

---

**Item ID Number** 00389

**Author** Anonymous

**Corporate Author**

**Report/Article Title** Health Hazard of Dioxins Still Uncertain

**Journal/Book Title** Chemical and Engineering News

**Year** 1973

**Month/Day** April 16

**Color**

**Number of Images** 1

**Description Notes** Alvin L. Young filed this item under the category "Human Exposure to Phenoxy Herbicides and TCDD"

## High-dosage Treatment with Cytostatics in Acute Myeloid Leukemia

Source: Lakartidningen 1981; 79, pp. 2107-9

At the District Hospital in Umeå high-dosage treatment with cytostatics has been used since 1977 against myeloid leukemia. The results show that the frequency of remission is relatively high. The length of the remissions also appears to be extended as compared with the treatment with lower doses of cytostatics. The proponents are Brigitta Osterman, assistant chief physician with Dr, Lennart Hardell and Dr. Per Lenner and Dr, Christer Lindholm, section chief physician at the Oncological Clinic. Jan Holm and Prof. Anders Wahlin are both chief physicians at the Medical Clinic,

Prior to the 1960's the availabilities for treating acute myeloid leukemia were very limited. Remissions occurred in less than 15 percent of the patients and as a rule were of short duration.

Since anthracycline preparations and cytosin-arabinoside were introduced in the treatment of acute myeloid leukemia at the end of the 1960's the frequency of remissions has increased to more than 50%. The patients who go into remission have an average survival period of ca. 1 1/2 years (1, 2).

Since the middle of the 1970's the results of treatment have been noticeably improved after the introduction of intensified induction treatment with combinations of cytostatics in massive doses of myelosuppressives. Complete remissions in 60 - 85 percent of previously untreated patients has been reported by inter al. Glucksberg and collaborators, Gale, Gale and Cline and Vaughan and collaborators (3-8).

Intensified induction treatment therefore provides remission in the majority of patients, but to date a prolongation of the duration if the remission could not be evidenced. Recently it was reported that patients can remain in remission for five or more years (9). After several years in remission the risk for relapse is regarded as being small.

Since January 1977 at the District Hospital in Umeå an intensive treatment program has been used in acute myeloid leukemia. We will show here our experiences in this treatment, which is a modification of a treatment program published by Glucksberg and collaborators in 1975 (3)

### PATIENTS AND METHODS

The high-dosage treatment in accordance with Fig. 1 was given in the period January 1977 to September 1981 to 28 patients. Two patients were not observed in one month, but 26 patients who could be evaluated are shown. A total of 56 patients with acute myeloid leukemia were evaluated during the actual period. The 28 patients (ages 50 to 93 years, average age 79 years) who did not receive high-dosage treatment received individualized cytostatic therapy.

The high-dosage treatment with cytostatics was administered to patients under 65 without previously known complicating sickness such as serious heart disease. One patient was in such good condition that he was regarded as being capable of tolerating the treatment despite his advanced age. The youngest patient who received high-dosage treatment was 18 years old, and the average age was 45 years. All patients had not been treated previously. Patients who developed acute leukemia from a previous condition, for example, pre-leukemia or another myeloid proliferative disease, were not included in the program.

The morphological system classification according to the FAB-system (10) was used for diagnosis. Nine patients had acute leukemia of the M<sub>1</sub> type (myeloblastic leukemia without development), fourteen of the M<sub>2</sub> type. (myeloblastic leukemia with coincidental development) two cases diagnosed as M<sub>4</sub> (myelo-monocyte leukemia) and one which was diagnosed as M<sub>5</sub> (monocyte leukemia). Complete remission means normalization of the bone marrow picture and blood status and absence of any signs of remaining leukemia cells, for example leukemic organ infiltration for at least one month. The calculation of the survival time and remission duration was performed according to Kaplan and Meier (11).

#### RESULTS

In 16 (65 percent) of the 26 patients complete remission was obtained (Fig. 2), The average period for the length of the remission was 32 months. The average survival time for the 17 patients who went into remission was 35 1/2 months (Fig. 3) and for all patients 32 months. The nine patients who did not go into remission survived for a maximum of six months (The average was 1 1/2 months). The causes of death were intracranial bleeding, sepsis and pulmonary embolism in one case. No patients died during the course of remission.

#### INDUCTION TREATMENT

After a 10-day interruption in treatment an evaluation of the bone marrow was performed. If there was no remission induction treatment was resumed. In the case of hypoplasia the interruption was prolonged. Further treatment was rendered in the case of continued absence of remission.

Daunorubicin 50 mg/m <sup>2</sup> body volume (max. 100 mg) intravenous:	day 1,2,3
Cytosinarabinosid 80 mg/m <sup>2</sup> body volume x 2 intravenous	day 1-6
6-tioguanin 140 mg/m <sup>2</sup> body volume orally	day 1-6
Vincristine 2 mg intravenously	day 1

#### CONSOLIDATION TREATMENT

Consolidation treatment was given after a 3-week interruption when remission occurred.

Daunorubicin 50 mg/m <sup>2</sup> body volume intravenous	day 1 & 2
Cytosinarabinosid 80 mg/m <sup>2</sup> body volume x 2 intravenous	day 1-5
6-tioguanin 140 mg/m <sup>2</sup> body volume orally	day 1-5

#### MAINTENANCE TREATMENT

One treatment series each month. Treatment A: 1, 2, 3, 5 .. months after the consolidation treatment. Treatment B: 4, 8 and 12 months after the consolidation treatment. After a year's treatment only treatment according to A every other month. Usually the treatment was terminated after two years in remission.

##### Treatment A:

Cytosinarabinosid 80 mg/m <sup>2</sup> body volume intravenous	day 1-5
6-tioguanin 140 mg/m <sup>2</sup> body volume orally	day 1-5

##### Treatment B:

Daunorubicin 50 mg/m <sup>2</sup> body volume intravenously	day 1
Cytosinarabinosid 80 mg/m <sup>2</sup> body volume intravenous	day 1-3
6-tioguanin 140 mg/m <sup>2</sup> body volume orally	day 1-3

Fig. 1: High-dosage treatment.

