

DSI Institut for Sundhedsvæsen

DSI rapport 2005.01

Fra forskning til praksis

En rapport om overensstemmelsen mellem
forskningsbaseret viden og ansvarshavende
lægers kliniske praksis ved behandling af
leverpatienter i Danmark

Pia Kürstein
Jakob Kjellberg
Louise Herbild
Kim Rose Olsen
Marlene Willemann
Jes Søgaard
Christian Gluud



DSI Institut for Sundhedsvæsen

DSI rapport 2005.01

Udgivet i samarbejde med
Cochrane Hepato-Biliær Gruppen
Copenhagen Trial Unit
Center for Klinisk Interventionsforskning
H:S Rigshospitalet

Fra forskning til praksis

En rapport om overensstemmelsen mellem
forskningsbaseret viden og ansvarshavende
lægers kliniske praksis ved behandling
af leverpatienter i Danmark

Pia Kürstein
Jakob Kjellberg
Louise Herbild
Kim Rose Olsen
Marlene Willemann
Jes Søgaard
Christian Gluud

Maj 2005



DSI Institut for Sundhedsvæsen

DSI Institut for Sundhedsvæsen er en selvejende institution oprettet i 1975 af staten, Amtsrådsforeningen i Danmark og Københavns Kommune og Frederiksberg Kommune. Instituttets formål er at tilvejebringe et forbedret grundlag for løsningen af de opgaver, der påhviler de planlæggende og styrende myndigheder inden for sundhedsvæsenet.

Copyright © DSI Institut for Sundhedsvæsen 2005

Uddrag, herunder figurer, tabeller og citater er tilladt mod tydelig kildeangivelse. Skrifter der omtaler, anmelder, citerer eller henviser til nærværende publikation bedes tilsendt:

DSI Institut for Sundhedsvæsen
Postboks 2595
Dampfærgevej 27-29
2100 København Ø
Telefon 35 29 84 00
Telefax 35 29 84 99
Hjemmeside: www.dsi.dk
E-mail: dsi@dsi.dk

ISBN 87-7488-430-1 (Trykt version)
ISBN 87-7488-732-8 (Elektronisk version)
ISSN 0904-1737
DSI rapport 2005.01

Grafisk design og tryk: Frederiksberg Bogtrykkeri A/S

Forord

Medicinsk praksis variation er dokumenteret mellem lande, regioner, sygehuse og læger indenfor alle kliniske områder. Med Internettets udbredelse og udviklingen af systematiske oversigter, der sammenfatter og vurderer den kliniske evidens for medicinske teknologier, kunne man forvente en mere ensrettet klinisk praksis baseret på forskningsbaseret viden.

Nærværende GRIP ("Getting research into practice") projekt viser, at publicering af randomiserede kliniske forsøg og systematiske Cochrane-oversigter ikke er tilstrækkeligt til at ændre klinisk praksis. Selv om danske læger har haft gratis adgang til Cochrane-biblioteket siden 1999, viser undersøgelsen, at lægernes viden om effekten af interventioner til behandling af patienter med lever- og galdevejssygdomme er begrænset og varierende. Læger med ansvar for behandlingen af leverpatienter i det danske sundhedsvæsen fravælger i nogle tilfælde klinisk effektive interventioner og anvender i andre tilfælde interventioner uden dokumenteret effekt, samtidig med at der er store forskelle i de ansvarshavende lægers behandlingsvalg.

Rapporten rejser en væsentlig problemstilling og indbyder til diskussion blandt sundhedsvæsenets aktører om, hvad der kan gøres for at sikre en mere forskningsbaseret klinisk praksis. Med udgangspunkt i systematiske oversigter, sundhedsøkonomiske analyser og en spørgeskemaundersøgelse identificeres konkrete interventioner, som bør implementeres. På baggrund af spørgeskemaundersøgelsen og casestudier af udvalgte interventioner gives et detaljeret indblik i barrierer og broer for en forskningsbaseret klinisk praksis.

Projektet er gennemført i et nært samarbejde mellem DSI Institut for Sundhedsvæsen og Cochrane Hepato-Biliær Gruppen, Copenhagen Trial Unit, Center for Klinisk Interventionsforskning, H:S Rigshospitalet, Hovedstadens Sygehusfællesskab.

Bevillinger til gennemførelse af projektet er givet af Statens Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd, Apotekerfonden af 1991, DSI Institut for Sundhedsvæsen og Copenhagen Trial Unit, Center for Klinisk Interventionsforskning, H:S Rigshospitalet, Hovedstadens Sygehusfællesskab.

Projektet indgår som den empiriske del af Pia Kürsteins ph.d. uddannelse på Aalborg Universitet. Her sættes der med udgangspunkt i casestudierne bredere fokus på spørgsmål om anvendelsen af forskningsbaseret viden i dansk klinisk praksis.

Tak til de læger, som har afsat tid til interview og spørgeskema. Tak til Marjukka Mäkelä, Erik Christensen og Janne Seemann for konstruktiv kritik til en tidlig version af denne rapport. Tak til bevillingsgiverne.

Christian Gluud

Koordinerende redaktør, dr.med.
Cochrane Hepato-Biliær Gruppen

Jes Søgaard

Direktør, professor
DSI Institut for Sundhedsvæsen

Hvad viser denne DSI rapport?

Rapporten viser, at der er forskel mellem forskningsbaseret viden og klinisk praksis i behandlingen af leverpatienter, og at klinisk praksis variation er almindeligt forekommende.

Forskellen mellem forskningsbaseret viden og klinisk praksis forklares ved lægernes begrænsede viden om effekten af forebyggende, behandlingsmæssige og diagnostiske interventioner ved leversygdomme. Det er kun få læger, der anvender Cochrane Hepato-Biliær Gruppens (CHBG) systematiske oversigter som grundlag for viden om kliniske interventioners effekt, og ingen læger baserer udelukkende deres viden herpå. I stedet udgør nationale og/eller internationale meningsdannere inklusive medicinalindustrien den primære kilde til lægernes viden.

De store specialiserede sygehuse søger generelt hyppigere information om nye interventioner end mindre sygehuse. Det betyder, at disse hurtigere opnår viden om nye og effektive interventioner og tager dem i anvendelse. Men det betyder også, at store specialiserede sygehuse hurtigere opnår viden om nye interventioner uden dokumenteret effekt og tager dem i anvendelse.

Forskellen mellem forskningsbaseret viden og klinisk praksis peger sammen med den begrænsede anvendelse af CHBG's systematiske oversigter på, at der er grundlag for en strategisk indsats til implementering af udvalgte interventioner ved lever- og galdevejssygdomme.

Antibiotikaprofylakse til cirrosepatienter med gastrointestinal blødning er et eksempel på en klinisk og økonomisk effektiv intervention, der med fordel kan implementeres.

Antibiotikaprofylakse til cirrosepatienter med gastrointestinal blødning har i henhold til CHBG's systematiske oversigter dokumenteret effekt på dødelighed, og det fremgår af DSI's sundhedsøkonomiske analyser, at der i Danmark potentielt kan spares omkring 10 mio. kr. om året ved generel indførelse af interventionen. Spørgeskemaundersøgelsen viser, at kun 3% af de danske læger med ansvar for behandling af leverpatienter altid anvender interventionen; 57% gør det aldrig. Casestudiet viser, at barrierer er manglende viden om interventionens gunstige effekt på mindre sygehuse, hvilket igen er relateret til langsom og vilkårlig opdatering af viden på de undersøgte sygehuse.

Screening for leverkræft hos asymptomatiske bærere af hepatitis B er eksempel på en intervention uden dokumenteret effekt, hvis anvendelse med fordel kan reduceres.

Screening for leverkræft ved asymptomatiske bærere af hepatitis B virus (alfa-føtoprotein screening, leverultralydsscanning og kombination af alfa-føtoprotein screening og leverultralydsscanning) har i henhold til CHBG's systematiske oversigter ikke signifikant effekt på klinisk meningsfulde effektmål. Spørgeskemaundersøgelsen viser, at 3-15% af de danske læger med ansvar for behandlingen af leverpatienter altid anvender screeningerne, og at mindre end 50% aldrig gør det. Barrierer er manglende viden om interventionernes manglende effekt på mindre sygehuse.

Centralt initierede programmer til implementering af specifikke interventioner løser dog ikke det grundliggende problem, at ansvarshavende danske læger ikke baserer deres kliniske anbefalinger på klinisk evidens. Der er behov for nye rutiner til faglig opdatering. Det kræver en sammenhængende indsats fra den enkelte læge, den enkelte afdeling, det enkelte hospital, regionalt og nationalt.

Indhold

1. Indledning	10
1.1. Sammenfatning	10
1.2. Baggrund	11
1.3. Formål	13
1.4. Aktiviteter	14
1.5. Rapportens opbygning	14
1.6. Projektorganisation	15
2. Systematiske oversigter for 37 interventioner	17
2.1. Resultater fra CHBG's systematiske oversigter	17
2.1.1. Kronisk hepatitis B	17
2.1.2. Forebyggelse af hepatitis B blandt sundheds- professionelle	18
2.1.3. Asymptomatiske bærere af hepatitis B virus	19
2.1.4. Akut hepatitis C	20
2.1.5. Kronisk hepatitis C	21
2.1.6. Paracetamol overdosis	22
2.1.7. Leverfibrose og cirrose	23
2.1.8. Alkoholisk cirrose	24
2.1.9. Primær biliær cirrose	25
2.1.10. Spontan bakteriel peritonitis	25
2.1.11. Akut blødning fra esophagusvaricer	26
2.1.12. Forebyggelse af gentagen blødning fra esophagusvaricer	27
2.1.13. Cirrosepatienter med gastrointestinal blødning	28
2.1.14. Leverinsufficiens	29
2.1.15. Hepatisk encefalopati	30
2.1.16. Leverkræft	31
2.2. Gruppering af interventionerne som effektive interventioner, interventioner uden dokumenteret effekt og gråzoneinterventioner	32
2.3. Diskussion	34
3. Sundhedsøkonomiske analyser af fire interventioner	36
3.1. Hepatitis B vaccine baseret på plasma eller gær til forebyggelse af hepatitis B	36
3.1.1. Omkostningerne ved de to typer vaccine	36
3.1.2. Konklusion	37
3.2. N-acetylcystein til patienter med paracetamol overdosis	37
3.2.1. Væsentlige antagelser i forbindelse med analysen	38
3.2.2. Omkostninger ved forskellige behandlingsformer	38
3.2.3. Konklusion	41

3.3.	Terlipressin, octreotid eller sclerosering til akut blødning fra esophagusvaricer	41
3.3.1.	Væsentlige antagelser i forbindelse med analysen . . .	42
3.3.2.	Omkostninger relativt til effekt	54
3.3.3.	Konklusion	58
3.4.	Antibiotikaproylakse til cirrosepatienter med gastrointestinal blødning	58
3.4.1.	Væsentlige antagelser i forbindelse med analysen . . .	58
3.4.2.	Omkostninger ved indførelse af antibiotikaproylakse .	60
3.4.3.	Konklusion	65
4.	Spørgeskemaundersøgelse om ansvarshavende lægers viden om og anvendelse af 36 interventioner	66
4.1.	Metode	66
4.1.1.	Undersøgelingsdesign	66
4.1.2.	Bearbejdning og analyse	69
4.2.	Resultater	72
4.2.1.	Svarprocent og overvejelser om frafald	72
4.2.2.	Ansvarshavende lægers viden om effekten af 36 interventioner	73
4.2.3.	Ansvarshavende lægers anvendelse af 36 interventioner	76
4.2.4.	Faktorer til forklaring af lægernes anvendelse af effektive interventioner og interventioner uden dokumenteret effekt	79
4.3.	Diskussion	81
5.	Casestudier af klinisk praksis for to interventioner	84
5.1.	Undersøgelingsdesign	84
5.2.	Terlipressin til patienter med akut blødning fra esophagusvaricer	87
5.2.1.	Praksis	88
5.2.2.	Begrundelser for praksis	91
5.2.3.	Kilder med indflydelse på praksis	93
5.2.4.	Begrundelser for anbefalinger fra centrale indflydelseskilder	107
5.2.5.	Kilder med indflydelse på anbefalinger fra centrale indflydelseskilder	109
5.2.6.	Konklusion	112
5.3.	Antibiotikaproylakse til cirrosepatienter med gastrointestinal blødning	114
5.3.1.	Praksis	114
5.3.2.	Begrundelser for praksis	115
5.3.3.	Kilder med indflydelse på praksis	116
5.3.4.	Konklusion	122
5.4.	Diskussion	122

6. Diskussion	125
6.1. Når klinisk praksis ikke altid er forskningsbaseret	125
6.1.1. Effektive interventioner	126
6.1.2. Interventioner uden dokumenteret effekt	127
6.1.3. Gråzoneinterventioner	128
6.2. Mod en mere forskningsbaseret klinisk praksis	129
6.2.1. Skræddersyede implementeringsprogrammer	129
6.2.2. Nye strukturer for opdatering af viden	131
6.3. Konklusion	133
Bilag A. Eksempel på spørgeskemaets design	134
Bilag B. Effektmål i spørgeskemaet	135
Bilag C. Regressionsanalysernes tre modelspecifikationer ...	136
Referencer	139

1. Indledning

1.1. Sammenfatning

Alle ønsker et forskningsbaseret sundhedsvæsen. International forskning har vist, at der findes en række broer og barrierer for, hvilke interventioner der anvendes i sundhedsvæsenet. Vi mangler viden om, hvor brede broerne er, og hvor høje barriererne er for anvendelsen af hensigtsmæssige og uhenigtsmæssige interventioner i det danske sundhedsvæsen.

Med udgangspunkt i systematiske oversigter om 37 interventioner til patienter med leversygdomme, som Cochrane Hepato-Biliær Gruppen (CHBG) havde gennemført i 2002, er der foretaget en vurdering af interventionernes effektivitet. Fire interventioner har signifikant effekt på dødelighed og/eller sygelighed (effektive interventioner), 14 interventioner har ingen signifikant effekt (interventioner uden dokumenteret effekt), og 19 interventioner kunne ikke placeres i disse to grupper (gråzoneinterventioner).

Der er foretaget sundhedsøkonomiske analyser af de fire effektive interventioner. Anvendelse af antibiotikaproylaxse til patienter med gastrointestinal blødning vil årligt kunne spare ca. 10 mio. kr. Anvendelse af terlipressin i stedet for sclerosering til patienter med variceblødning vil årligt føre til ca. 28 mio. kr. i merudgifter. Interventioner til patienter med paracetamol-forgiftning synes ikke at føre til økonomiske overvejelser, når levertransplantation undtages. Plasmabaseret hepatitis B vaccine er udgået af markedet.

Med udgangspunkt i de 36 interventioner, som fandtes på markedet i 2002, blev der foretaget en spørgeskemaundersøgelse blandt et tilfældigt udsnit af hospitalsansatte læger med ansvar for behandling af patienter med leversygdomme. Undersøgelsen viser, at der er forskel mellem forskningsbaseret viden og klinisk praksis i behandlingen af leverpatienter, og at klinisk praksis variation er almindeligt forekommende. Faktorer, der signifikant er relateret til anvendelse af effektive interventioner, er lægernes viden om interventionernes effekt, antal år som cand.med. og ansættelse ved et universitetssygehus. Den eneste faktor, der signifikant er relateret til manglende anvendelse af interventioner uden dokumenteret effekt, er lægernes viden om interventionernes effekt. Ansættelse på et universitetssygehus eller centralsygehus er signifikant relateret til mindre anvendelse af screening for leverkræft blandt asymptomatiske bærere af hepatitis B virus, men ikke til andre interventioner uden dokumenteret effekt. Følgende faktorer influerede ikke signifikant på anvendelsen af interventioner: lægens stilling (overlæge/ikke overlæge), lægens speciale (hepatologi, gastroenterologi, infektionsmedicin, intern medicin, andet) og sygehusets geografiske placering (Jylland, Fyn, Sjælland).

To områder viste stor uoverensstemmelse mellem forskningsbaseret viden og klinisk praksis:

- Antibiotikaproylaxse til cirrosepatienter med gastrointestinal blødning har dokumenteret effekt på dødelighed, men anvendes kun altid af 3% af de ansvarshavende læger. 57% anvender aldrig interventionen.
- Screening for leverkræft blandt asymptomatiske bærere af hepatitis B virus (alfa-føtoprotein screening, leverultralydsscanning eller kombination af alfa-føtoprotein screening og leverultralydsscanning) har ingen dokumenteret effekt, men anvendes af 50% af de ansvarshavende læger. 3-15% anvender altid interventionen.

For to effektive interventioner (terlipressin til patienter med akut blødning fra esophagusvaricer og antibiotikaproylaxse til cirrosepatienter med gastrointestinal blødning) er der foretaget casestudier af klinisk praksis på et universitetssygehus og et centralsygehus, der ofte anvender interventionerne, og et centralsygehus og et større lokalsygehus der sjældent anvender dem. Det fremgår, at lægernes opdatering særligt på de mindre sygehuse er langsom og vilkårlig. Kun få læger anvender CHBG's systematiske oversigter som grundlag for deres viden om kliniske interventioners effekt. I stedet er nationale og/eller internationale meningsdannere inklusive medicinalindustrien den primære kilde til lægernes viden.

Forskellen mellem forskningsbaseret viden og klinisk praksis peger sammen med den begrænsede anvendelse af CHBG's systematiske oversigter på, at der er grundlag for en strategisk indsats til implementering af udvalgte interventioner i Danmark. Centralt initierede programmer til implementering af specifikke interventioner løser dog ikke det grundliggende problem, at ansvarshavende danske læger ikke baserer deres kliniske anbefalinger på klinisk evidens. Der er behov for nye rutiner til faglig opdatering. Det kræver en sammenhængende indsats fra den enkelte læge, den enkelte afdeling, det enkelte hospital, regionalt og nationalt.

1.2. Baggrund

Gennem de sidste 50 år er der investeret stigende ressourcer i kliniske forsøg, som har til formål at styrke forståelsen af, hvordan sygdomme bør forebygges, diagnosticeres og behandles. Der er enighed om, at der er tale om et væsentligt forskningsområde, som kan bidrage til at højne levealder og livskvalitet. Men for at opnå dette er det nødvendigt, at den viden, der genereres, også anvendes i praksis. Om dette sker i det danske sundhedsvæsen er ikke systematisk belyst.

Det fremgår af Sundhedsstyrelsens vejledning om indførelse af nye behandlinger i sundhedsvæsenet, at der er en *forventning* om, at der i det danske

sundhedsvæsen foretages en kvalitetskontrol, hvorved etablerede behandlingsmetoder underkastes en kritisk vurdering og erstattes af andre i de tilfælde, hvor fagligt veldokumenterede og bedre behandlinger findes (1). Det hedder således, at behandlinger, der indføres i klinisk praksis, skal bygge på et velbegrunderet fagligt skøn, der tilsiger, at en ny behandling er dokumenteret bedre end det eksisterende alternativ (1). Og endvidere at en god kvalitetskontrol er nødvendig, fordi behandlingsvalg - også selv om den faglige begrundelse er i orden - i nogle tilfælde efterfølgende kan vise sig uensigtsmæssigt, fx på grund af mange komplikationer eller en mindre succesrate end oprindeligt forventet (1).

