« depottabletter*, HEXAL A/S
- (G-04-CA-01) Alfuzosin »Sandoz« depottabletter*, Sandoz A/S
- (J-01-FA-09) Clarithromycin »PCD« tabletter*, PharmaCoDane ApS
- (J-02-AC-02) Itraconazol »Merck NM« kapsler*, Merck NM AB
- (S-01-XA-17) Macugen injektionsvæske, Pfizer ApS

gruppe uden klausulering over for bestemte sygdomme.

Denne bestemmelse trådte i kraft den 5. juni 2006.

*) Omfattet af tilskudsprissystemet.