## TOXICITY

In conjunction with the induction therapy all patients developed serious bone marrow depression. Less than  $0.2 \times 10^9$ /granulocytes in the peripheral blood was noted on an average of 24 days in the patients who went into remission. Many patients lost all the granulocytes in the peripheral blood during some period. There were no granulocyte transfusions.

The patients were treated in the normal wards without possibility for isolation in a sterile environment. Twenty-four of the 26 patients became ill during the granulocytopenia period with septic high fever which persisted for approximately one week. Cultures prepared from blood, throat and urine before antibiotics therapy were usually negative, as were x-rays of the lungs.

Antibiotic treatment was usually given with carbenicillin and aminoglycosides if there was not positive culture result. Since the the number of granulocytes in the peripheral blood was normalized, all patients became afebrile with rapid improvement of the general condition.

Thrombocytopenia with values below  $20 \times 10^9/l$  was noted in 25 of 26 patients after induction treatment. Thrombocyte transfusions were administered with a value below  $10 \times 10^9/l$  or at the indication of haemorrhage. On the average approximately 10 thromboconcentrates were administered per patient. Since 1979 the thrombocyte concentrate has been prepared from the so called buffy coat from the blood donors. As a rule eight blood donors are required to produce one thrombocyte concentrate. When the remission began the thrombocyte value was normalized in all cases within a few days.

Erythrocyte transfusions were administered at Hb-values below 8 g/l, and each patient on the average received 24 erythroconcentrates during the induction phase.

Most of the patients felt ill and were nauseous during the induction treatment. Some felt ill also in conjunction with the maintenance treatment (chemotherapy). In all cases loss of hair occurred during the induction phase, but the hair growth was normalized later in all patients. Mucous membrane reactions in the oral cavity and throat with the epithelium and often with involvement of the esophagus were complicating side effects with the majority of patients. This was often further complicated by fungal and viral infections. The problem however receded rapidly when the blood picture was normalized.

Four patients developed severe wide-spread muscular pains on the first days after the induction treatment. Two patients developed polyneuropathy, which was regarded as being caused by the vincristine treatment.

Heart involvement is a well known side effect of the anthracycline preparation with high total doses. Such an effect was not noted in some patients during induction treatment. The heart volume and the physical capacity for work were normal in the patients who were examined with continued complete remission and after treatment had begun.

However, four patients became ill with acute cardiac symptoms 5 to 32 months after treatment had begun. None of them had signs of infection or fever when the complaint began. In all cases a new development of cardiac problems was noted because of exudative pericarditis. After treatment was begun with digitalis, diuretics and steroids the heart volume was normalized within 10 days, and the patients did not manifest any signs of cardiac involvement during continued treatment.

### DISCUSSION

Seventeen (65 percent) of 26 patients with acute myeloid leukemia experienced complete remission in high-dosage treatment with cytostatics. This frequency is comparable to that which has been most recently reported with similar therapy programs (3-8). It is apparent that this type of high-dosage treatment provides a higher degree of remission frequency than treatment with lower doses of cytostatics. The average survival period for all 26 patients was calculated as being 32 months. The material on the patients is relatively low, but we regard this figure as being encouragingly high.

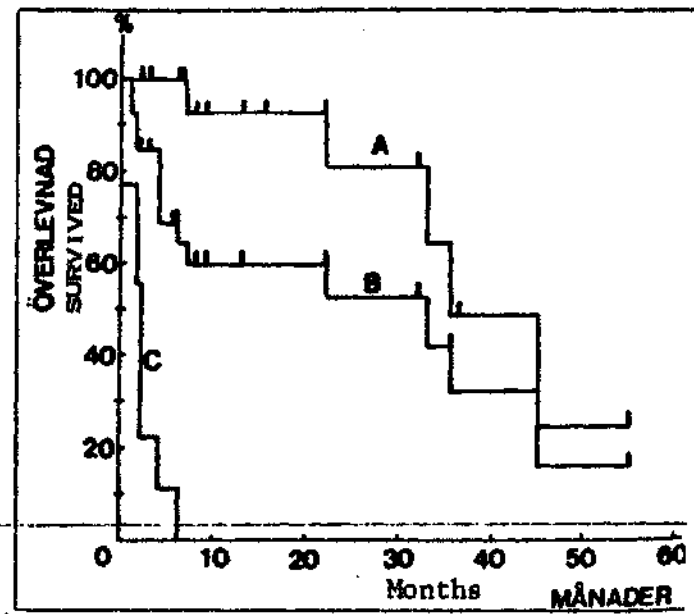
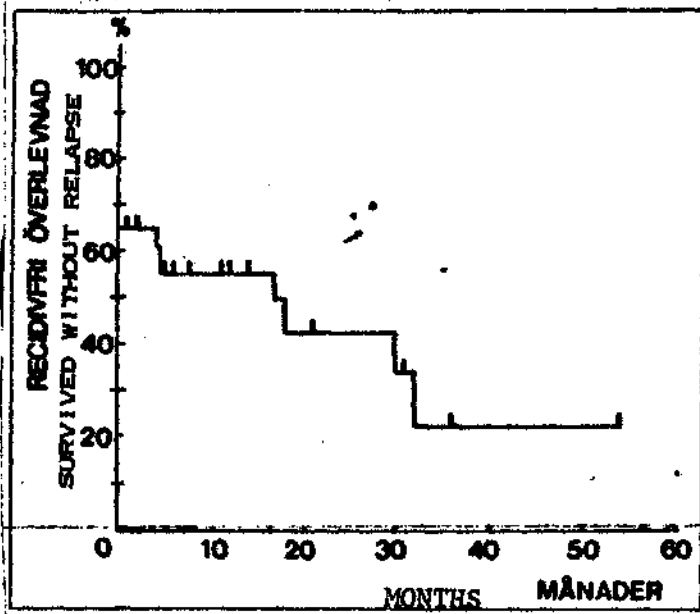


Fig. 2: Survival without relapse for the entire program (26 patients). "I" shows the length of the observation period for living patients.

Fig. 3: Survival. A = patients which went into remission (17). B = the entire program (26), C = patients who did not go into remission.