Foretages denne kvalitetskontrol løbende, vil det principielt set sikre, at behandlingen lever op til den til enhver tid gældende bedste praksis. Umiddelbart synes der imidlertid at være tale om store forventninger til de danske læger, da mængden af kliniske forsøg og mangfoldigheden af tidsskrifter de publiceres i, gør det til et fuldtidsjob alene at holde sig blot nogenlunde orienteret. Cochrane Hepato-Biliær Gruppen (CHBG) har i 2004 identificeret ca. 8.000 randomiserede kliniske forsøg, der omhandler interventioner til behandling af patienter med lever- og galdevejssygdomme, og hvert år publiceres yderligere ca. 600 nye randomiserede kliniske forsøg, som indrager denne patientgruppe. Skal lægen også løse andre opgaver, er han afhængig af let tilgængelige oversigtsværker, som sammenfatter den kliniske evidens. Men lærebøger og opslagsværker forældes hurtigt. Og selv om der i de fleste lægefaglige tidsskrifter løbende publiceres oversigter, der gør status over god behandlingspraksis på specifikke kliniske områder, har internationale undersøgelser vist, at kvaliteten af disse oversigter ofte er mangelfuld (2;3).

Cochrane Samarbejdet er en international organisation, der udvikler systematiske oversigter om de gavnlige og skadelige effekter af sundhedsvæsenets interventioner. Cochrane Samarbejdets bedømmergrupper forsøger at basere disse oversigter på den mest troværdige del af den kliniske forskning - de randomiserede kliniske forsøg. De systematiske oversigter gennemføres om muligt som meta-analyser, hvor resultaterne fra randomiserede kliniske forsøg sammenfattes for herved at øge præcisionen af konklusionerne. Oversigterne underkastes internationalt peer review og publiceres i Cochrane-biblioteket - en database med kliniske forsøg og systematiske oversigter, hvor alle læsere har mulighed for at kommentere oversigterne og foreslå evt. fejl rettet.

Danske læger har haft gratis adgang til Cochrane-biblioteket siden 1999. Adgangen har i perioden fra 1999 til foråret 2003 været tilgængelig via Den Almindelige Danske Lægeforening og fra november 2003 via den offentlige sundhedsportal sundhed.dk (www.sundhed.dk) og Det Nordiske Cochrane Centers hjemmeside (www.cochrane.dk). I det omfang der udarbejdes

systematiske oversigter om den kliniske evidens i Cochrane-regi, vil disse altså være let tilgængelige for danske læger og give dem et fornødent grundlag for at sikre den forventede løbende kvalitetskontrol og -udvikling af klinisk praksis.

I et offentligt sundhedsvæsen med begrænsede ressourcer kan der stilles spørgsmål ved, om faglige hensyn bør være det eneste kriterium for indførelse af nye behandlinger og afskaffelse af gamle. Hvis en ny behandling kun er marginalt bedre end det eksisterende alternativ, men samtidig forbundet med væsentlige omkostninger, vil spørgsmålet være, om pengene kan bruges bedre andre steder.

I det danske sundhedsvæsen er det ikke entydigt klarlagt, hvilken rolle økonomiske hensyn tænkes at spille. I Sundhedsstyrelsens vejledning om indførelse af nye behandlinger henvises der udelukkende til klinisk effektivitet (1). Men samtidig har danske sygehusafdelinger faste budgetter, der ikke uden politisk/administrativ beslutning lader sig ændre, og Sundhedsstyrelsens Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering understøtter medicinske teknologivurderinger, der søger at syntetisere kliniske, økonomiske, organisatoriske og patientrelaterede hensyn. At supplere systematiske oversigter, der sammenfatter og vurderer den kliniske evidens med sundhedsøkonomiske analyser, forekommer således relevant.

Spørgsmålet er imidlertid, om et let tilgængeligt og kvalificeret beslutningsgrundlag er tilstrækkeligt til at sikre, at danske læger baserer indførelse af nye behandlinger på faglige begrundelser og løbende underkaster eksisterende behandlinger kritisk revision. Der er ikke gennemført systematiske undersøgelser til at belyse denne problemstilling. Internationale studier peger på, at læger ofte undlader at følge kliniske retningslinier (4), og at barrierer både kan relatere sig til den individuelle læge (viden, færdigheder, holdning, vaner og rutiner, personlighed), den sociale kontekst for den behandlingsmæssige indsats (reaktioner eller forventninger fra patienter, kolleger, nøglepersoner i det sociale netværk samt myndigheder) og/eller den organisatoriske kontekst (tilgængelige ressourcer, organisatorisk klima, strukturer samt tilrettelæggelse af behandlingsprocessen) (5). Om samme eller tilsvarende barrierer vil gøre sig gældende for danske lægers anvendelse af systematiske oversigter, vides ikke.

1.3. Formål

Det projekt, der afrapporteres i denne rapport, har navnet GRIP: "Getting research into practice" – eller på dansk: Fra forskning til praksis.

GRIP projektet har som sit overordnede formål at bidrage til at skabe en forskningsbaseret klinisk praksis gennem evaluering af centrale forebyggende, diagnostiske og behandlingsmæssige procedurer, sundhedsøkonomi-

ske analyser af interventioner med gavnlige kliniske effekter og analyse af baggrunden for en evt. manglende overensstemmelse mellem forskning og klinisk praksis.

Projektet fokuserer på leversygdomme, som udgør en væsentlig belastning for patienter og samfund og har medvirket til danskernes overdødelighed (6).

1.4. Aktiviteter

GRIP projektets overordnede formål er søgt indfriet gennem følgende fire delaktiviteter:

1. Udarbejdelse af systematiske Cochrane-oversigter, inklusive meta-analyser, af væsentlige forebyggende, diagnostiske og behandlingsmæssige procedurer rettet mod især cirrose og dens komplikationer.
2. Sundhedsøkonomiske analyser af de forebyggende, diagnostiske og behandlingsmæssige procedurer, der i henhold til de systematiske oversigter har gavnlige kliniske effekter.
3. Spørgeskemaundersøgelse af danske lægers viden om og anvendelse af de forebyggende, diagnostiske og behandlingsmæssige procedurer, der er vurderet i systematiske Cochrane-oversigter, blandt læger med ansvar for behandlingen af leverpatienter i Danmark.
4. Casestudier af klinisk praksis for de forebyggende, diagnostiske eller behandlingsmæssige procedurer, der i henhold til systematiske Cochrane-oversigter har positiv klinisk effekt, men som i henhold til spørgeskemaundersøgelsen kun sjældent anvendes i klinisk praksis.

1.5. Rapportens opbygning

Rapporten er struktureret efter projektets fire delaktiviteter og indeholder følgende kapitler:

Kapitel 1 redegør for projektets formål og metode samt rapportens opbygning og bidragsydere.

Kapitel 2 rapporterer de væsentligste resultater fra CHBG's systematiske oversigter og grupperer interventionerne som effektive interventioner, interventioner uden dokumenteret effekt og gråzoneinterventioner (aktivitet 1).

Kapitel 3 rapporterer de sundhedsøkonomiske analyser af de interventioner, der på baggrund af CHBG's systematiske oversigter er grupperet som effektive (aktivitet 2).

Kapitel 4 rapporterer spørgeskemaundersøgelsen af ansvarshavende lægers viden om og anvendelse af de interventioner, der er vurderet af CHBG (aktivitet 3).

Kapitel 5 rapporterer casestudierne af klinisk praksis for de interventioner, der på baggrund af CHBG's systematiske oversigter er grupperet som effektive, og som i henhold til spørgeskemaundersøgelsen kun sjældent anvendes af læger med ansvar for behandlingen af leverpatienter i Danmark (aktivitet 4).

Kapitel 6 sammenfatter projektets konklusioner og diskuterer, hvordan der kan skabes en mere forskningsbaseret klinisk praksis i Danmark.

1.6. Projektorganisation

GRIP projektet er gennemført i samarbejde mellem DSI Institut for Sundhedsvæsen (DSI) og Cochrane Hepato-Biliær Gruppen (CHBG), Copenhagen Trial Unit, Center for Klinisk Interventionsforskning, H:S Rigshospitalet, Hovedstadens Sygehusfællesskab.

Bevillinger til GRIP projektet er givet af Statens Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd, Apotekerfonden af 1991, DSI Institut for Sundhedsvæsen og Copenhagen Trial Unit, Center for Klinisk Interventionsforskning, H:S Rigshospitalet, Hovedstadens Sygehusfællesskab.

Den overordnede ledelse af projektet er foregået i en styregruppe bestående af:

- Koordinerende redaktør, overlæge, dr.med. Christian Gluud, CHBG
- Direktør, professor Jes Søgaard, DSI
- Projektleder, cand.scient.adm. Pia Kürstein, DSI
- Senior projektleder, cand.scient., MSc Health Econ Jakob Kjellberg, DSI.

Projektets design er udarbejdet af overlæge, dr.med. Christian Gluud (CHBG) i samarbejde med direktør, professor Jes Søgaard (DSI) og kultursociolog, fil.dr. Thorkil Thorsen (tidligere DSI).

De systematiske oversigter (aktivitet 1) er udarbejdet af CHBG med overlæge, dr.med. Christian Gluud som koordinerende redaktør og Dimitrinka Nikolova som administrativ koordinator. En række nationale og/eller internationale forfattere har i større eller mindre grupper forestået gennemførelsen af de enkelte oversigter. CHBG's danske og internationale redaktion har – bistået af peer reviewere – haft ansvaret for kvalitetssikring af oversigterne (7).

De sundhedsøkonomiske analyser (aktivitet 2) er gennemført i DSI af stud.scient.pub.san. Louise Herbild under vejledning af cand.scient., MSc Health Econ Jakob Kjellberg. Stud.scient.pub.san. Kåre Hansen, stud.scient.pub.san. Signe Smith Nielsen og stud.scient.pub.san. Sarah Fred-

sted Willadsen har bidraget med dataindsamling og omkostningsanalyse ved terlipressin versus octreotid eller sclerosering. Cand.scient.adm. Pia Kürstein har bidraget med omkostningseffektivitetsanalyse af terlipressin versus octreotid eller sclerosering.

Spørgeskemaundersøgelsen (aktivitet 3) er gennemført af cand.scient.adm. Pia Kürstein (DSI), cand.polit. Kim Rose Olsen (DSI), cand.scient.soc. Marlene Willemann (DSI), overlæge, dr.med. Christian Gluud (CHBG) og direktør, professor Jes Søgaard (DSI). Marlene Willemann har udviklet spørgeskemaet i samarbejde med Christian Gluud og Pia Kürstein og forestået udsendelse og administration af skemaer. Pia Kürstein og Kim Rose Olsen har forestået analysen af de indkomne data. Christian Gluud, Jes Søgaard og læge Lise Lotte Gluud har læst og kommenteret analysen.

Casestudiet (aktivitet 4) er gennemført i DSI af cand.scient.adm. Pia Kürstein. Stud.scient.pol. Morten Bue Rath har bidraget med indsamling og journalisering af skriftligt materiale.

Rapporten er skrevet af Pia Kürstein, Jakob Kjellberg, Louise Herbild, Kim Rose Olsen, Marlene Willemann, Jes Søgaard og Christian Gluud. Pia Kürstein har skrevet udkast til kapitel 1-2 og 4-6 og læst og kommenteret kapitel 3. Jakob Kjellberg og Louise Herbild har skrevet udkast til kapitel 3. Kim Rose Olsen og Marlene Willemann har læst og kommenteret kapitel 4. Jes Søgaard og Christian Gluud har læst og kommenteret hele rapporten.

2. Systematiske oversigter for 37 interventioner

Cochrane Hepato-Biliær Gruppen (CHBG) blev etableret i 1996 (7). CHBG's formål er at udarbejde og vedligeholde systematiske oversigter over den kliniske evidens for behandlinger, diagnostiske metoder og forebyggende tiltag til patienter med lever- og galdevejssygdomme. Formålet er for hver intervention at afklare gavnlige og/eller skadelige kliniske effekter. Samtidig bliver behovet for yderligere klinisk forskning vurderet.

CHBG har i 2004 registreret ca. 200 titler til systematiske Cochrane-oversigter. Af disse er ca. 100 publiceret som protokoller til systematiske oversigter og 35 som systematiske oversigter i Cochrane-biblioteket (www.cochrane.dk).

I dette kapitel gengives de væsentligste resultater fra de systematiske oversigter, som CHBG havde færdiggjort eller under færdiggørelse i sommeren 2002 (8-36). Herefter grupperes interventionerne som effektive interventioner, interventioner uden dokumenteret effekt og gråzoneinterventioner.

2.1. Resultater fra CHBG's systematiske oversigter

Fremstillingen er struktureret efter de seksten diagnoser, som de 37 interventioner er rettet imod. For hver diagnose redegøres for: 1) diagnosens kendetegn, 2) etableret praksis, 3) nye og/eller alternative interventioner og 4) resultater af CHBG's systematiske oversigter.

I gennemgangen af resultater skelnes der mellem effekter, der er signifikante i adækvat gennemførte randomiserede kliniske forsøg; effekter der ikke er signifikante i adækvat gennemførte randomiserede kliniske forsøg; og effekter for hvilke der ikke kan foretages endelige konklusioner på baggrund af de foreliggende kliniske forsøg (37).

2.1.1. Kronisk hepatitis B

Kronisk hepatitis B er en infektionssygdom i leveren, som er forårsaget af hepatitis B virus. Sygdommen er forbundet med forhøjet sygelighed og dødelighed, idet en række af patienterne udvikler levercirrose, ligesom der er forhøjet risiko for at udvikle og dø af leverkræft (38). Det anslås, at 350 millioner mennesker på verdensplan er kronisk inficeret med hepatitis B virus (39). I Danmark anslås lidt under 0,1% af befolkningen at være kronisk inficeret (40).

Kronisk hepatitis B behandles i den vestlige verden med interferon eller lamivudin, mens lægeurter er udbredte i østen. Interferon og lamivudin har doku-

menteret effekt på forekomsten af virusstoffer i blodet hos omkring 20% af patienterne, men er også forbundet med væsentlige bivirkninger (39). Effekten af lægeurter er omdiskuteret (24). Der har været interesse for at forbedre behandlingsmulighederne, enten ved udvikling af alternative behandlinger (fx ursodeoxycholsyre), forbedring af det nuværende behandlingstilbud (fx glukokortikosteroid før alfa-interferon) eller kombinationsbehandling med alfa-interferon og lamivudin (13;26;39).

CHBG har vurderet tre behandlinger til kronisk hepatitis B: Glukokortikosteroid før alfa-interferon (26), ursodeoxycholsyre (13) og lægeurter (24). Glukokortikosteroid før alfa-interferon er vurderet i forhold til alfa-interferon alene, mens ursodeoxycholsyre og lægeurter er vurderet i forhold til placebo/ingen intervention.

Det fremgår af CHBG's systematiske oversigter, at det hverken kan be- eller afkræftes, om ursodeoxycholsyre og lægeurter har effekt på svind af virus og biokemi sammenlignet med placebo/ingen behandling. Det kan heller ikke be- eller afkræftes, om glukokortikosteroid før alfa-interferon sammenlignet med alfa-interferon alene har effekt på svind af virus. Der fremgår, at ingen af behandlingerne har signifikant effekt på klinisk betydende effektmål som dødelighed og sygelighed sammenlignet med placebo/ingen intervention/gængs behandlingspraksis.

Tabel 2-1 sammenfatter CHBG's resultater.

Tabel 2-1. CHBG's resultater om effekter af tre interventioner til patienter med kronisk hepatitis B

Ref.	Eksperimentel intervention	Kontrol intervention	Signifikant gavnlig effekt på...			
			Dødelighed	Sygelighed	Svind af virus	Bio-kemi
(26)	Glukokortikosteroid før alfa-interferon	Alfa-interferon	÷	÷	?	÷
(13)	Ursodeoxycholsyre	Placebo/ingen intervention	÷	÷	?	?
(24)	Lægeurter	Placebo/ingen intervention	÷	÷	?	?

+ betyder, at effekten er signifikant i adækvat gennemførte randomiserede kliniske forsøg.

÷ betyder, at effekten ikke er signifikant i adækvat gennemførte randomiserede kliniske forsøg.

? betyder, at der ikke kan foretages endelige konklusioner på baggrund af den foreliggende kliniske forskning.

2.1.2. Forebyggelse af hepatitis B blandt sundhedsprofessionelle

I Danmark registreres der årligt cirka 100 nye tilfælde af akut hepatitis B, og cirka 5% af disse patienter udvikler kronisk hepatitis B (40). Det sundheds- og laboratoriepersonale, der er i direkte kontakt med blodprodukter, har særlig risiko for at blive smittet med hepatitis B virus og tilbydes derfor gratis vaccination.

Der findes to vacciner til forebyggelse af hepatitis B: Én baseret på menneskeligt plasma og én baseret på gær. Den plasmabaserede vaccine var den først udviklede. Som følge af vanskeligheder ved at indhente plasma fra personer med hepatitis B antistoffer og frygt for overførelse af HIV og andre infektioner via plasma opstod der imidlertid interesse for alternative vacciner. Dette førte til udvikling af den gærbaserede vaccine.

CHBG har vurderet de to hepatitis B vacciner i forbindelse med forebyggelse af hepatitis B blandt sundhedsprofessionelle (12;19). Hepatitis B vaccine baseret på plasma er vurderet i forhold til placebo/ingen intervention, mens hepatitis B vaccine baseret på gær er vurderet i forhold til hepatitis B vaccine baseret på plasma.

Det fremgår af CHBG's systematiske oversigter, at hepatitis B vaccine baseret på plasma har signifikant effekt på forekomsten af hepatitis B blandt sundhedsprofessionelle. Hepatitis B vaccine baseret på gær adskiller sig ikke signifikant fra hepatitis B vaccine baseret på plasma hvad angår hepatitis B antistoffer i blodet. Der findes ingen randomiserede kliniske forsøg, der har vurderet effekten af hepatitis B vaccine baseret på gær på forekomsten af hepatitis B blandt sundhedsprofessionelle.

Tabel 2-2 sammenfatter CHBG's resultater.

Tabel 2-2. CHBG's resultater om effekter af to interventioner til forebyggelse af hepatitis B blandt sundhedsprofessionelle

Ref.	Eksperimentel intervention	Kontrol intervention	Signifikant gavnlig effekt på...		
			Dødelighed	Sygelighed*	Hepatitis B antistoffer
(12;19)	Hepatitis B vaccine baseret på plasma	Placebo/ingen intervention	÷	+	+
(12;19)	Hepatitis B vaccine baseret på gær	Hepatitis B vaccine baseret på plasma	÷	?	?

+ betyder, at effekten er signifikant i adækvat gennemførte randomiserede kliniske forsøg.

÷ betyder, at effekten ikke er signifikant i adækvat gennemførte randomiserede kliniske forsøg.