In the high-dosage treatment of acute myeloid leukemia the side effects are usually in the form of sepsis, haemorrhage, mucous membrane reactions, etc. There is a critical requirement for monitoring, prophylaxis and treatment of complications. Despite this we note that this type of treatment is indicated and can be performed at hospitals which have experience with such treatment and which have sufficient resources, particularly for the preparation of thrombocyte concentrate. This recommendation is based upon the high remission frequency and the relatively long survival time.

Our program illustrates a number of well known facts, specifically that complete remission is a requirement for the patient to be able to survive. The average survival time for patients who did not go into remission was only 1 1/2 months, while the survival time for those who did go into remission was 35 1/2 months. Unfortunately, most of the patients suffered relapse of the disease.

The possibilities for realizing a second remission are considerably less than with the first illness.

Even if there should be reports of improved possibilities for inducing a second remission, currently the major problem today is to prevent relapse after remission is realized. Bone marrow transplants currently give the best possibility for preventing relapse after remission has been realized (12). Encouraging results have been obtained at the Huddinge Hospital.

*Brigitta Osterman*

*Jan Holm*

*Christer Lindholm*

*Lennart Hardell*

*Per Lenner*

*Anders Wahlin*

#### BIBLIOGRAPHY

1. Gunz FW, Vincent PC. Towards a cure of acute granulocytic leukemia? *Leuk Res* 1977;1:51-66.
2. Freireich EJ, Keating MJ, Gehan EA et al. Therapy of acute myelogenous leukemia. *Cancer* 1978;42:874-82.
3. Glucksberg H, Buckner CD, Fefer A et al. Combination chemotherapy for acute nonlymphoblastic leukemia in adults. *Cancer Chemother Rep* 1975;59:1131-7.
4. Glucksberg H, Cheever MA, Farewell VT et al. High-dose combination chemotherapy for acute nonlymphoblastic leukemia in adults. *Cancer* 1981;48:1073-81.
5. Gale RP. Advances in the treatment of acute myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1979;300:1189-99.
6. Gale RP, Cline MJ. High remission-induction rate in acute myeloid leukaemia. *Lancet* 1977;i:497-9.
7. Vaughan VP, Karp IE, Burke PJ. Long chemotherapy-free remissions after single-cycle timed-sequential chemotherapy for acute myelocytic leukemia. *Cancer* 1980;45:859-65.
8. Paul C, Björkholm M, Christenson J et al. Comparison of daunorubicin and daunorubicin-DNA complex in the treatment of acute nonlymphoblastic leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol* 1981;6:65-73.
9. Peterson B, Bloomfield CD. Long-term disease-free survival in acute nonlymphocytic leukemia. *Blood* 1981;57:1144-7.
10. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. *Br J Haematol* 1976;33:451-8.
11. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimations from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-81.
12. Powles RL, Clink HM, Bandini G et al. The place of bonemarrow transplantation in acute myelogenous leukaemia. *Lancet* 1980;ii:1047-50.
13. Ringdén O, Båryd I, Gahrton G et al. Benmärgstransplantation vid akut leukemi, indikationer, prognos och erfarenheter vid Huddinge sjukhus. *Sv Läkaresällskapets handlingar* 1980;89:128.

© NOTICE: THIS MATERIAL MAY BE PROTECTED BY COPYRIGHT LAW ( TITLE 17 U.S. CODE )

# Högdosbehandling med cytostatika vid akut myeloisk leukemi

3

vändande av planteringskäpp respektive svampklämma visar på en betydligt mindre besvärshäufigvens än i tidigare rapporterade undersökningar i samband med hantering av doppade barrträdplanter. Liksom i tidigare studier noterades ingen mätbar utsöndring i urinen av permethrinmetaboliter och endast något enstaka prov har visat mätbara halter i luften under arbete.

Angrycket för permethrin är lågt [4] varför någon risk för inandning av preparatet inte torde föreligga. Mycket låga halter i inandningsluften föreligger dock ibland vid uppmätta lufthaltsbestämningar. Hur nysningsbesvär skall tolkas, kom av ämne eller ångpartiklar, kan inte avgränsas.

Där subjektiva besvär nu rapporteras tycks framför allt Ipitox ha använts till användning. Detta kan tolkas som att Ipitox i sin nuvarande beredningsform (slampulver = wettable powder) ger en större besvärshäufigvens än Ambush som är en emulsion.

Beträffande de tidigare rapporterade hudbesvaren har den nu aktuella hudtestningen inte givit belägg för att besvaren är att betrakta som allergiska, utan sannolikt är de att betrakta som uttryck för en direkt irriterande hudreaktion. Det bör också noteras att senare undersökningar [5] på mus visat att permethrin kan vara hudpenetrerande och detta skulle kunna förklara besvär av typ-stickningar och domningar som uttryck för en lokalt snabbt övergående nervretning till följd av hudupptag hos personerna i vår undersökning.

Toxicologiska data anger LD<sub>50</sub>-värdet för den aktiva substansen (hanrätta peroral) till 1 480 mg/kg kroppsvikt. Beträffande formuleringen har på råttor av båda könen minsta toxiska dos oralt beräknats till mer än 2 000 mg/kg. Den akuta toxiciteten är alltså låg.

Permethrin har inte givit ögonirritation i kanninga, och inte heller visat sig vara allergiframkallande.

Beträffande kronisk toxicitet har man vid djurförsök på såväl råttor som hund iakttagit leverpåverkan, samt på råttor viss påverkan på perifer nerv med höga doser. Någon ökad risk för tumörer eller fosterpåverkan anses inte föreligga [4].

Även om de nu prövade metoderna innebar en klar förbättring av subjektiva besvär från hud och luftvägar kan det dock medföra andra arbetsmiljöproblem, nämligen av ergonomisk art. Så t ex upplevs planteringsröret av vissa som tungt och det föreligger en risk för uppkomst av tendinitbesvär, i armbåge och handled på grund av ensidiga rörelser av armen i samband med tryck runt varje planta vid användande av svampklämma under längre tid. Viktmässigt är dock svampklämmans att föredra framför planteringskappen.

## Sammanfattning

Detta pilotförsök har visat att arbete med planteringskäpp eller svampklämma medför en klar minskning av frekvensen subjektiva besvär. Vidare tycks Ambush ge mindre besvärshäufigvens än Ipitox i sin nuvarande beredningsform. Även om de nya behandlingsmetoderna än så länge har

Vid regionsjukhuset i Umeå har sedan 1977 högdosbehandling med cytostatika använts vid akut myeloisk leukemi. Resultaten visar att remissionsfrekvensen är förhållandevis hög. Remissionernas längd förfaller också att förlängas jämfört med vid behandling med lägre cytostatikadoser. Av förlåtarna är Birgitta Osterman biträdande överläkare, med dr Lennart Hårdell och med dr Per Lønner samt Christer Lindholm avdelningsläkare vid onkologiska kliniken. Jan Holm och docent Anders Wahlén är båda avdelningsläkare vid medicinska kliniken.

Före 1960-talet var behandlingsmöjligheterna vid akut myeloisk leukemi mycket begränsade. Remissioner förekom hos mindre än 15 proc av patienterna och var i regel kortvariga.

Sedan antracyclinpreparaten och cytosin-arabinosid introducerats i behandlingen av akut myeloisk leukemi i slutet av 1960-talet har remissionsfrekvensen stigit till mer än 50 proc. De patienter som går i remission uppvisar en medianöverlevnadstid på ca 1 1/2 år [1, 2].

Sedan mitten av 1970-talet har behandlingsresultaten ytterligare förbättrats efter införandet av intensifierad induktionsbehandling med kombinationer av cytostatika i kraftigt myelosuppressiva doser. Kompletta remissioner hos 60-85 proc av tidigare obehandlade patienter har rapporterats av bl a Glucksberg och medarbetare, Gale, Gale och Cline samt Vaughan och medarbetare [3-8].

Intensifierad induktionsbehandling ger alltså remission hos flertalet patienter, men man har ännu ej säkert kunnat påvisa någon förlängning av remissionens varaktighet. Nyligen har dock rapporterats att upp till 27 proc av patienterna kan förbli i remission i fem år eller mer [9]. Efter flera år i remission anses risken för återinsjuknande vara liten.

Sedan januari 1977 används vid regionsjukhuset i Umeå ett intensivt behandlingsschema vid akut myeloisk leukemi. Vi redovisar här våra erfarenheter av denna behandling, som utgör en modifiering

av ett behandlingsprogram publicerat av Glucksberg och medarbetare 1975 [3].

## Patienter och metoder

Högdosbehandling enligt Figur 1 gavs under perioden januari 1977-september 1981 till 28 patienter. Två patienter har ännu ej observerats i en månad, varför 26 evaluerbara patienter redovisas. Totalt vårdades under den aktuella perioden 56 patienter med akut myeloisk leukemi. De 28 patienter (ålder 50-93 år, median 79 år) som ej fick högdosbehandling erhöll individualiserad cytostatikaterapi.

Högdosbehandling med cytostatika gavs till patienter under 65 år utan tidigare känd komplicerande sjukdom såsom allvarlig hjärtsjukdom. En patient var i så gott tillstånd att hon ansågs ha möjlighet att tåla behandlingen trots högre ålder. Den yngste patienten som erhöll högdosbehandling var 18 år, och medianåldern var 45 år. Samtliga patienter var tidigare obehandlade. Patienter som utvecklat akut leukemi ur predisponerande tillstånd, t ex preleukemi eller annan myeloproliferativ sjukdom, ingår ej i materialet.

För diagnos användes morfologisk klassifikation enligt FAB-systemet [10]. Nio patienter hade akut leukemi av typ M<sub>1</sub> (myeloblastleukemi utan utmognad), fjorton av typ M<sub>2</sub> (myeloblastleukemi med samtidig utmognad), två fall diagnostiserades som M<sub>4</sub> (myelo-monocytleukemi) och en som M<sub>5</sub> (monocytleukemi). Med komplett remission avses normalisering av benmärgsbild och blodstatus samt avsaknad av andra tecken på kvarvarande leukemiceller, t ex leukemiska organinfiltrat, under minst en månad. Beräkning av överlevnadstid och remissionsduration har utförts enligt Kaplan och Meier [11].

## Resultat

Hos 17 (65 proc) av de 26 patienterna erhöles komplett remission (Figur 2). Mediantiden för remissionens längd var 32 månader. Median överlevnadstid för de 17 patienter som gick i remission var 35 1/2 månader (Figur 3) och för samtliga 26 patienter 32 månader. De nio patienter som ej gick i remission överlevde som

använts under alltför kort tid för att man skall kunna värdera eventuella ergonomiska problem tycks det dock från yrkesmedicinsk synpunkt vara eftersträfvansvärt att så långt som möjligt minimera dopningen.

Birgitta Kolmodin-Hedman  
Christer Edling  
Torkel Fischer  
Gertle Rand  
Malin Åkerblom

## Litteratur

- Edling C, Johansson S, Larsson L, Olsberg M. Fältstudier av yrkesmässig exponering för permethrin (Ipitox 25 WP). Oslo: Norsk

- Yrkeshygienisk Institut, 1980. (Rapport s 21).
- Kolmodin-Hedman B, Lundberg I, Sjögren B, Swensson A. Intervjuundersökning rörande besvär i samband med användning av syntetiska pyretroider för snyttbaggebekämpning. Solna: Arbetsarkivstyrelsen, 1980. (Undersökningsrapport 1980:2).
- Kolmodin-Hedman B, Swensson A, Åkerblom M. Occupational exposure to some synthetic pyrethroids, permethrin and fenvalerate. Arch Toxicol (in press 1982).
- Bystedt M, Kolmodin-Hedman B. Nordiska dokumentationsgruppen; permethrin. Arbete och Hälsa (under publ 1982).
- Shah PV, Monroe RJ, Guthrie FE. Comparative rates of dermal penetration of insecticides in mice. Toxicol Appl Pharmacol 1981;59:414-23.

remission vid högdosbehandling med cytotatika. Denna frekvens är jämförbar med den som under senaste år har rapporterats vid användning av liknande behandlingsprogram (3-8). Det är uppenbart att denna typ av högdosbehandling ger högre remissionsfrekvens än behandling med lägre cytotatikadoser. Medianöverlevnadstiden för samtliga 26 patienter beräknades till 32 månader. Patientmaterialet är relativt litet, men vi finner denna siffra uppmantrande hög.