? betyder, at der ikke kan foretages endelige konklusioner på baggrund af den foreliggende kliniske forskning.

* Sygelighed refererer i dette tilfælde til forekomsten af hepatitis B blandt sundhedsprofessionelle.

2.1.3. Asymptomatiske bærere af hepatitis B virus

Da mennesker med kronisk hepatitis B har forhøjet risiko for at udvikle og dø af leverkræft, har der været interesse for at finde en metode til tidlig identifikation af canceren. Nogle leverspecialister har anbefalet screening med ultralyd, alfa-føtoprotein eller en kombination af de to, mens andre hævder, at screening er nytteløs (36).

CHBG har vurderet tre metoder til screening for leverkræft: Alfa-føtoprotein screening, leverultralydsscanning og en kombination af alfa-føtoprotein scree-

ning og leverultralydsscanning (36). Der er ikke fundet forsøg, der vurderer alfa-føtoprotein screening i forhold til ingen screening, og der er heller ikke fundet forsøg, der vurderer leverultralydsscanning i forhold til ingen scanning. For kombination af alfa-føtoprotein screening og leverultralydsscanning er der imidlertid både fundet forsøg, der sammenligner med ingen screening, og forsøg der sammenligner med alfa-føtoprotein screening alene.

Det fremgår af CHBG's systematiske oversigter, at kombination af alfa-føtoprotein screening og leverultralydsscanning ikke har signifikant effekt på dødelighed. Der blev erkendt flere tilfælde af leverkræft i screeningsgruppen end i kontrolgruppen, og overlevelsen blandt patienter med leverkræft var bedre i screeningsgruppen end i kontrolgruppen. Men den totale dødelighed i screeningsgruppen var ikke signifikant lavere end i kontrolgruppen.

Tabel 2-3 sammenfatter CHBG's resultater.

Tabel 2-3. CHBG's resultater om effekter af tre interventioner ved asymptomatiske bærere af hepatitis B

Ref.	Eksperimentel intervention	Kontrol intervention	Signifikant gavnlig effekt på...	
			Dødelighed	Sygelighed
(36)	Kombination af alfa-føtoprotein screening og leverultralydsscanning	Intet	÷	÷
(36)	Kombination af alfa-føtoprotein screening og leverultralydsscanning	Alfa-føtoprotein screening	÷	÷

+ betyder, at effekten er signifikant i adækvat gennemførte randomiserede kliniske forsøg.

÷ betyder, at effekten ikke er signifikant i adækvat gennemførte randomiserede kliniske forsøg.

? betyder, at der ikke kan foretages endelige konklusioner på baggrund af den foreliggende kliniske forskning.

2.1.4. Akut hepatitis C

Akut hepatitis C er en akut betændelsestilstand i leveren, som følger af smitte med hepatitis C virus. Sygdommen er forbundet med forhøjet sygelighed og dødelighed, idet 80% af alle smittede udvikler kronisk hepatitis C (40), som igen er forbundet med cirrose og leverkræft (se nedenfor). På verdensplan er omkring 170 mio. mennesker kronisk inficeret med hepatitis C virus (25). I Danmark er omkring 0,04% af alle raske bloddonorer inficeret (40).

Akut hepatitis C behandles i den vestlige verden med alfa-interferon, evt. kombineret med ribavirin, mens sygdommen mange steder i østen behandles med lægeurter. Behandlingen med alfa-interferon antages at mindske antallet af patienter, der udvikler kronisk hepatitis, men behandlingen er langvarig og forbundet med væsentlige bivirkninger. Der er generel uenighed om effekten af lægeurter. Der har derfor været interesse for alternative behandlinger (fx ursodeoxycholsyre) samt for forbedringer af det eksisterende behandlingstilbud (fx pegyleret interferon) (13;27).

CHBG har vurderet to interventioner til akut hepatitis C: Alfa-interferon (27) og lægeurter (25). Begge er vurderet i forhold til placebo/ingen intervention.

Det fremgår af CHBG's systematiske oversigter, at alfa-interferon har signifikant gavnlig effekt på svind af virus og leverbiokemi, mens der ikke er dokumentation for effekt på dødelighed eller sygelighed. Lægeurter har ikke signifikant effekt på nogen af effektmålene.

Tabel 2-4 sammenfatter CHBG's resultater.

Tabel 2-4. CHBG's resultater om effekter af to interventioner til patienter med akut hepatitis C

Ref.	Eksperimentel intervention	Kontrol intervention	Signifikant gavnlig effekt på...			
			Dødelighed	Sygelighed	Svind af virus	Bio-kemi
(27)	Alfa-interferon	Placebo/ingen intervention	÷	÷	+	+
(25)	Lægeurter	Placebo/ingen intervention	÷	÷	÷	÷

+ betyder, at effekten er signifikant i adækvat gennemførte randomiserede kliniske forsøg.

÷ betyder, at effekten ikke er signifikant i adækvat gennemførte randomiserede kliniske forsøg.

? betyder, at der ikke kan foretages endelige konklusioner på baggrund af den foreliggende kliniske forskning.

2.1.5. Kronisk hepatitis C

Kronisk hepatitis C er en kronisk betændelsestilstand i leveren, der skyldes smitte med hepatitis C virus. Sygdommen er forbundet med forhøjet sygelighed og dødelighed, idet op mod 20-30% kan udvikle cirrose over en 20 års periode (40), og der er øget risiko for at udvikle og dø af leverkræft (38).

I vesten behandles kronisk hepatitis C med alfa-interferon kombineret med ribavirin. I østen er lægeurter udbredt som behandlingsmetode. Problemerne med de nuværende behandlingstilbud består i, at der er usikkerhed om effekten af lægeurter, mens behandling med alfa-interferon og ribavirin er langvarig, forbundet med væsentlige bivirkninger og kun har vedvarende effekt hos omkring 50% (27). Der har derfor været interesse for alternative behandlinger (fx ursodeoxycholsyre) og forbedring af det eksisterende behandlingstilbud (fx pegyleret interferon og kombinationsbehandling med pegyleret interferon og ribavirin) (21;27).

CHBG har vurderet alfa-interferon (28;29), kombination af alfa-interferon og ribavirin (21), ursodeoxycholsyre (27) og lægeurter (25) til patienter med kronisk hepatitis C. Alfa-interferon, lægeurter og ursodeoxycholsyre er vurderet i forhold til placebo/ingen behandling, mens kombination af ribavirin og alfa-interferon er vurderet i forhold til alfa-interferon alene.

Det fremgår af CHBG's systematiske oversigter, at ingen af de fire behandlinger har signifikant effekt på dødelighed og sygelighed. Alfa-interferon har signifikant effekt på svind af virus og biokemi sammenlignet med placebo/ingen behandling, mens ursodeoxycholsyre har signifikant effekt på biokemi, men ikke på svind af virus. Lægeurter har ikke signifikant effekt på nogen af effektmålene. Kombination med alfa-interferon og ribavirin har signifikant effekt på svind af virus og biokemi sammenlignet med alfa-interferon alene, men er også forbundet med flere bivirkninger.

Tabel 2-5 sammenfatter CHBG's resultater.

Tabel 2-5. CHBG's resultater om effekter af fire interventioner til patienter med kronisk hepatitis C

Ref.	Eksperimentel intervention	Kontrol intervention	Signifikant gavnlig effekt på...			
			Dødelighed	Sygelighed	Svind af virus	Bio-kemi
(27)	Ursodeoxycholsyre	Placebo/ingen intervention	÷	÷	÷	+
(28;29)	Alfa-interferon	Placebo/ingen intervention	÷	÷	+	+
(21)	Kombination af alfa-interferon og ribavirin	Alfa-interferon	÷	÷	+	+
(25)	Lægeurter	Placebo/ingen intervention	÷	÷	÷	÷

+ betyder, at effekten er signifikant i adækvat gennemførte randomiserede kliniske forsøg.

÷ betyder, at effekten ikke er signifikant i adækvat gennemførte randomiserede kliniske forsøg.

? betyder, at der ikke kan foretages endelige konklusioner på baggrund af den foreliggende kliniske forskning.

2.1.6. Paracetamol overdosis

Paracetamol er et effektivt mildt smertedæmpende lægemiddel med meget få bivirkninger i terapeutisk dosis. Overdosis kan imidlertid resultere i leversvigt, som kan have døden til følge. Behandlinger omfatter forsøg på at forhindre absorption af stoffet i mave-tarm-kanalen (ventrikelskylning, aktivt kul og ipecacuanha), fjernelse af paracetamol fra blodbanen (hæmoperfusion), behandling rettet mod skader af paracetamol (L-methionin, cystein, cysteamin, dimercaprol og N-acetylcystein) samt – som sidste udvej – levertransplantation (10).

CHBG har vurderet fem interventioner ved paracetamol overdosis: Ventrikelskylning, aktivt kul, ipecacuanha, hæmoperfusion og N-acetylcystein (10). Ventrikelskylning, aktivt kul, ipecacuanha og hæmoperfusion er vurderet i forhold til placebo/ingen intervention. N-acetylcystein er vurderet i forhold til placebo/ingen behandling samt i forhold til L-methionin, cysteamin og dimercaprol.

Det fremgår af CHBG's systematiske oversigter, at aktivt kul, ventrikelskylning og ipecacuanha alle er i stand til at hindre absorption af paracetamol, hvis det gives 2-4 timer efter indtagelsen. Aktivt kul er mere effektiv end de øvrige interventioner og har som den eneste intervention signifikant effekt på paracetamol-niveaue i blodet. N-acetylcystein har som den eneste intervention dokumenteret effekt på sygelighed og dødelighed relativt til placebo/ingen intervention. N-acetylcystein er samtidig mere effektiv end dimercaprol og cysteamin. Men det kan hverken be- eller afkræftes, om N-acetylcystein er mere effektiv end L-methionin.

Tablet 2-6 sammenfatter CHBG's resultater.

Tablet 2-6. CHBG's resultater om effekter af fem interventioner til patienter med forgiftning med paracetamol

Ref.	Eksperimentel intervention	Kontrol intervention	Signifikant gavnlig effekt på...		
			Dødelighed	Sygelighed	Bio-kemi
(10)	Hæmoperfusion	Placebo/ingen intervention	÷	÷	÷
(10)	Ipecacuanha	Ingen intervention	÷	÷	?
(10)	Ventrikelskylning	Ingen intervention	÷	÷	?
(10)	Aktivt kul	Ingen intervention	÷	÷	+
(10)	N-acetylcystein	Placebo/ingen intervention	+	+	+
(10)	N-acetylcystein	Dimercaprol og cysteamin	+	+	+
(10)	N-acetylcystein	L-methionin	?	?	?

+ betyder, at effekten er signifikant i adækvat gennemførte randomiserede kliniske forsøg.

÷ betyder, at effekten ikke er signifikant i adækvat gennemførte randomiserede kliniske forsøg.

? betyder, at der ikke kan foretages endelige konklusioner på baggrund af den foreliggende kliniske forskning.

2.1.7. Leverfibrose og cirrose

Levercirrose (skrumpelever) er en kronisk tilstand, hvor levervævet i udstrakt grad går til grunde og erstattes af bindevæv, således at der opstår svigt i levercellernes funktion. Sygdommen er forbundet med overdødelighed som følge af komplikationer i form af portal hypertension, ascites, esophagusvaricer, leverinsufficiens, hepatisk encefalopati og leverkræft (se nedenfor). Fibrose er forstadiet til cirrose (38).

Levercirrose opstår som følge af en række forskelligartede leversygdomme og er relativ almindelig i Danmark med ca. 1.500 registrerede nye tilfælde årligt (40).

Der findes ingen effektive behandlingstilbud til cirrose, men flere har været foreslået – herunder colchicin, som er en anti-inflammatorisk og antifibrotisk medicin, der antages at medvirke til at forsinke og/eller forhindre den proces, hvor levervævet går til grunde og erstattes af skrumpende bindevæv (31).

CHBG har vurderet effekten af colchicin i forhold til placebo/ingen intervention (31). Der er imidlertid hverken fundet signifikant effekt på dødelighed, sygelighed eller leverbiokemi.

Tabel 2-7 sammenfatter CHBG's resultater.

Tabel 2-7. CHBG's resultater om effekter af en intervention til patienter med fibrose og cirrose

Ref.	Eksperimentel intervention	Kontrol intervention	Signifikant gavnlig effekt på...		
			Dødelighed	Sygelighed	Bio-kemi
(31)	Colchicin	Placebo/ingen intervention	÷	÷	÷

+ betyder, at effekten er signifikant i adækvat gennemførte randomiserede kliniske forsøg.

÷ betyder, at effekten ikke er signifikant i adækvat gennemførte randomiserede kliniske forsøg.

? betyder, at der ikke kan foretages endelige konklusioner på baggrund af den foreliggende kliniske forskning.

2.1.8. Alkoholisk cirrose

Alkohol er den hyppigste årsag til cirrose i Danmark, idet cirka halvdelen af alle 1.500 cirrosetilfælde i Danmark er alkoholbetingede (40). Alkoholrelateret cirrose er forbundet med en særlig høj dødelighed. Overlevelseshraten blandt cirrosepatienter, der holder op med at drikke, er 50-75% inden for fem år, mens den blandt de cirrosepatienter, der fortsætter med at drikke, inden for samme periode sjældent overstiger 40% (30).

Der findes ingen etablerede behandlinger ved alkoholisk cirrose, men en række interventioner har været foreslået, fx anabole-androgene steroider, propylthiouracil og S-adenosyl-L-methionin.

CHBG har vurderet effekten af anabole-androgene steroider (33), propylthiouracil (32) og S-adenosyl-L-methionin (30) til patienter med alkoholisk cirrose. Det har imidlertid ikke været muligt at finde evidens for gavnlig effekt på nogen klinisk meningsfulde effektmål i forhold til placebo/ingen intervention.

Tabel 2-8 sammenfatter CHBG's resultater.

Tabel 2-8. CHBG's resultater om effekter af tre interventioner til patienter med alkoholisk cirrose

Ref.	Eksperimentel intervention	Kontrol intervention	Signifikant gavnlig effekt på...		
			Dødelighed	Sygelighed	Bio-kemi
(33)	Anabole-androgene steroider	Placebo/ingen intervention	÷	÷	÷
(32)	Propylthiouracil	Placebo/ingen intervention	÷	÷	÷
(30)	S-adenosyl-L-methionin	Placebo/ingen intervention	÷	÷	÷

+ betyder, at effekten er signifikant i adækvat gennemførte randomiserede kliniske forsøg.

÷ betyder, at effekten ikke er signifikant i adækvat gennemførte randomiserede kliniske forsøg.

? betyder, at der ikke kan foretages endelige konklusioner på baggrund af den foreliggende kliniske forskning.

2.1.9. Primær biliær cirrose

Primær biliær cirrose er en sjælden cholestatisk leversygdom, som primært forekommer hos midaldrende kvinder (16). Det anslås med udgangspunkt i engelske studier, at der vil være omkring 2.000 tilfælde af sygdommen i den voksne danske befolkning, og at der hvert år identificeres omkring 175 nye tilfælde (41).

Det har været vanskeligt at finde effektive behandlinger til patienter med primær biliær cirrose (16). Forskellige behandlinger har været forsøgt, herunder ursodeoxycholsyre, glukokortikosteroid og kombinationsbehandling med ursodeoxycholsyre og glukokortikosteroid (16;42).

CHBG har vurderet effekten af ursodeoxycholsyre ved primær biliær cirrose (16). Interventionen er vurderet i forhold til placebo/ingen intervention. Konklusionen er, at ursodeoxycholsyre har signifikant effekt på biokemi, men ikke på sygelighed og dødelighed.

Tabel 2-9 sammenfatter CHBG's resultater.

Tabel 2-9. CHBG's resultater om effekter af en intervention til patienter med primær biliær cirrose

Ref.	Eksperimentel intervention	Kontrol intervention	Signifikant gavnlig effekt på...		
			Dødelighed	Sygelighed	Bio-kemi
(16)	Ursodeoxycholsyre	Placebo/ingen intervention	÷	÷	+

+ betyder, at effekten er signifikant i adækvat gennemførte randomiserede kliniske forsøg.

÷ betyder, at effekten ikke er signifikant i adækvat gennemførte randomiserede kliniske forsøg.

? betyder, at der ikke kan foretages endelige konklusioner på baggrund af den foreliggende kliniske forskning.

2.1.10. Spontan bakteriel peritonitis

Ascites (bugvattersot) udvikles hos 35-50% af alle cirrosepatienter i løbet af de første fem år, og 7-27% procent af alle patienter med ascites oplever at få infektion i ascitesvæsken i form af spontan bakteriel peritonitis (bughulebetændelse). Dødeligheden ved spontan bakteriel peritonitis er 20-40% (34).

Som følge af den høje dødelighed ved spontan bakteriel peritonitis har antibiotika været foreslået som behandling. Der findes en række forskellige antibiotika, og CHBG har søgt at vurdere de forskellige former for antibiotika indbyrdes og i forhold til placebo/ingen intervention (34).

Det har ikke været muligt for CHBG at identificere randomiserede kliniske forsøg, som vurderer de enkelte former for antibiotika i forhold til placebo/ingen intervention. Da antibiotika til spontan bakteriel peritonitis anses for at være et etableret behandlingstilbud, er det imidlertid også tvivlsomt, om sådanne forsøg nogensinde vil blive gennemført.

Angående sammenligning af forskellige typer af antibiotika er der fundet en række meget forskelligartede forsøg. Som følge af forsøgenes forskellighed har det ikke været muligt at afgøre, om det ene antibiotikum er mere effektivt end det andet.

Tabel 2-10 sammenfatter CHBG's resultater.

Tabel 2-10. CHBG's resultater om effekter af en intervention til patienter med spontan bakteriel peritonitis

Ref.	Eksperimentel intervention	Kontrol intervention	Signifikant gavnlig effekt på...		
			Dødelighed	Sygelighed	Svind af bakteriel infektion
(34)	Antibiotika	Placebo/ingen intervention	?	?	?
(34)	Antibiotika	Antibiotika	?	?	?

+ betyder, at effekten er signifikant i adækvat gennemførte randomiserede kliniske forsøg.

÷ betyder, at effekten ikke er signifikant i adækvat gennemførte randomiserede kliniske forsøg.

? betyder, at der ikke kan foretages endelige konklusioner på baggrund af den foreliggende kliniske forskning.

2.1.11. Akut blødning fra esophagusvaricer

Åreknuder i nederste del af spiserøret (esophagusvaricer) ses ved sygdomme, der giver forhøjet tryk i vena portae (portal hypertension). Det drejer sig først og fremmest om levercirrose. Varicerne giver sædvanligvis kun symptomer, når de brister. Herved kan der opstå en voldsom hæmatemese (blodopkastning), som er livstruende og repræsenterer den hyppigste dødsårsag ved cirrose (40). 30-50% dør som følge af den første blødningsepisode (14).

Behandling af akut blødning fra esophagusvaricer omfatter endoskopisk og medicinsk behandling. Den endoskopiske behandling består af sclerosering eller banding, mens den medicinske behandling anvender vasopressin, terlipressin, somatostatin eller somatostatin-analoger (octreotid og vapreotid). Endoskopisk behandling med sclerosering har i en årrække været anbefalet som førstebehandling, da behandlingen i kliniske forsøg effektivt har standset blødningen hos op mod 90% af patienterne og endvidere har vist en effekt på dødelighed (43). Da behandlingen imidlertid er forbundet med væsentlige bivirkninger, har der været interesse for alternative tilbud – herunder medicinsk behandling og banding.

CHBG har vurderet tre interventioner ved akut blødende esophagusvaricer: Terlipressin (18), somatostatin og somatostatin-analoger (17) samt sclerosering (14). Terlipressin samt somatostatin og somatostatin-analoger er vurderet i forhold til placebo/ingen intervention, mens sclerosering er vurderet i forhold til medicinsk behandling med vasopressin (+/- nitroglycerin), terlipressin, somatostatin eller octreotid.

Det fremgår af CHBG's systematiske oversigter, at terlipressin sammenlignet med placebo/ingen intervention har gavnlig effekt på dødelighed og blødning, mens somatostatin og somatostatin-analoger har begrænset effekt på blødningsophør, men ikke på dødelighed. Sclerosering har ikke signifikant effekt på blødningsophør, sygelighed eller dødelighed sammenlignet med vasopressin (+/- nitroglycerin), terlipressin, somatostatin og octreotid under ét, men er derimod forbundet med signifikant flere bivirkninger.

CHBG har endvidere vurderet terlipressin i forhold til vasopressin, somatostatin og octreotid. Da der imidlertid kun er fundet få forsøg med få patienter, er den overordnede konklusion, at der ikke kan træffes endelige konklusioner om effektiviteten af de forskellige interventioner i forhold til hinanden (18). Det samme gælder forsøget på at vurdere sclerosering i forhold til hver af de medicinske interventioner (vasopressin (+/- nitroglycerin), terlipressin, somatostatin og octreotid) (14). Banding er ikke vurderet i forhold til terlipressin, dels som følge af mangel på relevante forsøg (18), dels på grund af vanskeligheder ved at bande i den akutte situation, som betyder, at sclerosering i praksis vil være den oftest anvendte endoskopiske intervention (14).

Tablet 2-11 sammenfatter CHBG's resultater.

Tablet 2-11. CHBG's resultater om effekter af tre interventioner til patienter med akut blødning fra esophagusvaricer

Ref.	Eksperimentel intervention	Kontrol intervention	Signifikant gavnlig effekt på...		
			Dødelighed	Sygelighed	Blødningsophør
(17)	Somatostatin eller somatostatin-analoger	Placebo/ingen intervention	÷	÷	+
(18)	Terlipressin	Placebo/ingen intervention	+	?	+
(14)	Sclerosering	Terlipressin, vasopressin, octreotid eller somatostatin	÷	÷	÷

+ betyder, at effekten er signifikant i adækvat gennemførte randomiserede kliniske forsøg.

÷ betyder, at effekten ikke er signifikant i adækvat gennemførte randomiserede kliniske forsøg.

? betyder, at der ikke kan foretages endelige konklusioner på baggrund af den foreliggende kliniske forskning.

2.1.12. Forebyggelse af gentagen blødning fra esophagusvaricer

De patienter, der overlever deres første blødning fra esophagusvaricer, har stor sandsynlighed for at bløde igen. Den tidlige og umiddelbare reblødningsrisiko er 30-50%, mens reblødningsrisikoen inden for 2 år er 50-70% (40). Dødeligheden ved reblødning er 25-30 procent (40).

Forebyggende behandling af gentagen blødning fra esophagusvaricer omfatter endoskopisk behandling med sclerosering eller banding, hvor banding synes at være mest effektiv, og medicinsk behandling med betablokkere, som nedsætter trykket i venae porta (20). Andre forebyggende behandlinger omfatter kirurgisk anastomose og TIPS ("transjugulær intrahepatisk portosystemisk shunt"), hvoraf effekten imidlertid er mere usikker (20).

CHBG har gennemgået evidensen for kirurgisk anastomose og TIPS (20) til forebyggelse af gentagen blødning fra esophagusvaricer. Begge er vurderet i forhold til endoskopisk behandling. Konklusionen er, at begge behandlinger effektivt forebygger gentagen blødning, men ikke har effekt på dødelighed. TIPS medfører samtidig større sygelighed i form af hepatisk encefalopati.

Tabel 2-12 sammenfatter CHBG's resultater.

Tabel 2-12. CHBG's resultater om effekter af to interventioner til forebyggelse af gentagen blødning fra esophagusvaricer

Ref.	Eksperimentel intervention	Kontrol intervention	Signifikant gavnlig effekt på...		
			Dødelighed	Sygelighed	Forebyggelse af gentagen blødning
(20)	Kirurgisk anastomose	Endoskopisk intervention	÷	÷	+
(20)	TIPS	Endoskopisk intervention	÷	÷	+

+ betyder, at effekten er signifikant i adækvat gennemførte randomiserede kliniske forsøg.
 ÷ betyder, at effekten ikke er signifikant i adækvat gennemførte randomiserede kliniske forsøg.
 ? betyder, at der ikke kan foretages endelige konklusioner på baggrund af den foreliggende kliniske forskning.

2.1.13. Cirrosepatienter med gastrointestinal blødning

Cirrosepatienter med gastrointestinal blødning udvikler hyppigt bakterielle infektioner, der på grund af patienternes alment svækkede tilstand er forbundet med en betydelig dødelighed. Cirka 20% af de patienter, der indlægges med cirrose og gastrointestinal blødning, har bakteriel infektion, og 50% udvikler det i forbindelse med deres indlæggelse. Der er fem-seks gange så stor dødelighed blandt cirrosepatienter med bakteriel infektion som blandt cirrosepatienter uden (35).

Som følge af den store risiko for udvikling af infektion blandt cirrosepatienter med gastrointestinal blødning har det været foreslået at give patienterne forebyggende behandling med antibiotika. CHBG har foretaget en vurdering af antibiotikaprofylakse i forhold til placebo/ingen intervention (35). Konklusionen er, at antibiotikaprofylakse sammenlignet med placebo/ingen intervention både har signifikant gavnlig effekt på dødelighed og svind af bakteriel infektion.

Tabel 2-13 sammenfatter CHBG's resultater.

Tabel 2-13. CHBG's resultater om effekter af en forebyggende intervention til cirrose-patienter med gastrointestinal blødning

Ref.	Eksperimentel intervention	Kontrol intervention	Signifikant gavnlige effekt på...		
			Dødelighed	Sygelighed	Svind af bakteriel infektion
(35)	Antibiotika-profylakse	Placebo/ingen intervention	+	?	+

+ betyder, at effekten er signifikant i adækvat gennemførte randomiserede kliniske forsøg.

÷ betyder, at effekten ikke er signifikant i adækvat gennemførte randomiserede kliniske forsøg.

? betyder, at der ikke kan foretages endelige konklusioner på baggrund af den foreliggende kliniske forskning.

2.1.14. Leverinsufficiens

Leverinsufficiens er en livstruende tilstand forbundet med hepatisk encefalopati (40). Sygdommen opstår ofte akut som følge af viral hepatitis og paracetamol overdosis eller kronisk som følge af levercirrose (23;40).

Leverinsufficiens kan behandles med levertransplantation (23). Da proceduren imidlertid er dyr, og det er vanskeligt at skaffe donorer, har der været interesse for alternative behandlingstilbud som fx medicinsk behandling og forskellige former for ekstrakorporale leverunderstøttende systemer.

CHBG har vurderet ekstrakorporale leverunderstøttende systemer i forhold til medicinsk behandling (23). Konklusionen er, at ekstrakorporale leverunderstøttende systemer har signifikant effekt på svind af hepatisk encefalopati, men ikke på sygelighed og dødelighed.

Tabel 2-14 sammenfatter CHBG's resultater.

Tabel 2-14. CHBG's resultater om effekter af en intervention til patienter med leverinsufficiens

Ref.	Eksperimentel intervention	Kontrol intervention	Signifikant gavnlige effekt på...		
			Dødelighed	Sygelighed	Svind af hepatisk encefalopati
(23)	Ekstrakorporale leverunderstøttende systemer	medicinsk intervention	÷	÷	+

+ betyder, at effekten er signifikant i adækvat gennemførte randomiserede kliniske forsøg.

÷ betyder, at effekten ikke er signifikant i adækvat gennemførte randomiserede kliniske forsøg.

? betyder, at der ikke kan foretages endelige konklusioner på baggrund af den foreliggende kliniske forskning.

2.1.15. Hepatisk encefalopati

Hepatisk encefalopati refererer til mentale forandringer, som kan rangere fra mindre tegn på ændret hjernefunktion til dyb koma. Hepatisk encefalopati optræder i lettere eller sværere grad hos 75% af alle cirrosepatienter på et tidspunkt i deres sygdomsforløb (40). Behandling relaterer sig til identifikation og behandling af udløsende faktorer, samt – som sidste udvej – levertransplantation (40). Selv ved behandling af udløsende faktorer er dødeligheden dog omkring 25%, og der har følgelig været interesse for supplerende behandlingstilbud, fx behandling med benzodiazepin receptor antagonist og forgrenede aminosyrer (40).

CHBG har vurderet tre interventioner til patienter med hepatisk encefalopati: Benzodiazepin receptor antagonist (8), kædeforgrenede aminosyrer parenteralt (9) og kædeforgrenede aminosyrer peroralt (9). Alle er vurderet i forhold til placebo/ingen intervention.

Det fremgår af CHBG's systematiske oversigter, at hverken benzodiazepin receptor antagonist eller kædeforgrenede aminosyrer peroralt har signifikant effekt på klinisk meningsfulde effektmål. Kædeforgrenede aminosyrer parenteralt har muligvis gavnlige effekt på hepatisk encefalopati, men ikke på dødelighed.

Tabel 2-15 sammenfatter CHBG's resultater.

Tabel 2-15. CHBG's resultater om effekter af tre interventioner til patienter med hepatisk encefalopati

Ref.	Eksperimentel intervention	Kontrol intervention	Signifikant gavnlige effekt på...	
			Dødelighed	Svind af hepatisk encefalopati
(8)	Benzodiazepin receptor antagonist	Placebo/ingen intervention	÷	÷
(9)	Kædeforgrenede aminosyrer parenteralt	Placebo/ingen intervention	÷	?
(9)	Kædeforgrenede aminosyrer peroralt	Placebo/ingen intervention	÷	÷

+ betyder, at effekten er signifikant i adækvat gennemførte randomiserede kliniske forsøg.

÷ betyder, at effekten ikke er signifikant i adækvat gennemførte randomiserede kliniske forsøg.

? betyder, at der ikke kan foretages endelige konklusioner på baggrund af den foreliggende kliniske forskning.

2.1.16. Leverkræft

Leverkræft (hepatocellulært karcinom) er den femte hyppigste kræftform på verdensplan. I Danmark forekommer ca. 250 nye tilfælde om året. Ubehandlet er sygdommen dødelig, sædvanligvis indenfor et år. Kirurgisk resection og levertransplantation kan være livsreddende. Det er imidlertid kun et fåtal af patienter, der kan opereres og transplanteres, og selv efter operation/transplantation er overlevelsesraterne lave (ved resection overlever 55% efter et år og 30% efter tre år; ved levertransplantation overlever ca. 1/3 efter fem år, men der opstår nyt karcinom hos ca. 3/4) (11;40). Interessen for at forbedre behandlingstilbudet har følgelig været stor - både i form af tilbud til de patienter, der ikke kan behandles kirurgisk (fx ultralydsvejledt injektion af alkohol og radiofrekvens varmebehandling), samt som supplement til den kirurgiske behandling (neoadjuvant og adjuvant behandling).

CHBG har vurderet effekten af radiofrekvens varmebehandling (15) og neoadjuvant og adjuvant behandling (11) til patienter med leverkræft. Radiofrekvens varmebehandling er vurderet i forhold til ultralydsvejledt injektion af alkohol, da der ikke er fundet forsøg, der vurderer den i forhold til placebo/ingen intervention. Neoadjuvant og adjuvant behandling er vurderet i forhold til placebo/ingen intervention.

Det fremgår af CHBG's systematiske oversigter, at hverken radiofrekvens varmebehandling eller neoadjuvant og adjuvant behandling har signifikant effekt på svind af karcinom og dødelighed.

Tabel 2-16 sammenfatter CHBG's resultater.

Tabel 2-16. CHBG's resultater om effekter af to interventioner til patienter med leverkræft

Ref.	Eksperimentel intervention	Kontrol intervention	Signifikant gavnlig effekt på...	
			Dødelighed	Svind af karcinom
(15)	Radiofrekvens varmebehandling	Ultralydsvejledt injektion af alkohol	÷	÷
(11)	Neoadjuvant og adjuvant behandling	Placebo/ingen intervention	÷	÷

+ betyder, at effekten er signifikant i adækvat gennemførte randomiserede kliniske forsøg.

÷ betyder, at effekten ikke er signifikant i adækvat gennemførte randomiserede kliniske forsøg.

? betyder, at der ikke kan foretages endelige konklusioner på baggrund af den foreliggende kliniske forskning.

2.2. Gruppering af interventionerne som effektive interventioner, interventioner uden dokumenteret effekt og gråzoneinterventioner

I tabel 2-17 er de 37 interventioner grupperet som effektive interventioner, interventioner uden dokumenteret effekt og gråzoneinterventioner.

Ved *effektive interventioner* forstås interventioner, som sammenlignet med placebo/ingen intervention eller en anden intervention i systematiske Cochrane-oversigter har signifikant effekt på dødelighed og/eller sygelighed.

Ved *interventioner uden dokumenteret effekt* forstås interventioner, som sammenlignet med placebo/ingen intervention eller en anden intervention i systematiske Cochrane-oversigter ikke har signifikant effekt på nogen kliniske effektmål.

Ved *gråzoneinterventioner* forstås interventioner, som hverken kan grupperes som effektive eller interventioner uden dokumenteret effekt.

- *Gråzoneinterventioner med effekt på klinisk betydelige effektmål* er interventioner, som sammenlignet med placebo/ingen intervention i systematiske Cochrane-oversigter har effekt på dødelighed og/eller sygelighed, men for hvilken der foreligger bedre alternativer.
- *Gråzoneinterventioner med mulig effekt på klinisk betydelige effektmål* er interventioner, som almindeligvis antages at have effekt på dødelighed og/eller sygelighed, men hvis effekt ikke er vurderet i randomiserede kliniske forsøg.
- *Gråzoneinterventioner med effekt på surrogat-effektmål* er interventioner, som sammenlignet med placebo/ingen intervention i systematiske Cochrane-oversigter har effekt på surrogat-effektmål, men ikke på dødelighed og/eller sygelighed.
- *Gråzoneinterventioner med mulig effekt på surrogat-effektmål* er interventioner, for hvilke det på baggrund af systematiske Cochrane-oversigter ikke kan be- eller afkræftes, om der er effekt på surrogat-effektmål, men for hvilke der hverken er effekt på dødelighed og/eller sygelighed.

Table 2-17. Rubricering af de af CHBG vurderede interventioner som effektive interventioner, interventioner uden dokumenteret effekt og gråzoneinterventioner med a) effekt på klinisk betydende effektmål, b) mulig effekt på klinisk betydende effektmål c) effekt på surrogat-effektmål, og d) mulig effekt på surrogat-effektmål

Diagnose	Effektive interventioner	Interventioner uden dokumenteret effekt	Gråzoneinterventioner med...			
			Effekt på klinisk betydende effektmål	Mulig effekt på klinisk betydende effektmål	Effekt på surrogat-effektmål	Mulig effekt på surrogat-effektmål
Kronisk hepatitis B						Glukokortikosteroid og alfa-interferon (26) Ursodeoxycholsyre (27) Lægeurter (24)
Forebyggelse af hepatitis B hos sundhedsprofessionelle	Hepatitis B vaccine baseret på plasma (12, 19)			Hepatitis B vaccine baseret på gær (12;19)		
Asymptomatiske bærere af hepatitis B virus		Alfa-fotoprotein screening (36) Leverultralydsscanning (36) Alfa-fotoprotein screening og leverultralydsscanning (36)				
Akut hepatitis C		Lægeurter (25)			Alfa-interferon (27)	
Kronisk hepatitis C		Lægeurter (25)			Ursodeoxycholsyre (27) Alfa-interferon (28;29) Alfa-interferon og ribavirin (21)	
Paracetamol overdosis	N-acetylcystein (10)	Hæmoperfusion (10)			Aktivt kul (10) Ventrikelskylling (10) Ipecacuanha (10)	
Fibrose og cirrose		Colchicin (31)				
Alkoholisk cirrose		Anabole-androgene steroider (33) Propylthiouracil (32) S-adenosyl-L-methionin (30)				
Primær bilieær cirrose					Ursodeoxycholsyre (16)	
Spontan bakteriel peritonitis				Antibiotika (34)		
Akut blødning fra esophagusvaricer	Terlipressin (18)		Sclerosering (14)		Somatostatin eller somatostatin-analoger (17)	
Forebyggelse af gentagen blødning fra esophagusvaricer					Kirurgisk anastomose (20) Transjugulær intrahepatisk portosystemisk shunt (TIPS) (20)	
Cirrosepatienter med gastrointestinal blødning	Antibiotikaprofylakse (35)					
Leverinsufficiens					Ekstrakorporale leverunderstøttende systemer (23)	
Hepatisk encefalopati		Benzodiazepin receptor antagonist (8) Kædeforgrenede aminosyrer peroralt (9)				Kædeforgrenede aminosyrer parenteralt (9)
Leverkræft		Neoadjuvant og adjuvant behandling (11) Radiofrekvens varmebehandling (15)				

2.3. Diskussion

CHBG havde i 2002 vurderet 37 interventioner til patienter med almindelige leversygdomme som hepatitis, cirrose og komplikationer hertil. Interventionerne repræsenterer et udsnit af de interventioner, der anvendes i det danske og internationale sundhedsvæsen. Man skal dog være klar over, at de 37 interventioner kun repræsenterer en begrænset del af den totale mængde interventioner, som læger anvender til patienter med leversygdomme.

Valget af kriterier for gruppering af interventioner har desuden været vanskeligt. I Sundhedsstyrelsens vejledning hedder det, at interventioner, der indføres i klinisk praksis, skal være dokumenteret bedre end deres alternativer (1). Man kan argumentere for, at dette kun gælder de interventioner, hvis effekt på dødelighed og/eller sygelighed er dokumenteret i adækvat gennemførte randomiserede kliniske forsøg. Det ville imidlertid betyde, at det overvejende flertal af interventioner til patienter med leversygdomme var at betragte som u hensigtsmæssige at anvende i klinisk praksis. Spørgsmålet er, om det er ønskeligt. Med de anvendte kriterier deles interventionerne op i seks grupper med forskellige grader af dokumentation. Det er kun de interventioner, hvis effekt på kliniske effektmål ikke er signifikant i adækvat gennemførte randomiserede kliniske forsøg, der betragtes som eksempler på interventioner uden dokumenteret effekt.