Vid högdosbehandling av akut myeloid leukemi är biverkningar vanliga i form av sepsis, blödningar, slemhinnereaktioner etc. Stora krav ställs på övervakning, profylax och behandling av komplikationer. Trots det anser vi att denna typ av behandling är indicerad och genomförbar vid sjukhus som har erfarenhet av sådan behandling och som har tillräckliga resurser, framför allt för framställning av trombocytconcentrat. Detta ställningstagande motiveras av den höga remissionsfrekvensen och den jämförelsevis långa överlevnadstiden.

Vårt material illustrerar ett numera välkänt faktum, nämligen att komplett remission är en förutsättning för att patienten skall kunna överleva. Medianöverlevnadstiden för patienter som ej gick i remission var endast 1 1/2 månad, medan den för dem som gick i remission var 35 1/2 månader. Tyvärr reciderar sjukdomen hos de allra flesta patienterna. Möjligheterna att åstadkomma en andra remission är betydligt mindre än vid första insjuknandet.

Aven om det börjar komma rapporter om förbättrade möjligheter att inducera en andra remission, är det i dag mest angelägna problemet att förhindra recidiv efter uppnådd remission. Benmargstransplantation förefaller fortfarande den bästa möjligheten att förhindra recidiv efter uppnådd remission [12]. Uppmantrande resultat har också redovisats på Huddinge sjukhus [13].

Birgitta Osterman Lennart Hardell  
Jan Holm Per Lenner  
Christer Lindholm Anders Wahlén

#### Litteratur

1. Guanz FW, Vincent PC. Towards a cure of acute granulocytic leukemia? *Leuk Res* 1977;1:51-66.
2. Freireich EJ, Keating MJ, Gehan EA et al. Therapy of acute myelogenous leukemia. *Cancer* 1978;42:874-82.
3. Glucksberg H, Buckner CD, Fefer A et al. Combination chemotherapy for acute nonlymphoblastic leukemia in adults. *Cancer Chemother Rep* 1975;59:1131-7.
4. Glucksberg H, Cheever MA, Farewell VT et al. High-dose combination chemotherapy for acute nonlymphoblastic leukemia in adults. *Cancer* 1981;48:1073-81.
5. Gale RP. Advances in the treatment of acute myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1979;300:1189-99.
6. Gale RP, Cline MJ. High remission-induction rate in acute myeloid leukaemia. *Lancet* 1977;ii:497-9.
7. Vaughan VP, Karp IE, Durke PJ. Long chemotherapy-free remissions after single-cycle timed-sequential chemotherapy for acute myelocytic leukemia. *Cancer* 1980;45:859-65.
8. Paul C, Björkholm M, Christenson J et al.

## Moped- och motorcykelåkning — en vårdkrävande fritidssysselsättning

Antalet olyckor med tvåhjuliga motorfordon har ökat under senare år. Det är huvudsakligen unga individer som skadas, och tre fjärdedelar av skadorna är av ortopedkirurgisk karaktär. Omkring en fjärdedel av alla skadade ådrar sig så allvarliga skador att de behöver tas in i slutna vård. Vårdtiden i slutna vård är lång — för samtliga skadetyper är genomsnittet drygt 30 dagar och för skador av ortopedkirurgisk karaktär hela 43 dagar. Problemet penetreras här av med dr Axel Engström, avdelningsläkare vid ortopedkirurgiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala.

På senare år har man över hela världen registrerat ett stigande antal motorcykelolyckor. I många fall har ökningen av antalet olyckor varit större än ökningen av antalet inregistrerade motorcyklar.

Vid större trafikmedicinska undersökningar kommer ofta motorcykelolyckorna i skymundan på grund av att de totalt sett oftast är färre än antalet bilolyckor. Det olycksförebyggande trafiksäkerhetsarbetet fokuseras därför som regel på bilolyckorna.

I många avseenden avviker motorcykelolyckorna från övriga trafikolyckor. Motorcykeltrafikanterna är dels så gott som helt oskyddade, dels tillhör de huvudsakligen de yngsta åldersgrupperna bland våra trafikanter.

Genom teknikens framsteg har prestanda hos de tvåhjuliga motorfordonen — detta gäller såväl mopeder som motorcyklar — väsentligen förändrats. Dagens moped har mycket litet gemensamt med den moped av typ hjälpmotorförsedd cykel som våra lagstiftare en gång i tiden bedömde lämplig att framföras av femtonåringar utan föregående kunskapsprov. För de större motorcyklarna har såväl cylindervolymer som den ur cylindervolymer uttagna effekterna successivt ökat, och man har i många fall nått extrema förhållanden mellan motoreffekt och fordonsvikt.

Man kan utan överdrift säga att vissa

motorcyklar har vuxit från människan, och våra motorcykelimportörer har också för ett par år sedan spontant sanerat bort de motorstarkaste maskinerna genom att inte längre importera motorcyklar med motorstyrkor över 100 hästkrafter. Någon påtaglig effekt på olycksstatistiken kan dock inte en sådan marginell åtgärd ha.

Mer än hälften av alla ungdomar som avviker i Sverige dör på grund av trafikolyckor. En stor del av de trafikskador som drabbar tonåringar och unga människor upp till 25 års ålder har ådragits i samband med färd på moped eller motorcykel. För åldersgruppen 15-17 år svarar moped- och motorcykelolyckorna för drygt hälften av alla olycksfall som registreras i den offentliga statistiken.

För att ge en bild av det sjukvårdsbehov som uppstår på grund av moped- och motorcykelolyckor gjordes 1979 en redovisning av skador och skadeföljder för två patientmaterial från Uppsala län [1]. Det ena patientmaterialet bestod av 213 personer som vårdats i slutna vård vid Akademiska sjukhuset, Uppsala, under åren 1971-1974 på grund av skador ådragna vid färd på moped eller motorcykel. Uppföljningstiden för detta patientmaterial varierade mellan tre och sex år.

Det andra patientmaterialet utgjordes av samtliga 6 personer, totalt 193, som under ettårsperioden i april 1976-31 mars 1977 sökte läkarvård i Uppsala län på grund av skador ådragna vid färd på moped eller motorcykel.

#### Omständigheter kring olyckorna

Av undersökningarna framgår att moped- och motorcykelåkning alltmer har blivit en fritidssysselsättning; endast 16,1 procent av de skadade hade skadats vid någon form av nyttotrafik. Drygt hälften av samtliga patienter hade skadats vid singelolyckor, och endast 34 procent hade skadats vid kollisioner med andra fordon, vilket avviker från den gängse uppfattningen [2] att kollisioner med andra fordon är den för tvåhjuliga motorfordon vanligaste olyckstypen.

De flesta mopeder och motorcyklister skadas i nära anslutning till den för det aktuella olycksfordonet legala debutåldern. Drygt 46 procent av mopedförarna hade ännu inte fyllt 16 år vid skadetillfället, och drygt 40 procent av förarna på lätt motorcykel hade inte uppnått 17 års ålder. Drygt 80 procent av dem som skadats vid färd på tung motorcykel var högst 26 år gamla.

Förarna är påfallande ofta ovana vid det aktuella olycksfordonet. Omkring 17 procent av olycksförarna kan bedömas ha varit helt ovana vid fordonet (mindre än två dagars fordonsvana), och drygt 50 procent av fordonsförarna hade mindre än sex månaders erfarenhet av det aktuella olycksfordonet. 19 procent av de motorcykelförare som skadades vid färd på allmän väg, således nästan var femte motorcykelförare, saknade körkort vid olycks-tillfället.

Comparison of daunorubicin and daunorubicin-DNA complex in the treatment of acute nonlymphoblastic leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol* 1981;6:65-73.

9. Peterson B, Bloomfield CD. Long-term disease-free survival in acute nonlymphocytic leukemia. *Blood* 1981;57:1144-7.
10. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. *Br J Haematol* 1976;33:451-8.
11. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimations from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-81.
12. Powles RL, Clink HM, Bandini G et al. The place of bonemarrow transplantation in acute myelogenous leukaemia. *Lancet* 1980;ii:1047-50.
13. Ringden O, Bårdy I, Gahrton G et al. Benmargstransplantation vid akut leukemi, indikationer, prognos och erfarenheter vid Huddinge sjukhus. *Sv Lakarsällskapets handlingar* 1980;89:128.



### INDUKTIONSBEHANDLING

Efter 10 dagars behandlingsuppehåll gjordes bedömning av benmärgen. Vid hypoplasi förlängdes uppehållet. Om ej i remission gavs ny induktionsbehandling. Vid fortsatt utebliven remission gavs ytterligare behandlingar.

Daunorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> kroppsyta (max 100 mg) intravenöst  
Cytosinarabinosid 80 mg/m<sup>2</sup> kroppsyta × 2 intravenöst  
6-tioguanin 140 mg/m<sup>2</sup> kroppsyta peroralt  
Vinkristin 2 mg intravenöst

Dag 1, 2 och 3  
Dag 1-6  
Dag 1-6  
Dag 1

### KONSOLIDERINGSBEHANDLING

Konsolideringsbehandling gavs efter 3 veckors behandlingsuppehåll vid inträffad remission.

Daunorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> kroppsyta intravenöst  
Cytosinarabinosid 80 mg/m<sup>2</sup> kroppsyta × 2 intravenöst  
6-tioguanin 140 mg/m<sup>2</sup> kroppsyta peroralt

Dag 1 och 2  
Dag 1-5  
Dag 1-5

### UNDERHÅLLSBEHANDLING

En behandlingsserie varje månad. Behandling A; 1, 2, 3, 5... månader efter konsolideringsbehandling. Behandling B; 4, 8 och 12 månader efter konsolideringsbehandling. Efter ett års behandling endast behandling enligt A varannan månad. I regel avslutades behandlingen efter två år i remission.

#### Behandling A:

Cytosinarabinosid 80 mg/m<sup>2</sup> kroppsyta intravenöst  
6-tioguanin 140 mg/m<sup>2</sup> kroppsyta peroralt

Dag 1-5  
Dag 1-5

#### Behandling B:

Daunorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> kroppsyta intravenöst  
Cytosinarabinosid 80 mg/m<sup>2</sup> kroppsyta intravenöst  
6-tioguanin 140 mg/m<sup>2</sup> kroppsyta peroralt

Dag 1  
Dag 1-3  
Dag 1-3

Figur 1. Högdosbehandling.

längst i sex månader (median 1 1/2 månad). Dödsorsakerna var intrakraniell blödning, sepsis och i ett fall lungemboli. Ingen patient avled under pågående remission.

### Toxicitet

I samband med induktionsbehandlingen fick samtliga patienter grav benmärgsdpression. Mindre än 0,2 × 10<sup>9</sup>/l granulocyter i perifert blod noterades under i medeltal 24 dagar hos de patienter som gick i remission. Många patienter saknade helt granulocyter i perifera blodet under någon period. Granulocyttransfusioner gavs dock ej.

Patienterna behandlades på vanlig vårdavdelning utan möjlighet till isolering i steril miljö. Tjugofyra av de 26 patienterna insjuknade under den granulocytopena

perioden i septisk hög feber som varade i omkring en vecka. Upprepade odlingar från blod, svalg och urin före insatt antibiotikaterapi var ofast negativa, så även lungröntgenundersökningar.

Antibiotikabehandling gavs i regel med karbenicillin och aminoglykosider om positiva odlingssvar saknades. Då antalet granulocyter i perifert blod normaliserades blev samtliga patienter inom några dagar afebrila med snabbt förbättrat allmäntillstånd.