Som begrænsninger i metoden til gruppering af interventioner skal det desuden bemærkes, at:

- Der er risiko for, at man ved gentagne meta-analyser af et voksende antal randomiserede kliniske forsøg observerer, at en intervention har signifikant gavnlige effekt på grund af en såkaldt type 1 fejl eller et falsk positivt resultat. Der er foreslået metoder til, hvordan man statistisk kan tage højde for type 1 fejl (44), men metoderne er ikke anvendt i vurderingen af de enkelte meta-analyser, da det ville kræve en omfattende udvidelse af patientantallet i randomiserede kliniske forsøg.
- Effekter betragtes som dokumenterede, hvis effekten er signifikant i meta-analyser baseret på adækvate randomiserede kliniske forsøg. Hvis der foreligger mange meget store forsøg (mange tusinde patienter) vil statistisk signifikante forskelle kunne forekomme, selv om effekten kvantitativt er meget lille og kun af marginal klinisk betydning. At redde én patient i sådan en situation vil kunne kræve behandling af et meget stort antal patienter. For alle effektive interventioner er det dog et begrænset antal patienter, som er indgået i meta-analyserne.
- Effekter betragtes som uden dokumentation, hvis effekten ikke er signifikant i meta-analyser af randomiserede kliniske forsøg. Manglende signi-

fikans udelukker ikke nødvendigvis en relevant klinisk effekt. Der kan være tale om en såkaldt type 2 fejl eller et falsk negativt resultat. Styrken i de foreliggende forsøg kan være for lille til at udelukke en klinisk betydningsfuld effekt, som kan foreligge, selv om forskellen ikke er statistisk signifikant (for få patienter i for små undersøgelser). Det er i det hele taget umuligt at vise, at noget ikke virker. Det kan kun sandsynliggøres.

- Statistisk præcision (vurderet ved spændvidden af sikkerhedsintervallet) samt størrelsen af den demonstrerede effekt (i forhold til sikkerhedsintervallet) er ikke inddraget i vurderingen. Ved at sammenholde beliggenheden af den klinisk relevante forskel med sikkerhedsintervallet kan man ved manglende statistisk signifikans danne sig et indtryk af sandsynligheden for at have overset en effekt af størrelsen af den klinisk relevante forskel eller derover (type 2 fejls risikoen). Ved at se bort fra risikoen for type 2 fejl ved manglende statistisk signifikans udelukkes potentielt gavnlige behandlinger, for hvilke der fortsat ikke er tilstrækkelig evidens.

De nævnte begrænsninger betyder, at vurderingen af interventionernes effektivitet skal læses med forbehold. På baggrund af de nævnte begrænsninger vurderes der dog ikke at være grundlag for omgruppering af specifikke interventioner.

Endeligt skal det nævnes, at økonomi ikke i dette afsnit inddrages i vurderingen af interventionernes effektivitet. I kapitel 3 foretages der sundhedsøkonomiske analyser af de fire effektive interventioner for dermed at belyse, om interventionerne også i samfundsøkonomisk perspektiv er at betragte som hensigtsmæssige at anvende i klinisk praksis.

3. Sundhedsøkonomiske analyser af fire interventioner

Fire interventioner har i kapitel 2 vist sig at have signifikant gavnlig effekt på dødelighed og/eller sygelighed. I dette kapitel foretages sundhedsøkonomiske analyser af interventionerne med henblik på at afgøre, om interventionerne også ud fra et samfundsøkonomisk perspektiv er hensigtsmæssige at anvende.

3.1. Hepatitis B vaccine baseret på plasma eller gær til forebyggelse af hepatitis B

Hepatitis B vaccine baseret på plasma er på baggrund af CHBG's oversigter vurderet som effektiv som følge af interventionens dokumenterede effekt på forekomsten af hepatitis B blandt sundhedsprofessionelle. Til forebyggelse af hepatitis B blandt sundhedsprofessionelle foreligger der samtidig en gærbaseret vaccine, som muligvis er lige så effektiv som den plasmabaserede, men hvis forventede gavnlige effekt ikke er dokumenteret i adækvat gennemførte randomiserede kliniske forsøg. Det er den gærbaserede vaccine, der anvendes i det danske sundhedsvæsen.

Om klinisk praksis ud fra et samfundsøkonomisk synspunkt er at betragte som hensigtsmæssig afhænger af, om hepatitis B vaccine baseret på gær forebygger hepatitis B blandt sundhedsprofessionelle lige så effektivt som plasmabaseret vaccine. Det kan ikke afgøres som følge af manglende forsøg. Den sundhedsøkonomiske analyse antager imidlertid, at de to vacciner er lige effektive for derved at belyse det tilfælde, hvor den gærbaserede vaccine udgør et reelt alternativ til den plasmabaserede.

Årsagen til, at der ikke foretages en vurdering af hensigtsmæssigheden ved overhovedet at tilbyde vaccine til danske sundhedsprofessionelle, er utilstrækkelige data. En nyligt udarbejdet rapport fra Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering konkluderer, at hepatitis B vaccination som led af børnevaccinationsprogrammet ikke entydigt er omkostningseffektiv på grund af den relativt sjældne forekomst af hepatitis B i Danmark (45). Et vaccinationsprogram rettet mod sundhedsprofessionelle må formodes at være væsentligt dyrere pr. vaccineret, end når vaccinationen indgår som en del af et eksisterende program. Modsat er risikoen for at blive smittet med hepatitis B for personale, der dagligt arbejder i tæt kontakt med blodprodukter, formodentlig også større.

3.1.1. Omkostningerne ved de to typer vaccine

Den plasmabaserede vaccine har ikke været markedsført i Danmark siden slutningen af 1980'erne, og det har ikke været muligt at skaffe en tidssvarende markedspris for vaccinen.

I 1989 blev Hep-B-Vax injektionsvæske baseret på humant plasma produceret af Merck Sharp & Dohme til en pris af 1.342 kr. for 3 hætteglas med 1 ml injektionsvæske med 20 µg/ml, hvilket svarer til en komplet vaccination efter 0, 1 og 6 måneder. I 2002 svarer dette beløb til 1.785 kr. (46). Om denne pris afspejler, hvad vaccinen ville koste, hvis den skulle produceres i dag, er tvivlsomt. En komplet vaccination baseret på den gærbaserede vaccine koster 693 kr. (47).

Forudsættes det, at prisen på den plasmabaserede vaccine fra 1989 kan overføres til dagens priser, fremgår det af ovenstående, at forebyggelse af hepatitis B blandt sundhedsprofessionelle med hepatitis B vaccine baseret på gær er billigere end hepatitis B vaccine baseret på plasma. I andre regioner af verden vides det imidlertid, at plasma er væsentligt billigere end i Danmark, hvorfor den plasmabaserede vaccine i de områder kan være det billigste behandlingsalternativ.

3.1.2. Konklusion

På baggrund af den foreliggende analyse kan det ikke afgøres, om hepatitis B vaccine baseret på plasma ud fra et samfundsøkonomisk perspektiv er hensigtsmæssig at anvende til forebyggelse af hepatitis B blandt sundhedsprofessionelle. Der foreligger ikke tilstrækkelige data til at afgøre, om omkostningerne ved vaccination står mål med effekten, og på baggrund af de foreliggende kliniske forsøg kan det hverken be- eller afkræftes, om den gærbaserede vaccine, som anvendes i det danske sundhedsvæsen, er lige så effektiv som den plasmabaserede.

3.2. N-acetylcystein til patienter med paracetamol overdosis

N-acetylcystein til patienter med overdosis af paracetamol er på baggrund af CHBG's systematiske oversigter vurderet som effektiv, da behandlingen i kliniske forsøg har signifikant effekt på dødelighed. L-methionin er muligvis lige så effektiv som N-acetylcystein. Aktivt kul, ventrikelskylning og ipecacuanha har effekt på surrogat-effektmål og konstituerer mulige behandlings-supplementer.

I Danmark behandles paracetamol overdosis i henhold til anbefalinger udviklet i et underudvalg i Dansk Selskab for Hepatologi med N-acetylcystein og evt. L-methionin (48). Der findes dog også eksempler på, at behandlingen suppleres med aktivt kul og/eller ipecacuanha.

Nedenfor er foretaget en analyse af omkostningerne i forbindelse med behandling med N-acetylcystein, L-methionin, aktivt kul og ipecacuanha. Først redegøres for de antagelser, der er gjort i forbindelse med analysen. Herefter opgøres omkostningerne.

3.2.1. Væsentlige antagelser i forbindelse med analysen

Ved beregningen af doser er det antaget, at en gennemsnitspatient vejer 65 kg. Dette gennemsnit er valgt, fordi størsteparten af de paracetamol-forgiftninger, der behandles i Danmark, er selvmordsforsøg begået af yngre teenagere med forholdsvis lav kropsvægt. Følsomhedsanalyserne foretager de samme beregninger for en gennemsnitlig kropsvægt på henholdsvis 55, 75 og 85 kg.

Beregningen af omkostningerne ved de forskellige behandlingsformer anvender en gennemsnitlig indlæggelsestid på to døgn. Dette gennemsnit er valgt på baggrund af Sundhedsstyrelsens opgørelser i forbindelse med udregningerne af diagnoserelaterede takster (DRG-taksten) for behandling af akut, subakut leversygdom uden encefalopati, herunder forgiftning med paracetamol eller andre svage smertestillere. Anbefalingerne fra Dansk Selskab for Hepatologi vedrørende behandlingen af paracetamol overdosis angiver i overensstemmelse hermed, at behandlingen som minimum bør pågå i 36 timer (48).

Patienter, der behandles for paracetamol overdosis, indlægges typisk på en akut modtageafdeling. Det har ikke været muligt at fremskaffe en eksakt sengedagspris herfra, da disse ikke opgøres præcist. Gennemsnitsprisen på en sådan afdeling er dog typisk noget højere end prisen på en almindelig medicinsk afdeling og er derfor fastsat til 4.480 kr.¹

3.2.2. Omkostninger ved forskellige behandlingsformer

Nedenfor gennemgås de forskellige behandlingsformer i forbindelse med overdosis af paracetamol med henblik på fastsættelse af behandlingsomkostningerne.

Aktivt kul

Aktivt kul forhindrer, at paracetamol optages i mavetarmkanalen. Med mindre der er gået mange timer efter indtagelsen af paracetamol, gives altid aktivt kul i forbindelse med behandling, jf. H:S Bispebjerg Hospitals akutte modtageafdeling.

Standarddosering til en voksen er 50 g kulmiksstur, som kan øges ved større indtag. Kuldosis til børn er 1 g pr. kg legemsvægt. Ifølge Bispebjerg akutmodtagelse koster 10 pakker Norit Carbomix pulver á 50 g 881 kr. Således koster en standarddosering 88,10 kr.

¹ Estimatet er udregnet på baggrund af sengedagspriser fra de medicinske afdelinger på H:S Bispebjerg Hospital, hvor der benyttes et gennemsnit plus 10%.

Ipecacuanha

Ipecacuanha anvendes til at fremkalde opkastning hos børn og unge. Præparatet anvendes ikke samtidig med aktivt kul. 1 ml ipecacuanha indeholder det, der svarer til 1 mg emetin. Prisen for ipecacuanha er ikke fastsat, men Amternes Lægemiddelregistreringskontor I/S estimerer den til ca. 111 kr. for 100 ml. Retningslinierne for dosering afhænger af patientens alder, og prisen er derfor præsenteret relativt til alder i tabel 3-1. Det fremgår, at prisen for behandling med ipecacuanha for en yngre teenager er 33,25 kr.

Tabel 3-1. Opgørelse af omkostningerne ved behandling af paracetamol overdosis med ipecacuanha

Alder	Dosis	Pris/præparat	Pris inkl. to sengedage
6 mdr.-1 år	5-10 ml	8,25 kr.	8.968,25 kr.
1 år-12 år	15 ml	16,75 kr.	8.976,75 kr.
Over 12 år	30 ml	33,25 kr.	8.993,25 kr.

N-acetylcystein

Lægemiddelstyrelsen giver følgende anbefalinger i forbindelse med dosering af N-acetylcystein til patienter med forgiftning af paracetamol:

1. Bolus 150 mg N-acetylcystein/kg legemsvægt i 300 ml isotonisk glukose over 15 minutter (da ikke alle infusionspumper har kapacitet til denne hastighed, kan infusionskoncentratet i stedet fortyndes til i alt 100 ml infusionsopløsning med isotonisk saltvand).
2. Herefter 50 mg N-acetylcystein/kg legemsvægt i 500 ml isotonisk glukose over fire timer.
3. Herefter 100 mg N-acetylcystein/kg legemsvægt i 1.000 ml isotonisk glukose over 16 timer.
4. Gentagelse af punkt 3.
5. Er koagulationsfaktor II-VII-X (PP)/"international normalized ratio" (INR) i normalområdet efter 36 timers N-acetylcystein-infusion, kan behandlingen afbrydes.
6. Øvrige patienter behandles kontinuerligt med N-acetylcystein som nævnt under punkt 4, indtil PP er stigende (INR faldende) ved tre på hinanden følgende målinger med mindst seks timers interval.

Acetylcystein SAD infusionskoncentrat er det eneste godkendte lægemiddel til behandling af paracetamol-forgiftninger i Danmark. SAD-præparaterne fremstilles på Sygehusapotekerne i Danmark. Præparatet er ikke prisfastsat, men Amternes Lægemiddelregistreringskontor estimerer prisen til ca. 309 kr./100 ml for infusionskoncentrat med 200 mg/ml.

Ifølge anbefalingerne fra Dansk Selskab for Hepatologi (48) skal der til en patient på 65 kg som minimum gives 26.000 mg N-acetylcystein pr.

behandling. Afhængig af den enkelte patients respons kan dosis dog øges med 6.500 mg ad flere omgange, indtil patienten viser positivt respons på behandlingen. Tabel 3-2 viser, hvor meget en sådan behandling antages at koste pr. patient, hvis der gennemsnitligt gives 32.500 mg N-acetylcystein pr. patient.

Tabel 3-2. Opgørelse over omkostningerne ved behandling af paracetamol overdosis med N-acetylcystein

	Behandling	Pris
N-acetylcystein (SAD) Sengedage	32.500 mg (162,5 ml) To døgn	502 kr. 8.960 kr.
Samlede omkostninger		9.462 kr.

Til sammenligning er DRG-taksten for behandling af akut eller subakut lever-sygdom uden encefalopati (DRG 0715) 13.191 kr.²

L-methionin

Hvis patienten får så kraftige bivirkninger af N-acetylcystein, at det er livs-truende, ændres behandlingen i henhold til anbefalingerne fra Dansk Selskab for Hepatologi til L-methionin (2,5 g pulver x 4 udrørt i juice med 4 timers intervaller) (48). Ifølge H:S Apoteksinformation er prisen for på præpa-ratet 288,27 kr. for 10 stk. pulverbreve à 2,5 g. Den samlede pris for 36 timers behandling med L-methionin er således 1.038 kr.

Følsomhedsanalyser

Ved beregning af de samlede omkostninger i forbindelse med behandlingen af en paracetamol-forgiftning antages en gennemsnitlig patient at veje 65 kg. Dette er muligvis lavt sat, hvilket der tidligere er argumenteret for. I tabel 3-3 er de samlede omkostninger angivet ved en gennemsnitsvægt på henholdsvis 55, 65, 75 og 85 kg.

Tabel 3-3. Følsomhedsanalyser - gennemsnitsvægt

Vægt	Dosis N-acetylcystein	Pris/præparat	Samlet pris
55 kg	22.550 mg	348,50 kr.	9.308,50 kr.
65 kg	32.500 mg	502,00 kr.	9.462,00 kr.
75 kg	37.500 mg	579,50 kr.	9.539,50 kr.
85 kg	42.500 mg	656,50 kr.	9.616,50 kr.

Den samlede pris for behandlingen af en patient inkluderer både senge-dagsprisen og udgifterne til behandlingspræparater. Udgifterne til N-acetyl-cystein er relativt små i forhold til senge-dagsprisen, og afvigelserne fra den antagne gennemsnitsvægt på 65 kg betyder en forskel i de samlede omkostninger på mellem ca. 80 og 150 kr., hvilket ikke er afgørende.

² Behandling af forgiftning med svage smertestillende midler (ATC-kode 07M16B) eller paracetamol (ATC-kode 07T05) hører herunder.

3.2.3. Konklusion

Omkostningerne i forbindelse med forebyggelse og behandling af paracetamol overdosis består primært af omkostninger i forbindelse med indlæggelsen. De medicinske behandlinger svinger mellem 30 og 1.050 kr., hvor sengedagsprisen til sammenligning udgør 8.960 for to dages indlæggelse. Der er således ingen væsentlige besparelser ved at omlægge valget af præparater. Sidste behandlingsudvej ved udtalte leverskader er levertransplantation. DRG-taksten for blot udredning heraf er 100.937 kr. (DRG 0701 – Bugspytkirtel- og leveroperationer samt udredning for levertransplantation). Det må således tilstræbes, at denne behandlingsmetode så vidt muligt ikke bliver nødvendig.

I forhold til de forskellige interventioner til forebyggelse og behandling af paracetamol overdosis skal det endvidere noteres, at N-acetylcystein, som i henhold til CHBG's systematiske oversigt er den bedst dokumenterede og effektive behandling ved overdosis af paracetamol, er billigere end L-methionin, som er det eneste behandlingsalternativ, overfor hvilket N-acetylcystein ikke har demonstreret sin overlegenhed. Forskellen i pris pr. behandling er 536 kr., og anvendelse af N-acetylcystein er således ikke bare hensigtsmæssig ud fra et klinisk, men også et samfundsøkonomisk perspektiv.

Supplerende behandling med aktivt kul og ipecacuanha koster ca. 100 kr. og kan således ikke betragtes som en forhindring, idet behandlingerne, hvis de gives inden for de første timer, synes at være i stand til at forhindre optag af paracetamol i kroppen.

3.3. Terlipressin, octreotid eller sclerosering til akut blødning fra esophagusvaricer

Terlipressin er på baggrund af CHBG's oversigter vurderet som effektiv førstebehandling til patienter med akut blødende esophagusvaricer, idet medicinsk behandling er forbundet med signifikant færre bivirkninger end endoskopisk behandling, og terlipressin er den eneste medicinske behandling med dokumenteret effekt på dødelighed.

I Danmark er sclerosering samt evt. banding hyppigt anvendte endoskopiske behandlinger, og octreotid er ud over terlipressin godkendt som lægemiddel til diagnosen. De medicinske og endoskopiske behandlinger anvendes både kombineret og hver for sig.

Nedenfor er foretaget en analyse af omkostninger og effekter ved behandling med henholdsvis terlipressin, octreotid og sclerosering. Hverken banding eller kombinationsbehandling med endoskopi og terlipressin/octreotid er inddraget. Baggrunden er, at der ikke foreligger systematiske oversigter over effekten af disse behandlinger i forhold til sclerosering, terlipressin og octreotid, og det således heller ikke er muligt at fastlægge effekten.

Omkostningsanalysen er foretaget på baggrund af marginalforbrug af fysiske enheder såsom medicin, udstyr og personaletid for de tre behandlingsprocedurer samt priserne på disse fysiske enheder, hvorved forskellen i økonomisk belastning synliggøres. Ved opgørelsen af omkostningerne medtages direkte omkostninger i form af udgifter til personale, udstyr til behandling samt omkostninger forbundet med behandling af evt. bivirkninger. Derudover inkluderes indirekte omkostninger ved patientens tabte arbejdsfortjeneste, hvor sidstnævnte ifølge gældende retningslinier for sundhedsøkonomiske analyser beregnes ud fra "human kapital" metoden (49). Uhåndgribelige omkostninger i form af bl.a. angst og nervøsitet er ikke inddraget i analysen.

Nedenfor gives en beskrivelse af de antagelser, der er gjort i analysen, og der foretages en opgørelse af omkostninger efterfulgt af en række følsomhedsanalyser. Herefter sættes omkostningerne i relation til effekten af de tre behandlinger, og der gives en konklusion.

3.3.1. Væsentlige antagelser i forbindelse med analysen

Nedenfor redegøres for de antagelser, der er gjort i forbindelse med patienternes tilstand, antallet af patienter der indlægges og behandles for blødende esophagusvaricer, timeløn hos ansatte inden for hospitaalsektoren, behandling med sclerosering og medicinsk behandling.

Patienternes tilstand

Eftersom 50% af alle cirrosetilfælde i Danmark er forårsaget af alkohol, og sygdommen er forbundet med væsentlige komplikationer indenfor et gennemsnitligt femårigt forløb (40), antages det, at de fleste patienter med esophagusvaricer ikke fortsat kan opretholde normal erhvervstilknytning. I beregningerne antages det specifikt, at kun 10% er i stand til at fastholde et arbejde. Men da der er tale om et estimat med høj usikkerhed, er der lavet følsomhedsanalyser med frekvenser på henholdsvis 20, 25, 30 og 40%.

Antallet af patienter, der indlægges og behandles for blødende esophagusvaricer

Årligt indlægges omkring 5.000 nye tilfælde af gastrointestinale blødninger i Danmark (50), og 60-70% stammer fra esophagusvaricer (51). Det estimeres således, at der indlægges mellem 3.000-3.500 patienter med blødende esophagusvaricer om året i Danmark. Konkret anvendes et gennemsnit på 3.250 tilfælde årligt.

Timeløn hos ansatte inden for hospitaalsektoren

Ved beregning af enhedsomkostningerne til personaleforbruget i forbindelse med de to behandlingsformer er der taget udgangspunkt i følgende timeløn:

- Afdelingslæger har en timeløn på 355,64 kr.
- Sygeplejersker har en timeløn på 191,54 kr.³

For at beregne omkostningerne forbundet med den tid, som personalegrupperne reelt bruger på patientbehandling, er der fratrukket 50%, der antages at dække tidsforbruget forbundet med klargøring, oprydning, pauser, frokost, møder, kurser og lignende. Dette medfører følgende timeløn, som vil blive anvendt i omkostningsberegningerne:

- En afdelingslæges timeløn er 711,28 kr./time
- En sygeplejerskes timeløn er 383,08 kr./time.

Antagelsen om, hvor stor en andel af tiden der anvendes til patientkontakt, er ikke baseret på tidsstudier. Da lønkomponenten kun udgør en lille andel af de samlede omkostninger, er resultaterne imidlertid ikke specielt følsomme over for ændringer i denne antagelse. I beregningerne af omkostningerne ved behandling med sclerosering henholdsvis medicinsk behandling er der ikke medtaget overhead-omkostninger mv., da disse vurderes at være identiske for de alternative behandlingsstrategier. Derfor analyseres alene de marginale omkostninger.

Behandling med sclerosering

Et scenarium for behandling med sclerosering er i det følgende konstrueret på baggrund af oplysninger fra H:S Bispebjerg Hospital indhentet i vinteren 2002/2003. Her beskrives et behandlingsforløb med sclerosering som følger:

Alle patienter med akut transfusionskrævende gastrointestinal blødning (blødende esophagusvaricer) får anlagt drop. Der tages blod til akut bestemmelse af blodtype samt forligelighed. Patienten skal have fast vagt, der jævnligt observerer puls og blodtryk. Blodtab erstattes, og der gives væskebehandling samt ilttilskud efter behov. En læge udfører anamnese og objektiv undersøgelse af patienten og dikterer dette på et bånd, hvorefter en sekretær udarbejder en journal.

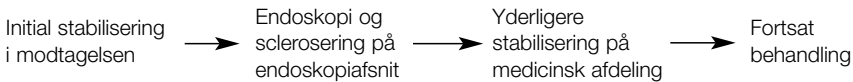
Efter den initiale stabilisering af patienten bliver denne overført til et endoskopi-afsnit med henblik på diagnosticering af blødningskilde. To sygeplejersker vil modtage patienten og forberede denne til endoskopi. Patienten lokalbedøves i svælget og får beroligende medicin. Dernæst fastsættes en manchette om tænderne, således at patienten ikke bider i endoskopet. Der tilknyttes apparatur, som monitorerer patientens blodtryk samt blodets iltmætning under indgrebet.

³ Bruttolønnen dækker et årsværk på 1.924 timer, hvorfra der trækkes 185 timer til ferie, 29,6 timer til ferie/fridage og 66,6 timer til søn- og helligdage, således at nettotimetallet for et år bliver 1.642,8 timer.

Lægen udfører først en endoskopi, hvor blødningskilden identificeres. Hvis blødningen er forårsaget af esophagusvaricer, vil lægen forsøge at udføre sclerosering. Indgrebet kan kun udføres af læger med stor erfaring med endoskopi, hvorfor det hyppigst bliver udført af en afdelingslæge. Hos ca. 10% af patienterne med særlig kraftig blødning kan blødningen dog ikke standes ved sclerosering. I disse tilfælde forsøges medicinsk behandling.

Efter sclerosering og initial stabilisering af tilstanden overflyttes patienten til videre behandling på en medicinsk afdeling for gastrohepatiske lidelser. Behandlingen består i at give yderligere blodtransfusion samt fortsat medicinsk behandling. Der gives muligvis antibiotika, hvis der skulle være opstået infektion under det endoskopiske indgreb, og der behandles for evt. komplikationer fra indgrebet. Patientens ernæringstilstand og alkoholabstinenser behandles, og vedkommende vil typisk være indlagt på afdelingen i 2-3 uger afhængig af bivirkninger og komplikationer.

Nedenstående model illustrerer patientens behandlingsforløb ved sclerosering som førstebehandling.

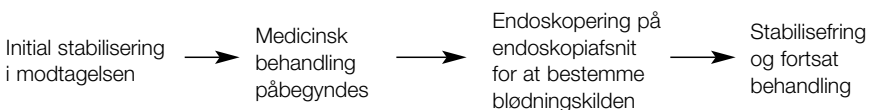


Medicinsk behandling

Et scenarium for medicinsk behandling er ligeledes konstrueret på baggrund af oplysninger fra H:S Bispebjerg Hospital i vinteren 2002/2003. Her beskrives et behandlingsforløb med medicinsk behandling som følger:

Patienterne modtages på samme måde som beskrevet ovenfor. Der udføres således stadig en diagnosticerende gastrokopisk undersøgelse til vurdering af blødningskilde, og patienten bliver stabiliseret som i forbindelse med sclerosering. Den essentielle forskel mellem sclerosering og medicinsk behandling vil være, at patienten under det gastrokopiske indgreb ikke modtager sclerosering, hvilket betyder, at lægen bruger omkring 5-10 minutter mindre på at gennemføre gastrokopien. Ved mistanke om blødende esophagusvaricer påbegyndes desuden tidlig medicinsk behandling. Hvis den medicinske behandling ikke kan stoppe blødningen, hvilket forekommer i ca. 10% af tilfældene, overflyttes patienten til et endoskopiafsnit, hvor der udføres sclerosering.

Patientforløbet i forbindelse med medicinsk behandling er illustreret i modellen nedenfor.



Direkte omkostninger inden for sygehussektoren

De direkte omkostninger ved valg af sclerosering omfatter udgifter til scleroseringen og behandling af evt. bivirkninger. Omkostningerne til sclerosering kan deles op på personaleudgifter og udgifter til påkrævet udstyr i forbindelse med behandlingen.

De direkte omkostninger i forbindelse med medicinsk behandling af blødende esophagusvaricer omfatter ligeledes udgifter til den primære behandling samt behandling af bivirkninger.

For begge former for behandling vælges det billigste præparat med relevante virkningsstof ved udregningen af omkostninger, med mindre andet er angivet.

Personaleomkostninger

Da der ved behandling af blødende esophagusvaricer udføres endoskopi til diagnosticering, uagtet om sclerosering eller medicinsk behandling vælges som førstebehandling, er det kun selve scleroseringen og ordinationen af medicinske præparater, der udgør en marginal omkostning.

I forbindelse med scleroseringen anvender en afdelingslæge ifølge oplysninger fra H:S Bispebjerg Hospital fem til ti minutter afhængig af lægens erfaring. Lægen assisteres af to sygeplejersker.

Ved medicinsk behandling af blødende esophagusvaricer kan ordinationen af medicinske præparater udføres af en almindelig læge. Det antages, at tidsforbruget hertil er fem minutter. Der eksisterer ikke særlige forholdsregler for, hvor stor erfaring lægen bør besidde for denne ordination, hvorfor gennemsnitslønnen for kliniske hospitalslægestillinger⁴ er anvendt.

Nedenfor er de marginale omkostninger forbundet med personalet vist. Der er ved omkostningsberegningen benyttet en gennemsnitstid på 7,5 minutter til scleroseringen og 5 minutter til medicinordination.

Tabel 3-4. De marginale omkostninger til personaleløn ved henholdsvis sclerosering og medicinsk behandling

	Tidsforbrug	Timeløn læge	Timeløn sygeplejerske	Marginale lønudgifter	Samlede omkostninger
Sclerosering	7,5 minutter	711,30 kr./time	383,10 kr./time	184,70 kr./beh.	600.397 kr.
Medicin	5,0 minutter	662,90 kr./time	-	55,20 kr./beh.	179.519 kr.

⁴ Der er her anvendt et gennemsnit af henholdsvis overlægers, afdelingslægers, 1. reservelægers og reservelægers løn. Gennemsnittet er en reel timeløn på 331,42 kr. Som i eksemplet med scleroseringbehandling kan taksten dog ikke tages som udtryk for den egentlige værdi af lægens tid, da ca. halvdelen af lægens tid formodes at gå med administrativt arbejde og andre, ikke-patientrelaterede opgaver.

Omkostninger forbundet med udstyr og medicin

Til scleroseringen anvendes, udover selve endoskopet, et engangskateter til 200 kr. Slitage på endoskopet vurderes at udgøre 800 kr. pr. behandling.⁵ Derudover anvendes 1 ml 1% polidocanol som sclerosant, og der scleroseres typisk mellem 10 og 15 gange pr. behandling. Dette medfører et gennemsnitsforbrug på 12,5 ml polidocanol, som ifølge Lægemeddelkataloget koster 267,15 kr. for 1 hætteglas à 30 ml (47). De samlede udgifter til selve sclerosanten udgør således 111,30 kr. pr. behandling. Den totale pris for scleroseringen fremgår af tabel 3-5.

Ifølge CHBG's systematiske oversigter (14) gives 2 mg terlipressin intravenøst hver fjerde time, indtil blødningen er standset. Herefter fortsættes behandlingen i yderligere 24 timer. Blødningen ophører i henhold til oplysninger fra H:S Bispebjerg Hospital typisk efter et til tre døgn, og der gives gennemsnitligt 2 mg terlipressin hver fjerde time i to døgn med fortsat behandling i yderligere ét døgn, hvilket svarer til et gennemsnitligt forbrug på 36 mg pr. behandlingsforløb. Ifølge Lægemeddelkataloget koster 5 mg terlipressin 2.147,25 kr. (47). Udgifterne i forbindelse med et behandlingsforløb udgør således 15.460 kr. Med 3.250 behandlinger om året er de samlede omkostninger ved behandling med terlipressin 50.245.650 kr.

Octreotid doseres jf. CHBG's systematiske oversigter (14) med 50 µg i timen i 48 timer, hvilket skulle være tilstrækkeligt til at standse blødningen. Det svarer til et samlet forbrug på 2.400 µg pr. behandlingsforløb. Octreotid koster jf. Lægemeddelkataloget 1.133 kr. for 5 ml opløsning med 200 µg/ml. (47). Omkostningerne i forbindelse med behandling med octreotid udgør således 2.720 kr. Med 3.250 behandlinger om året bliver den samlede udgift 8.840.520 kr.

Tabel 3-5. Omkostninger forbundet med udstyr og medicin ved henholdsvis sclerosering og medicinsk behandling med 3.250 behandlinger

	Enhedsomkostning	Marginalt forbrug	Omkostning pr. beh.	Samlet omkostning
Sclerosering				
Engangskateter	200 kr.	1 stk.	200 kr.	
Slitage endoskop	800 kr.		800 kr.	
Sclerosant	8,90 kr./ml	12,5 ml	111 kr.	
Samlet forbrug til udstyr			1.111 kr.	3.611.725 kr.
Medicin				
Octreotid	226,70 kr./ml	12 ml	2.720 kr.	*8.840.520 kr.
Terlipressin	429 kr./mg	36 mg	15.460 kr.	50.245.650 kr.

* Da Amgros får betydelige rabatter ved indkøb af octreotid, vil udgiften i praksis være nogle millioner kr. mindre. Amgros får ikke rabat på terlipressin.

⁵ Ved sclerosering benyttes et injektionskateter med en nål gennem skopets kanal, hvorfor nålen kan perforere og ødelægge det indvendige i skopet.

Behandlingssvigt

For begge behandlingsformer gælder, at de i ca. 10% af tilfældene ikke vil være tilstrækkelige til at stoppe blødningen. Ved 3.250 behandlingskrævende tilfælde af blødende esophagusvaricer om året vil der derfor skulle gennemføres 325 supplerende behandlinger af den behandlingsform, der ellers er fravalgt som førstevalgsbehandling. For de medicinske behandlinger vil sclerosering være andet valg. For sclerosering antages terlipressin at være andet valg. Omkostningerne i forbindelse med behandlingssvigt fremgår af tabel 3-6.

Tabel 3-6. Direkte omkostninger grundet behandlingssvigt ved henholdsvis sclerosering og medicinsk behandling

	Enhedspris supplerende behandling (løn og materiale omkostninger)	Samlede omkostninger for 325 behandlinger
Sclerosering som andet valg	1.296 kr.	421.200 kr.
Terlipressin som andet valg	15.515 kr.	5.042.440 kr.

Omkostninger forbundet med behandling af bivirkningerne

Hypigheden af bivirkninger er baseret på de underliggende forsøg, som CHBG-oversigten er baseret på, mens omkostningerne er baseret på de DRG-takster, som bivirkningerne udløser (52). Det antages, at DRG-taksten for bivirkningernes diagnoser afspejler meromkostningen ved behandling af bivirkningerne.

Det er naturligvis en svaghed ved omkostningsstudiet at basere beregningerne på en så selekteret patientgruppe, som de kliniske forsøg udgør, hvilket ikke nødvendigvis afspejler den gennemsnitlige danske patient med blødende esophagusvaricer. Registreringen i Landspatientregisteret gør det dog ikke muligt at trække data for andelen af patienter med bivirkninger ved de alternative behandlingsstrategier for patienter med blødende esophagusvaricer. Derfor gennemføres følsomhedsanalyser for andelen af patienter med bivirkninger.

Tabel 3-7 viser den gennemsnitlige hyppighed af bivirkningerne ved sclerosering, det estimerede antal af patienter, der årligt berøres i Danmark, den gennemsnitlige forlængede indlæggelsestid forårsaget af bivirkninger samt den økonomiske ressourceforbrug af omtalte bivirkninger. Tabel 3-8 er en tilsvarende tabel for bivirkningerne ved medicinsk behandling.

Tabel 3-7. Økonomiske omkostninger for bivirkningerne ved sclerosering ved 3.250 behandlinger

Bivirkning	Hyp- pig- hed	Antal patienter (årligt)	Enhedspris pr. pr. behand- ling inkl. indlæggelse	Forlænget indlæggel- sestid pr. behandling (dage)	Omkostning pr. bivirkning
Lungebetændelse	3,0%	97,5	35.469 kr.	9	3.458.227 kr.
Blødende mavesår	9,8%	318,5	25.531 kr.	6	8.131.623 kr.
Bakteriæmi	1,0%	32,5	25.230 kr.	6	819.975 kr.
Esophagus perforation	2,8%	91,0	18.823 kr.	4	1.712.893 kr.
Peritonitis	2,2%	71,5	10.713 kr.	2	765.979 kr.
Angina pectoris	12,7%	412,8	1.387 kr.	2	572.554 kr.
Apopleksi	0,9%	29,3	45.949 kr.	13	1.346.306 kr.
Lungeemboli	1,0%	32,5	22.355 kr.	4	726.538 kr.
Pericardiel effusion	2,7%	87,8	22.355 kr.	4	1.962.769 kr.
Samlede omkostninger					19.496.864 kr.

Tabel 3-8. Økonomiske omkostninger for bivirkningerne ved medicinsk behandling ved 3.250 behandlinger

Bivirkning	Hyp- pig- hed	Antal patienter (årligt)	Enhedspris pr. pr. behand- ling inkl. indlæggelse	Forlænget indlæggel- sestid pr. behandling (dage)	Omkostning pr. bivirkning
Iskæmi i ekstremiteterne	1,9%	61,8	14.899 kr.	4	920.013 kr.
Hyponatriæmi	2,9%	94,3	22.605 kr.	6	2.130.521 kr.
Forbigående hyperglycemia	9,6%	312	10.499 kr.	2	3.275.688 kr.
Kramper	1%	32,5	9.911 kr.	2	322.108 kr.
Samlede omkostninger					6.650.205 kr.

Som det fremgår af tabel 3-7 og 3-8, er der en væsentlig forskel på omkostningerne forbundet med de to behandlingsformers bivirkninger. I forhold til medicinsk behandling er sclerosering langt den mest omkostningstunge.

Indirekte omkostninger

De indirekte omkostninger i forbindelse med sclerosering og medicinsk behandling omfatter tabt arbejdsfortjeneste i forbindelse med de netop beskrevne bivirkninger. Der er stor forskel på konsekvenserne af bivirkningerne i forbindelse med henholdsvis sclerosering og medicinsk behandling, og der er desuden ikke samme hyppighed af bivirkninger ved de to behandlinger. Ekstra indlæggelsestid og dermed tabt arbejdsfortjeneste forårsaget af bivirkninger udgør således en marginalomkostning og medtages derfor i opgørelsen over de samlede omkostninger. Andelen af erhvervsaktive patienter antages, som tidligere nævnt, at udgøre gennemsnitligt 10% af patientgruppen.