Trombocytopeni med värden under 20 × 10<sup>9</sup>/l noterades hos 25 av 26 patienter efter induktionsbehandling. Trombocyttransfusioner gavs vid värden under 10 × 10<sup>9</sup>/l eller vid tecken på blödning. I genomsnitt gavs omkring 10 trombocytkoncentrat per patient. Sedan 1979 framställs trombocytkoncentrat från s k buffy coat

från blodgivare. I regel erfordras åtta blodgivare för framställning av ett trombocytkoncentrat. Vid begynnande remission normaliserades trombocytvärdet i samtliga fall inom några dagar.

Erytrocyttransfusioner gavs vid Hb-värden under 80 g/l, och varje patient erhöll i medeltal 24 erytrocytkoncentrat under induktionsfasen.

De flesta patienterna blev illamående och kräktes under induktionsbehandling. Somliga mådde illa även i samband med underhållsbehandling. I samtliga fall förekom hårväxt under induktionsfasen, men hårväxten normaliserades senare hos alla patienterna. Slemhinnereaktioner i munhåla och svalg med epitelit och ofta även tecken på esofagit var besvärande biverkningar hos majoriteten av patienterna. Detta komplicerades ofta ytterligare av svamp- och virusinfektioner. Besvären gick dock snabbt tillbaka då blodbildnen normaliserades.

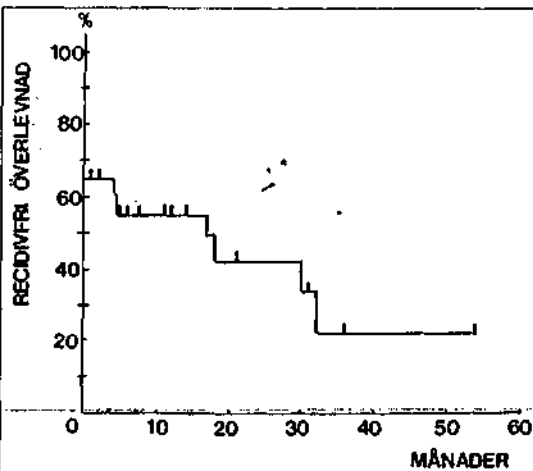
Fyra patienter fick svår diffus muskelvärk de första dagarna efter induktionsbehandling. Två patienter utvecklade polyneuropati, som bedömdes vara förorsakad av vinkristinbehandling.

Hjärtpåverkan är en välkänd biverkning av antracyclinpreparat vid höga totaldoser. Sådan påverkan sågs ej hos någon patient under induktionsbehandling. Hjärtvolym och fysisk arbetsförmåga var ordinära hos de patienter som undersöktes vid fortsatt komplett remission ett år efter påbörjad behandling.

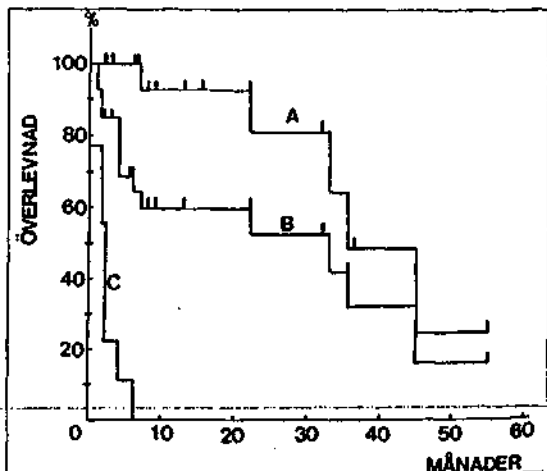
Dock har fyra patienter insjuknat med akuta hjärtsymtom 5-32 månader efter påbörjad behandling. Ingen av dem hade tecken på infektion eller feber när besvären debuterade. I samtliga fall konstaterades nyttillkommen hjärtförstoring beroende på exsudativ perikardit. Efter insatt behandling med digitalis, diuretika och steroider normaliserades hjärtvolymen inom 10 dagar, och patienterna uppvisade i det fortsatta förloppet inga tecken till hjärtpåverkan.

### Diskussion

Sjuktion (65 proc) av 26 patienter med akut myeloisk leukemi erhölet komplett



Figur 2. Recidivfri överlevnad för hela materialet (26 patienter). »1» illustrerar observationstidens längd för levande patienter.



Figur 3. Överlevnad. A = patienter som gått i remission (17). B = hela materialet (26). C = patienter som ej gått i remission (9).

lades 500–1 000 plantor per dag. Denna variation berodde på terrängförhållandena där ej markberedda hyggen medförde en minskning av arbetstakten. 24 personer hade arbetat med Ambush och fem med Ipitox medan åtta inte angav vilken preparattyp som nyttjades.

#### Exponeringsstudie

Under arbete med svampklämma följdes fyra män med individburen provtagningsutrustning. Samtliga arbetade med preparatet Ambush, och en arbetsdag per person studerades. I två fall skedde insamling av permetrin på milliporfilter och i två fall på impingerflaskor där etanol var uppsamlingsvätskan. Luftflödet var 1 liter/minut och provsamlingsstid ca 60 minuter. Urinprov skulle lämnas i omedelbar anslutning till avslutat arbete och morgonen efter.

Vidare följdes tre personer (2 kvinnor, 1 man) under arbete med planteringskäpp. Samtliga använde preparatet Ipitox. Uppsamling av permetrin skedde med etanol i impingerflaskor. Flödet var 1 liter luft/minut och fyra arbetstimmar studerades. Urinprov uppsamlades efter arbetsdagens slut samt påföljande morgon.

#### Hudtest

Under våren 1981 hade tio personer uppgivit subjektiva besvär vid plantering av doppade plantor och rapporterat dessa till yrkesmedicinska sektionen, Akademiska sjukhuset, Uppsala. Dessa besvär var ett eller flera i form av irritation i näsa, snuva/nysningar, torrhet/känsla i munnen, irriterad hud, värmekänsla samt sveda och domningar i ansikte och läppar.

De tio, samtliga män, remitterades för individuell bedömning till yrkesdermatolog. Åtta kunde hudtestas med ritstest med ren permetrinsubstans löst i acetone till 1 procent, och med 1–1,25-procentiga brukslösningar i sterilt vatten av Ipitox samt Ambush i 1–1,25-procentiga brukslösningar. Som positiv kontroll användes histamin och som negativ koksalt.