En gennemsnitsløn i Danmark er 193,50 kr. pr. time (53). Gennemsnitslønnen pr. dag i en 37-timers arbejdsuge udgør således 1.432 kr., og da det antages, at 10% af patienterne er erhvervsaktive, vil den gennemsnitlige tabte arbejdsfortjeneste pr. dag pr. patient dermed udgøre 143,20 kr.

På baggrund af det samlede antal ekstra indlæggelsesdage grundet bivirkninger⁶ kan den gennemsnitlige forlængede indlæggelsestid forårsaget af bivirkninger af sclerosering beregnes til 1,59 dage pr. patient.⁷ På samme måde kan den gennemsnitlige forlængede indlæggelsestid grundet bivirkningerne af medicinsk behandling beregnes til 0,46 dage.

De totale indirekte omkostninger i forbindelse med tabt arbejdsfortjeneste fremgår af tabel 3-9.

Tabel 3-9. Totale indirekte omkostninger ved henholdsvis sclerosering og medicinsk behandling

	Gennemsnitlig ekstra indlæggelsestid	Tabt arbejdsfortjeneste pr. dag	Samlede indirekte omkostninger
Sclerosering	1,59 dage	143 kr.	739.986 kr.
Medicin	0,46 dage	143 kr.	214.084 kr.

Uhåndgribelige og udeladte omkostninger

Uhåndgribelige omkostninger omfatter angst, usikkerhed og utryghed - dvs. ting, der er svære at opgøre i kroner og ører. Der kan argumenteres for, at disse forhold kunne være inddraget i forbindelse med bivirkningerne ved de to behandlingsformer. Det ville have betydet, at omkostningerne i forbindelse med sclerosering var steget relativt i forhold til omkostningerne ved medicinsk behandling. Derudover er enkelte mindre ubetydelige omkostninger af praktiske årsager ikke inkluderet i analysen, eksempelvis udgifter til vattamponer, sterilisation af udstyr etc. Andre udeladte omkostninger omfatter pårørendes eller andres tidsforbrug i forbindelse med pleje og besøg hos patienten. Sidstnævnte udgiftsposter vurderes dog at være de samme ved behandling med såvel sclerosering som medicinske stoffer, hvorfor de ikke udgør en marginalomkostning.

Samlede omkostninger

Tabel 3.10 viser de samlede omkostninger ved henholdsvis sclerosering og medicinsk behandling af blødende esophagusvaricer.

⁶ Her antages det meget konservativt, at udelukkende tiden på hospitalet udgør et produktionstab.

⁷ 5.178,2 dage/3.250 indlæggelser i alt.

Tabel 3-10. Sammenligning af omkostningerne ved sclerosering vs. medicinsk behandling

Sclerosering

Samlede marginale lønomkostninger	600.397 kr.	
Omkostninger til udstyr og medicin	3.611.725 kr.	
Direkte omkostninger grundet behandlingssvigt	5.042.440 kr.	
Omkostninger ved bivirkninger	<u>19.496.864 kr.</u>	
Samlede direkte omkostninger	28.751.426 kr.	
Indirekte omkostninger	739.986 kr.	
Samlede omkostninger		29.491.412 kr.

Octreotid

Samlede marginale lønomkostninger	179.519 kr.	
Omkostninger til udstyr og medicin	8.840.520 kr.	
Direkte omkostninger grundet behandlingssvigt	421.200 kr.	
Omkostninger ved bivirkninger	<u>6.650.205 kr.</u>	
Samlede direkte omkostninger	16.091.444 kr.	
Indirekte omkostninger	214.084 kr.	
Samlede omkostninger		16.305.528 kr.

Terlipressin

Samlede marginale lønomkostninger	179.519 kr.	
Omkostninger til udstyr og medicin	50.245.650 kr.	
Direkte omkostninger grundet behandlingssvigt	421.200 kr.	
Omkostninger ved bivirkninger	<u>6.650.205 kr.</u>	
Samlede direkte omkostninger	57.496.574 kr.	
Indirekte omkostninger	214.084 kr.	
Samlede omkostninger		57.710.658 kr.

Besparelse ved medicinsk behandling med octreotid frem for sclerosering	13.185.884 kr.
Besparelse ved medicinsk behandling med octreotid frem for terlipressin	41.405.130 kr.
Besparelse ved sclerosering frem for medicinsk behandling med terlipressin	28.219.246 kr.

Som det fremgår af tabel 3-10, er medicinsk behandling af blødende esophagusvaricer væsentlig billigere end behandling med sclerosering, såfremt octreotid anvendes som medicinsk behandlingspræparat. Under antagelse om, at 3.250 patienter årligt indlægges og behandles for blødende esophagusvaricer i Danmark, er det således potentielt muligt at spare 13 mio. kr. ved at anvende medicinsk behandling frem for endoskopisk behandling med sclerosering.

Medicinsk behandling er dog væsentligt dyrere end sclerosering, såfremt terlipressin anvendes som medicinsk behandlingspræparat. Sclerosering er således ca. 28 mio. kr. billigere end medicinsk behandling med terlipressin. Den væsentligste omkostningsbyrde er i den forbindelse udgiften til behandlingspræparatet terlipressin.

Følsomhedsanalyser

I forbindelse med beregningerne af de samlede marginale omkostninger ved de forskellige behandlingsforløb er gjort en række antagelser omkring tidsforbruget ved behandlingen, antallet af patienter der behandles for bivirkninger samt antallet af patienter med erhvervstilknytning. Disse antagelser har

betydning for analysens resultater. For at vurdere betydningen heraf er omkostningerne ved de to behandlinger i det følgende opgjort for flere forskellige værdier af de relevante, antagne variable.

Tidsforbrug ved sclerosering

I forbindelse med opgørelsen af omkostningerne ved sclerosering antages, at selve scleroseringen tager 7,5 minutter at udføre for en afdelingslæge. I tabel 3-11 er de marginale lønudgifter ved scleroseringen opgjort ved henholdsvis 2,5 minutters, 5 minutters, 10 minutters samt 12,5 minutters sclerosering.

Tabel 3-11. De marginale omkostninger ved forskelligt tidsforbrug i forbindelse med sclerosering

	2,5 minutter	5 minutter	7,5 minutter	10 minutter	12,5 minutter
Lønudgift pr. behandling	61,60 kr.	123,20 kr.	184,70 kr.	246,30 kr.	307,90 kr.
Lønudgift i alt	200.132 kr.	400.265 kr.	600.397 kr.	800.529 kr.	1.000.661 kr.
Samlede omkostninger	29.0911.147 kr.	29.291.280 kr.	29.491.412 kr.	29.691.544 kr.	29.891.676 kr.

Som det fremgår af tabel 3-11, har tidsforbruget i forbindelse med selve scleroseringen ikke den store indflydelse på de samlede omkostninger. Fejlskøn i forbindelse med antagelsen om et gennemsnitligt tidsforbrug ved sclerosering på 7,5 minutter ville således ikke påvirke de endelige resultater væsentligt.

Det samme gælder i forbindelse med medicinsk behandling af blødende esophagusvaricer, hvor personaleomkostningerne i forbindelse med behandlingen kun udgør knap 180.000 kr. ud af et samlet omkostningsgrundlag på godt 16 mio. kr. ved behandling med octreotid og godt 58 mio. kr. ved behandling med terlipressin.

Hypighed af bivirkninger

Med undtagelse af medicinsk behandlingsvalg med terlipressin er den største enkeltudgift i forhold til de samlede omkostninger omkostningerne i forbindelse med bivirkningerne af behandlingsformerne. I forbindelse med sclerosering udgør disse omkostninger således næsten 19,5 mio. kr. af de samlede omkostninger på 29,5 mio. kr. Hertil kommer indirekte omkostninger i form af tabt arbejdsfortjeneste som følge af bivirkningerne, der udgør knap 750.000 kr. ved sclerosering.

Ved medicinsk behandling udgør de direkte omkostninger som følge af bivirkningerne 6,65 mio. kr. ud af samlede omkostninger på henholdsvis 16,3 mio. kr. og 57,7 mio. kr. Tabt arbejdsfortjeneste i forbindelse med disse bivirkninger udgør til sammenligning kun lidt over 200.000 kr.

I det følgende er omkostningerne som følge af bivirkninger ved henholdsvis sclerosering og medicinsk behandling af blødende esophagusvaricer opgjort med udgangspunkt i det antal patienter, som i analysen opgives at få bivirkninger. Omkostningerne er opgjort ved scenarier, hvor henholdsvis 10 og 20% flere eller færre patienter får bivirkninger.

Tabel 3-12. De direkte omkostninger inden for sygehusvæsenet ved forskellige hyppigheder af bivirkninger

	20% under antaget	10% under antaget	Den antagne hyppighed*	10% over antaget	20% over antaget
Sclerosering					
Omkostninger bivirkninger	15.597.491 kr.	17.547.178 kr.	19.496.864 kr.	21.446.551 kr.	23.396.237 kr.
Medicin					
Omkostninger bivirkninger	5.320.164 kr.	5.985.185 kr.	6.650.205 kr.	7.315.226 kr.	7.980.246 kr.

* Den antagne hyppighed er den hyppighed, der er anvendt i selve analysen, og som er baseret på de inkluderede forsøg i CHBG-oversigterne.

Som det fremgår af tabel 3-12, har den antagne hyppighed af de forskellige bivirkninger ved behandling med sclerosering væsentlig betydning for de endelige resultater. En forøgelse på 10% i hyppigheden af bivirkningerne medfører således en omkostningsstigning på knap 2 mio. kr. De samlede marginale omkostninger af sclerosering ved de i analysen anvendte hyppigheder er til sammenligning 29,5 mio. kr.

Ændringer i hyppigheden af de forskellige bivirkninger ved medicinsk behandling har ikke nær så stor betydning, som det er tilfældet ved sclerosering. En forøgelse i hyppighederne på 10% medfører således kun en forøgelse i de samlede omkostninger ved bivirkningerne på knap 670.000 kr. Til sammenligning er de samlede marginale omkostninger ved medicinsk behandling ved de i analysen anvendte hyppigheder henholdsvis 16.305.528 kr. ved behandling med octreotid og 57.710.658 kr. ved behandling med terlipressin.

En ændring i hyppighederne af de forskellige bivirkninger medfører dog ikke blot en ændring i de marginale direkte omkostninger på grund af ændrede behandlingsudgifter, men ligeledes ændringer i de indirekte omkostninger som følge af produktionstab.

Tabel 3-13 viser således ændringerne i de indirekte omkostninger ved de forskellige hyppigheder af bivirkninger.

Tabel 3-13. De indirekte omkostninger ved forskellige hyppigheder af bivirkninger ved de to behandlingsformer

	20% under antaget	10% under antaget	Den antagne hyppighed*	10% over antaget	20% over antaget
Sclerosering					
Table produktionsdage	4.142	4.660	5.178	5.696	6.213
Indirekte omkostninger	593.215 kr.	667.366 kr.	741.518 kr.	815.670 kr.	889.822 kr.
Medicin					
Table produktionsdage	1.202	1.352	1.502	1.652	1.802
Indirekte omkostninger	172.069 kr.	193.578 kr.	215.086 kr.	236.595 kr.	258.104 kr.

* Den antagne hyppighed er den hyppighed, der er anvendt i selve analysen, og som er baseret på de inkluderede forsøg i CHBG-oversigterne.

Erhvervsfrekvens

Det er i analysen antaget, at 10% af patienterne er i arbejde og således forårsager produktionstab ved forlænget indlæggelse grundet behandlingsbehov på grund af bivirkninger. Denne erhvervstilknytning er muligvis lidt lavt sat. Nedenfor er de indirekte omkostninger således udregnet ved erhvervsfrekvenser på henholdsvis 20, 25 og 30%.

Tabel 3-14. Indirekte omkostninger i forbindelse med tabt arbejdsfortjeneste ved forlænget indlæggelse

	10% i arbejde	20% i arbejde	25% i arbejde	30% i arbejde	40% i arbejde
Sclerosering					
Indirekte omkostninger	741.518 kr.	1.483.036 kr.	1.853.796 kr.	2.224.555 kr.	2.966.073 kr.
Medicin					
Indirekte omkostninger	215.086 kr.	430.173 kr.	537.716 kr.	645.259 kr.	860.346 kr.

Antagelsen om erhvervstilknytning blandt de indlagte patienter har, som det fremgår af tabel 3-14, betydning for de samlede omkostninger. De direkte omkostninger ved henholdsvis sclerosering og medicinsk behandling udgør dog til sammenligning en langt større udgiftspost. De indirekte omkostningers betydning for de samlede resultater må således siges at være minimal – og tilsvarende for graden af erhvervstilknytning blandt patienterne.

Konklusioner vedrørende omkostninger

På baggrund af den gennemførte analyse må det konkluderes, at medicinsk behandling med octreotid fremstår som den behandling, der er forbundet med færrest omkostninger i forhold til sclerosering samt medicinsk behandling med terlipressin, og at terlipressin er den mest omkostningstunge behandling blandt de tre vurderede behandlinger.

Vælges octreotid som førstebehandling ved blødende esophagusvaricer, kan der således sammenlignet med sclerosering spares minimum 13 mio. kr. om året i Danmark, mens der sammenlignet med terlipressin kan spares 41 mio. kroner. Disse besparelser forudsætter naturligvis, at analysens antagelser holder. De netop gennemgåede følsomhedsanalyser underbygger dog, at den identificerede tendens - at medicinsk behandling med octreotid er noget billigere end sclerosering, og at sclerosering er billigere end medicinsk behandling med terlipressin - holder uanset validiteten af de anvendte antagelser.

3.3.2. Omkostninger relativt til effekt

Generelt vanskeliggøres en opgørelse af omkostninger relativt til effekt af, at der kun foreligger få og utilstrækkelige forsøg, som sammenligner de tre behandlinger indbyrdes (14;17;18). Strengt taget foreligger der ingen dokumentation for forskelle i hverken dødelighed eller bivirkningsprofil mellem octreotid, terlipressin og sclerosering. På den baggrund vil det være nærliggende at anbefale octreotid, da dette er billigst, men manglende dokumentation for forskelle er ikke nødvendigvis ensbetydende med identisk effekt. En nuancering af diskussionen af alternativer til octreotid finder man i vurderingerne af effekter på baggrund af forskellige placebo-kontrollerede forsøg samt på aggregerede data for medicinsk versus kirurgisk behandling.

Octreotid sammenlignet med terlipressin

I de forsøg, der direkte sammenligner octreotid og terlipressin, kan der ikke ses forskel på behandlingerne angående dødelighed, men der er forskel til fordel for octreotid med hensyn til evnen til at kontrollere den initiale blødning. Grundet det lave antal forsøg (3 forsøg) er det dog CHBG's vurdering, at der ikke kan træffes endelige konklusioner om effekten af de to behandlinger relativt til hinanden, og der henvises til de placebokontrollerede forsøg, hvori terlipressin har demonstreret signifikant effekt på dødelighed (18), hvilket somatostatin og somatostatin-analoger som octreotid ikke har været i stand til (17).

Medicinsk behandling med terlipressin har i kliniske forsøg en dokumenteret signifikant effekt på dødelighed med en relativ risikoreduktion på 34% relativ til placebo (18). For octreotid kan der ikke dokumenteres nogen signifikant effekt på dødelighed (17). Begge estimater er omgivet af meget brede konfidensintervaller, men hvis der for eksemplets skyld tages udgangspunkt i den observerede relative risikoreduktion på 34% for terlipressin og en relativ risikoreduktion på 0% for octreotid, og der samtidig forudsættes en generel dødelighed på 36% som følge af blødende esophagusvaricer (dette antal er fundet i kontrolgruppen på syv kliniske forsøg, der sammenligner terlipressin med placebo), vil behandling med terlipressin nedsætte den absolute dødelighed med 12% (18).

Relateres disse tal til, at der i Danmark antages at være 3.250 årlige tilfælde af akut blødning fra esophagusvaricer, vil terlipressin forventeligt kunne forebygge 398 dødstilfælde om året (målt som dødelighed inden for 42 dage efter blødningsepisoden). Det giver en pris pr. forebygget dødstilfælde på 104.085 kr., idet den årlige prisforskel på medicinsk behandling med octreotid og terlipressin er 41.405.130 kr.

Om dette bliver betragtet som omkostningseffektivt eller ej afhænger i nogen grad af, hvor længe den forventede restlevetid er. Det vides, at restlevetiden for en cirrosepatient i gennemsnit ikke kan forventes at overstige 3-4 år; dog må den forventede restlevetid formodes at være væsentligt mindre for patienter med blødende esophagusvaricer, men den kendes ikke præcist. Hvis den forventede restlevetid er mindst 6 måneder, ville omkostningerne pr. vundet leveår ikke overstige, hvad der anses normalt for en række andre rutinemæssige behandlinger.⁸ Det bør dog bemærkes, at ovenstående beregninger er forbundet med meget stor statistisk usikkerhed. Hvis samme data eksempelvis blev anvendt i en sundhedsøkonomisk ansøgning om generelt tilskud til lægemidler, jf. Sygesikringens §7, ville disse ikke blive anerkendt som valide.

Terlipressin sammenlignet med sclerosering

Hvis octreotid fravælges som behandlingsalternativ på grund af den manglende dokumenterede effekt på dødelighed, indsnævres behandlingsalternativerne til valget mellem terlipressin og sclerosering. Et enkelt studie sammenligner terlipressin og sclerosering, mens seks forsøg sammenligner octreotid og sclerosering. Ingen af forsøgene kan demonstrere signifikante forskelle mellem den medicinske og endoskopiske behandling for nogen klinisk meningsfulde effektmål. Men samles resultaterne fra alle de kliniske forsøg, der sammenligner medicinsk behandling (vasopressin (+/- nitroglycerin), terlipressin, somatostatin eller octreotid) med sclerosering, ses signifikant forskel i antallet af bivirkninger (14). Den relative risiko for udvikling af alvorlige bivirkninger er på 0,05 ved sclerosering frem for medicinsk behandling generelt, hvilket med 3.250 akutte blødninger om året vil sige, at 163 patienter kan forventes at udvikle alvorlige bivirkninger ved behandling med sclerosering frem for med terlipressin. I de efterfølgende beregninger antages, at den samlede risikoreduktion for medicinsk behandling er gældende for terlipressin.

I de ovenfor konstruerede scenarier er der imidlertid ikke tale om, at patienterne behandles endoskopisk eller medicinsk. I stedet antages det, at de 10% af patienterne, for hvem blødningen ikke standses af den primære

⁸ Der findes ingen officiel grænse for, hvor meget et vundet leveår "må" koste i det danske sundhedsvæsen, men sundhedsøkonomer refererer ofte til det engelske NICE, som i nogle sammenhænge har anvendt et beløb svarende til ca. 250.000 kr.

behandling, efterfølgende gives den supplerende behandling. Her sammenlignes det tilfælde, hvor alle patienter gives terlipressin og 10% herudover får sclerosering, med det tilfælde hvor alle patienter gives sclerosering og 10% herudover får terlipressin.