#### Dubbel-blind-studie

Vid Stora Kopparberg gjordes en intervjuundersökning angående upplevda besvär i samband med plantering av behandlade respektive obehandlade plantor.

Detta tillgick så att personerna tog kodade säckar/kartonger med plantor och varken undersökningsledare eller plantören hade vetskap om huruvida plantorna var behandlade eller ej. Såunda kom fem personer, utan föregående vetskap, att arbeta med plantor doppade i Ipitox och fem personer att arbeta med obehandlade plantor. Därutöver arbetade ytterligare tolv personer med behandlade plantor. Vid arbetet bars vinylskyddshandskar, och händerna tvättades före måltid.

### Resultat

#### Enkätstudie

38 personer sände in formulär, varav en angav att han på grund av astma inte deltog i planteringsarbetet. Fem personer hade atopisk benägenhet, dvs en hade astma, en hösnuva och tre tidigare eksem

i någon form, dock utan aktuella utslag. En hade tidigare känt luftvägskatarr/bronkit. Elva personer uppgav att de var rökare och 26 att de var icke-rökare (Tabell II).

De 37 männen hade arbetat i 1–5 dagar och mängden plantor som behandlades med svampklämma varierade mellan 500 och 1 000 per dag. Av de 37 hade 34 (92 procent) inte upplevt några subjektiva besvär under arbetet. En person hade angivit nysning vid behandling med Ipitox och en hade angivit ögonbesvär vid användning av Ambush, men endast under en av de fem dagar han arbetade. En person som angivit domning i läpparna hade inte noterat vilken preparattyp som förekom.

Vad gäller det rent praktiska handhavandet av de nu aktuella hjälpmedlen noteras att påfyllning av svampklämmorna skall ske genom iskruvande av färdiggångad preparatflaska med instruktion om att handskar skall användas.

Någon enstaka person använde långskaftad handske och övriga kort vinylhandske och/eller plastad tyghandske.

Påfyllningsmoment skedde utan missöden, men under de första dagarna rann det från änden på svampklämmorna för två personer, varför man införde motorsågsdunklock (Husqvarna motorsåg), vilket medförde luftning utan stänk.

Vidare fick man av och till stopp i plastkanalerna i änden på svampklämmorna. Dyllikt stopp kan ibland passera oupptäckt på grund av att plastslangarna är mörkfärgade.

Vidare skedde vid ett tillfälle ett missöde med att svampklämma kunde utskruvas i halvt avtagbart skede varvid inget preparat frammatades. Dessutom noterades att svamparna vid behandling av större mängd plantor per dag blev slitna och trasiga och därför ofta behövde ersättas.

Tabell II. Antal personer, samt andel med besvär relaterade till arbetet.

Delestudie	Totala antalet deltagande	Personer med besvär	Be-svärs-fria
Enkät	37	3	34
Exponeringsstudie svampklämma	4	0	4
planteringskäpp	3	1	2
Hudtest	8	8	0
Dubbel-blind-studie doppade plantor	22	1	21

Tabell III. Exponeringsstudie. Halten permetrin i luft, mg/m<sup>3</sup>, och halten permetrinmetabolit i urinen, µg/ml.

Delestudie	Antal undersökta personer	Preparat	Luft	Urin
Svampklämma-behandling	4	Ambush	< 0,001 (n = 3) 0,034 (n = 1)	< 0,05 (n = 1)
Planteringskäpp	3	Ipitox	0,004 (n = 1) 0,001 (n = 2)	< 0,05 (n = 3)

<sup>1</sup>Upplejt lock.

#### Exponeringsstudie

Av de fyra som arbetat med svampklämma var en atopiker. Tre personer var icke-rökare och en rökare. Ingen uppgav några subjektiva besvär under arbetet. Beträffande urinsamlingen lämnades samtliga fyra prov efter avslutat arbete, medan endast en åtföljde instruktionen att också lämna prov påföljande morgon. Inget urinprov visade värden över detektionsgränsen (0,5 µg/ml). I de luftprov där uppsamling skedde på milliporfilter kunde inte någon permetrin påvisas (under 0,001 mg/m<sup>3</sup>). Där luftuppsamling skedde på impingerflaska återfanns i 1 av 6 prov en luftkoncentration på 0,0034 µg/ml (Tab. II III).

Av de tre personer som arbetade med planteringskäppen var två icke-rökare och en rökare. En person upplevde torrhet och sveda på läpparna vid hantering av Ipitox-duschade plantor. Hon hade upplevt liknande besvär vid Ipitox-behandling föregående vår. En annan person som nu inte hade några besvär hade uppgivit sig få snuva av Sucidinib-behandlade plantor.

Beträffande luftinsamlingen testades en av personerna med locket på planteringskäppen upptejat. Därvid registrerades 0,004 mg/m<sup>3</sup> permetrin i andningszonen medan de övriga två, som arbetade med locket ordentligt nedfällt, inte hade några påvisbara mängder i luften (< 0,001 mg/m<sup>3</sup>).

I urinproven kunde icke återfinnas några mätbara mängder av permetrinmetaboliter (< 0,05 µg/ml).

#### Hudtest

De nu testade personerna var såunda sådana som angivit besvär i samband med plantering av doppade plantor våren 1981. Ingen av de åtta hade allergisk disposition, dvs barnastma, böjveckseksem eller säsongbunden hösnuva/konjunktivit. Fem var rökare och tre icke-rökare. Snabbtest, ritstest, för Ambush, Ipitox och permetrin var negativt för samtliga.

#### Dubbel-blind-studie

Av de 22 personer som deltog i försöket i Stora Kopparberg var 16 icke-rökare och sex rökare. En av de personer (rökare) som utan föregående vetskap arbetade med Ipitox-doppade plantor beskrev sveda i halsen och huvudvärk på kvällen efter arbetet. Ingen av de övriga 21 deltagarna som arbetade med behandlade respektive obehandlade plantor uppgav några besvär.

#### Diskussion

Den här redovisade enkätstudien rörande subjektiva besvär i samband med an-