I de akkumulerede kliniske forsøg, der ligger til grund for antagelsen om, at terlipressin er forbundet med færre bivirkninger end sclerosering, udviklede 3,5% af de patienter, der blev behandlet med sclerosering, alvorlige bivirkninger, mens 0,5% af de patienter, der modtog medicinsk behandling, udviklede tilsvarende alvorlige bivirkninger (14). Lægges disse tal til grund for en beregning af antallet af alvorlige bivirkninger ved førstebehandling med sclerosering versus terlipressin, vil 116 ud af 3.250 behandlede patienter udvikle alvorlige bivirkninger ved førstebehandling med sclerosering og 33 ved førstebehandling med terlipressin. Der kan således potentielt undgås 83 tilfælde af alvorlige bivirkninger om året i Danmark, og prisen pr. undgået alvorlig bivirkning vil være 354.959 kr., idet besparelsen ved anvendelse af sclerosering frem for terlipressin som førstebehandling jf. ovenstående er 28.219.246 kr.

Alvorlige bivirkninger omfatter de tilfælde, hvor det har været nødvendigt at standse den eksperimentelle behandling og/eller igangsætte supplerende behandling (14). Konkrete eksempler på alvorlige bivirkninger som følge af sclerosering er lungebetændelse, sår i spiserøret, perforation af spiserøret og blodforgiftning som følge af sårinfektion (14) - alle bivirkninger, der også ses i Danmark (se tabel 3-7). Der er tale om alvorlige bivirkninger, som kan være dødelige. Men 354.959 kr. pr. forebygget bivirkning ligger nok i den høje ende af, hvad der fra et sundhedsøkonomisk rationale traditionelt er betalingsvilje for, da andre sundhedsprogrammer formentlig ville kunne give mere effekt for de samme penge. Igen bør det imidlertid understreges, at de økonomiske beregninger er baseret på data, som statistisk set er svage, og signifikansen er opnået ved at poole data, som umiddelbart ikke er sammenlignelige. Det er derfor tvivlsomt, hvor meget vægt man bør tillægge de økonomiske estimater, der er sammenfattet i tabel 3-15.

Tabel 3-15. Illustrative beregninger af effekt (undgået dødelighed eller undgået alvorlig bivirkning) relativt til omkostninger for terlipressin versus octreotid henholdsvis sclerosering om året i Danmark

Behandling	Alternativ	Effekt	Antal/år	Prisforskel/år	Effekt/pris
Terlipressin	Octreotid	Dødelighed (42 dage)	396	41.405.130 kr.	104.558 kr.
Terlipressin	Sclerosering	Alvorlige bivirkninger	83	28.219.246 kr.	354.959 kr.

Diskussion

En opgørelse af omkostninger relativt til effekter af terlipressin, octreotid og sclerosering peger på, at de behandlinger, som ifølge CHBG's systematiske oversigter er de mest effektive, også er de mest omkostningstunge.

Terlipressin er således også den dyreste af de tre vurderede behandlinger med en prisforskel på 41,4 mio. kr. i forhold til octreotid og 28,2 mio. kr. i forhold til sclerosering.

Sættes omkostningerne relativt til effekten af de forskellige behandlinger, kan det meget groft skønnes, at det ved behandling med terlipressin frem for octreotid vil være muligt at forebygge 396 dødstilfælde om året som følge af akut blødning. Prisen pr. undgået dødstilfælde skønnes endvidere at være 104.558 kr., hvilket ikke i sig selv er opsigtsvækkende.

I forhold til sclerosering skønnes det, at behandling med terlipressin vil gøre det muligt at forebygge 83 alvorlige bivirkninger om året som følge af den akutte behandling. Prisen pr. undgået alvorlig bivirkning anslås i dette tilfælde at være 354.959 kr., hvilket trods bivirkningernes alvor er en forholdsvis høj pris set i lyset af, at andre forebyggende sundhedsprogrammer, som er bedre dokumenteret, men ikke rutinemæssigt tilbydes, formodentlig vil kunne give mindst lige så stor effekt for de samme ressourcer.

Analysen peger på, at terlipressin ikke entydigt er at betegne som sundhedsøkonomisk hensigtsmæssig at anvende i klinisk praksis. Med de i analysen nævnte metodemæssige og væsentlige statistiske forbehold synes effekten af terlipressin i forhold til octreotid at stå mål med omkostningerne, hvorimod fordelene i forhold til sclerosering forekommer relativt dyre. Generelt er det statistiske grundlag i de medicinske forsøg, som den sundhedsøkonomiske analyse er baseret på dog så usikkert, at der ikke kan gives sundhedsøkonomiske anbefalinger om behandlingsvalg.

Opmærksomheden skal desuden henledes på de behandlinger, der trods anvendelse i praksis ikke er inkluderet i analysen. Banding må antages at være en smule dyrere end sclerosering, da det teknisk er mere udfordrende og kræver tilstedeværelse af en særdeles erfaren endoskopør, men omvendt er det også forventningen, at banding er forbundet med færre bivirkninger. Når der foreligger kliniske forsøg til at demonstrere effekten af banding relativt til sclerosering, vil det være relevant at afgøre, om en evt. positiv effekt står mål med de yderligere omkostninger, der er forbundet med behandlingen - ikke bare relativt til sclerosering, men også til medicinsk behandling med fx terlipressin.

Angående en kombination af medicinsk og kirurgisk behandling forekommer det betydeligt mere tvivlsomt, om en sådan vil stå mål med omkostningerne. For det første er kombinationsbehandlingen betydeligt dyrere end sclerosering og terlipressin alene. For det andet undgås ingen bivirkninger, og behandling med sclerosering og terlipressin alene er i stand til at forebygge dødelighed hos 90%. Spørgsmålet vil være, om kombinationsbehandling mere effektivt forebygger dødelighed, da alle patienter i de ovenfor anførte

scenarier gives komplementærbehandlingen i de tilfælde, hvor den primære behandling ikke er i stand til at standse blødningen. Er det tilfældet, kan kombinationsbehandlingen af medicinsk og kirurgisk behandling vise sig relevant. Men er det ikke tilfældet, eller er forskellen meget lille, vil det - omkostningerne taget i betragtning - være særdeles tvivlsomt, om kombinationsbehandling i samfundsøkonomisk perspektiv kan betragtes som hensigtsmæssig.

For at kunne belyse disse alternativer er det nødvendigt at gennemføre randomiserede kliniske forsøg, som systematisk sammenligner de forskellige behandlingsformer.

3.3.3. Konklusion

Terlipressin til patienter med akut blødning fra esophagusvaricer er 41,4 mio. kr. dyrere end octreotid og 28,2 mio. kr. dyrere end sclerosering. Om meromkostningerne står mål med effekten, kan imidlertid ikke afgøres, da terlipressin ikke er vurderet i forhold til octreotid og sclerosering i tilstrækkeligt store kliniske forsøg. En mere nuanceret og definitiv sundhedsøkonomisk vurdering vil kræve, at der udarbejdes nye kliniske forsøg, som systematisk sammenligner de forskellige behandlingsformer.

3.4. Antibiotikaprofylakse til cirrosepatienter med gastrointestinal blødning

Antibiotika til cirrosepatienter med gastrointestinal blødning er på baggrund af CHBG's oversigter vurderet som effektiv som følge af dokumenteret effekt på dødelighed relativt til placebo/ingen behandling. Nedenfor foretages en analyse af omkostningerne ved en generel indførelse af antibiotikaprofylakse til cirrosepatienter med gastrointestinal blødning, herunder omkostningerne ved forskellige typer af antibiotika.

3.4.1. Væsentlige antagelser i forbindelse med analysen

Nedenfor redegøres for de væsentlige antagelser, der er gjort i forbindelse med patienternes tilstand, behandlingsforløbet og antallet af patienter, der udvikler infektion, og forlængelse af indlæggelsen grundet infektion.

Antagelser om patienternes tilstand

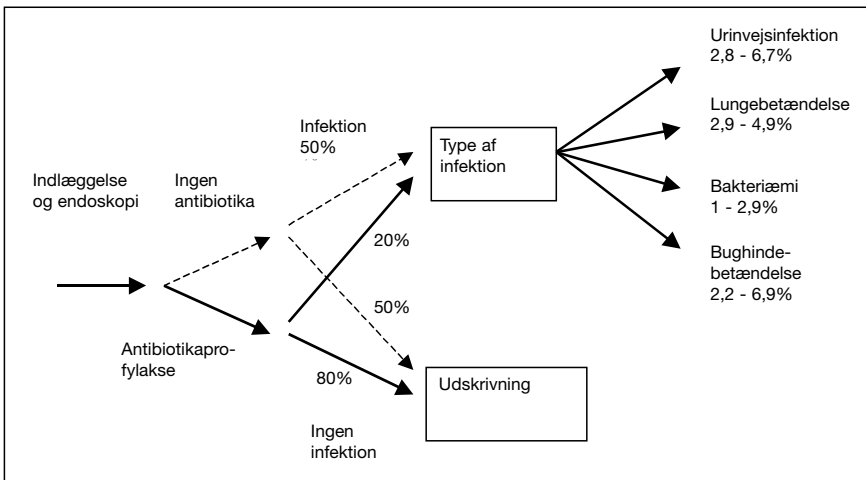
Det antages på baggrund af den nære sammenhæng mellem alkohol og cirrose, sygdommens forløb og komplikationer samt den typiske alder for patienter med cirrose (50-70) år, at en stor del af de patienter, der indlægges med gastrointestinal blødning, er førtidspensionerede, sygemeldte eller på overførselsindkomst. Konkret antages det, at 10% af patienterne er i arbejde. Da der er tale om en usikker antagelse, er der imidlertid gennemført følsomhedsanalyser i forhold til en erhvervsfrekvens på 5, 10, 15 og 20%.

Antagelser om behandlingsforløbet

De forskellige behandlingsforløb for indlagte patienter med gastrointestinal blødning kan illustreres ved hjælp af figur 3-1, hvor hyppigheden af hver enkelt infektionstype med og uden antibiotikaproylakse er angivet.

Figuren er en forenkling af virkeligheden, idet en patient ofte vil pådrage sig mere end én af de fire nævnte infektioner. Infektionerne optræder således ofte som følge af hinanden, hvor fx en simpel urinvejsinfektion kan spredes til blodbanen og forårsage bakteræmi. I praksis er det dog næsten umuligt at opgøre, hvorledes infektionerne optræder i forhold til hinanden, og de vil derfor blive behandlet hver for sig. De angivne sandsynligheder i beslutningstræerne er alle betingede sandsynligheder.

Figur 3-1. Forløb med og uden antibiotikaproylakse (35)



Antagelser om antallet af patienter, der udvikler infektion

Af figur 3-1 fremgår, at det ikke med sikkerhed kan fastslås, hvor mange patienter der udvikler infektioner. I den følgende analyse er et simpelt gennemsnit af de viste hyppigheder således anvendt.

Med udgangspunkt i, at 3.250 patienter om året indlægges med henblik på behandling af gastrointestinal blødning, antages infektionerne fordele sig som vist i tabel 3-16.

Tabel 3-16. Antal og fordeling af patienter med de fire infektionstyper med og uden antibiotikaproylakse

Infektionstype	Gennemsnitlig hyppighed uden profylakse	Antal patienter uden profylakse	Relativ risiko for infektion med profylakse	Antal patienter med profylakse
Urinvejsinfektion	20%	650 patienter	0,23	150 patienter
Lungebetændelse	8%	260 patienter	0,49	127 patienter
Bakteriæmi	8%	260 patienter	0,26	68 patienter
Peritonitis	15%	488 patienter	0,31	151 patienter

Antagelser om forlængelse af indlæggelse grundet infektion

Ved opgørelsen af de indirekte omkostninger i forbindelse med den forlængede indlæggelse er de tidligere anvendte antagelser fra tabel 3-7 benyttet. Det er således antaget, at en lungebetændelse resulterer i ni dages ekstra indlæggelse; peritonitis i to ekstra sengedage og bakteræmi i seks i ekstra indlæggelsesdage.⁹ Det antages, at urinvejsinfektioner ikke resulterer i forlænget indlæggelsestid, eftersom disse formodes at være mindre komplicerede og kan behandles peroralt.

3.4.2. Omkostninger ved indførelse af antibiotikaproylakse

Nedenfor redegøres for omkostningerne ved indførelse af antibiotika.

Direkte omkostninger indenfor sygehussektoren

De direkte omkostninger indenfor sygehussektoren i forbindelse med de fire forskellige typer af infektioner består dels af udgifter til behandling i form af penicillin eller anden type af antibiotika, dels det ekstra antal sengedage, der må påregnes, hvis patienterne pådrager sig en infektion.

Omkostningsopgørelsen anvender de gældende DRG-takster for henholdsvis lungebetændelse, bakteræmi og spontan bakteriel peritonitis. Det har ikke været muligt at finde en takst for urinvejsinfektion, hvorfor omkostningerne til antibiotikabehandling af infektionen er anvendt som udtryk for de marginale omkostninger i forbindelse med denne behandling.¹⁰

Tabel 3-17. Samlede direkte omkostninger indenfor sygehusvæsenet henholdsvis med og uden antibiotikaproylakse

Intervention	Antal infektioner	Enhedspris	Direkte omkostninger
Uden antibiotikaproylakse			
Urinvejsinfektion	650	115 kr.	74.500 kr.
Lungebetændelse	260	35.469 kr.	9.221.940 kr.
Bakteræmi	260	25.230 kr.	6.559.800 kr.
Peritonitis	488	10.713 kr.	5.222.588 kr.
Samlede direkte omkostninger			21.079.078 kr.
Med antibiotikaproylakse			
Urinvejsinfektion	150	115 kr.	17.193 kr.
Lungebetændelse	127	35.469 kr.	4.518.751 kr.
Bakteræmi	68	25.230 kr.	1.705.548 kr.
Peritonitis	151	10.713 kr.	1.619.002 kr.
Samlede direkte omkostninger			7.860.493 kr.

⁹ Den antagne forlængede liggetid ved peritonitis som komplikation til patienter med gastrointestinal blødning er formodentlig noget konservativt fastsat. I mangel af bedre data antages det imidlertid, at de følger liggetiderne ved selvstændig indlæggelse for samme diagnose.

¹⁰ Ved behandling af urinvejsinfektion gives kvinder sulfamethizol (1 g x 2 dagligt i tre dage), og mænd gives ligeledes sulfamethizol (1 g x 2 dagligt i fem dage). Nogle gange er dette en tilstrækkelig behandling. Urinvejsinfektionen kan derefter, afhængigt af mikrobiologisk svar, behandles med en række forskellige præparater. Prisen for behandling med norfloxacin, der gives peroralt 2 gange dagligt à 400 mg i 3-10 dage, er anvendt ved udregningen, da det er det dyreste behandlingspræparat.

Som det fremgår af tabel 3-17, er de direkte omkostninger i forbindelse med behandlingen af de pågældende infektionstyper mere end 13 mio. kr. dyre-re, hvis der ikke anvendes antibiotikaproylaxe i forhold til, hvis der blev givet profylaxe.

Antibiotikaproylaxe

Den profylaktiske intervention består i, at patienterne indtager antibiotika i forbindelse med og i dagene efter, at de skal have foretaget endoskopi. Udgiften til dette antibiotikum er en direkte omkostning for sygehusvæsenet.

Størstedelen af de forsøg, der indgår i meta-analysen, anvender 400-800 mg norfloxacin eller 400-1.000 mg ciprofloxacin i syv dage (35). For at moni-torere blødningen, indtil den er stoppet, vil det i kortere intervaller være nød-vendigt at suge blodet op fra maven gennem en nedlagt sonde. Dette gør virkningen af tabletbehandlingen usikker, idet de opløste tabletter med stor sandsynlighed vil blive suget med op. Det er derfor ofte nødvendigt at give antibiotika intravenøst for at sikre en tilstrækkelig effekt, indtil blødningen er stoppet, hvorefter man evt. kan overgå til tabletbehandling. Af et syv dages behandlingsforløb antages de to første dage i behandling at foregå intrave-nøst, mens de fem næste dages behandling er tabletbaseret. Da patienter indlagt med gastrointestinal blødning under alle omstændigheder skal have anlagt drop, tages der alene udgangspunkt i medicinprisen.

Ved beregning af de samlede omkostninger ved indførsel af antibiotikaproylaxe benyttes ciprofloxacin, da det er det billigste præparat og norfloxacin ikke markedsføres til intravenøs behandling i Danmark.

Ifølge det danske Lægemiddelkatalog findes ciprofloxacin ikke som 400 mg tabletter, hvorfor beregningerne i stedet er baseret på 500 mg tabletter (47).

De aktuelle priser på de billigste præparater med det aktive virkemiddel er 79,70 kr. for 10 stk. tabletter med 500 mg ciprofloxacin. Tabletpri-sen er der-ved 7,97 kr. 200 ml infusionsvæske med 2 mg/ml koster ved køb af 12 x 200 ml 373,93 kr. (47). Ved intravenøs behandling tages der udgangspunkt i en dosering på mellem 400 og 800 mg, jf. Lægemiddelkatalogets dose-ringsanbefalinger. Den samlede pris for profylaksen bliver da:

- Ciprofloxacin intravenøst i to dage: 400-800 mg koster 747,85-1.495,70 kr.
- Ciprofloxacin (tablet) i fem dage: 400-1.000 mg koster 39,85-79,70 kr.

Omkostningerne til forebyggelse udregnes for 1.625 mennesker behandlet med 400 mg ciprofloxacin intravenøst i to dage og 500 mg ciprofloxacin oralt i fem dage samt 1.625 mennesker behandlet med 800 mg ciprofloxacin intravenøst i to dage og ciprofloxacin 1.000 mg i fem dage. Resultatet

fremgår af tabel 3-18. Omkostninger udgør et overestimat, da en del patienter dør, før den forebyggende behandling er tilendebragt.

Tabel 3-18. Totale omkostninger til selve forebyggelsen

Antibiotikaproylaxse	Antal patienter	Pris forebyggelse	Totale omkostninger
400/500 mg ciprofloxacin	1.625	787,70 kr.	1.280.013 kr.
800/1.000 mg ciprofloxacin	1.625	1.575,40 kr.	2.560.025 kr.
Samlede omkostninger			3.840.038 kr.

Ved en udgift til medicin på knap 4 mio. kr. er det således muligt at spare ca. 13 mio. kr. alene inden for sygehussektoren; dvs. en nettobesparelse på ca. 9 mio. kr. Dertil kommer besparelser i form af de indirekte omkostninger, der er forbundet med infektionsformerne og den deraf forlængede indlæggelsestid. Nedenfor opgøres de indirekte omkostninger med og uden antibiotikaproylaxse.

Indirekte omkostninger

Som tidligere nævnt er langt fra alle i patientgruppen i stand til at have fast arbejde. En ukendt andel af patienterne har dog arbejde, og som tidligere nævnt antages det, at denne andel svarer til omkring 10% af patienterne. Det forudsættes ligeledes, at de patienter, der har arbejde, fordeler sig jævnt for de fire infektionstyper.

Produktionstabt skyldes dels indlæggelse og behandling af den primære lidelse – den gastrointestinale blødning, dels behandling af evt. opståede infektioner. Det antages, at den indlæggelsestid, der er direkte forbundet med behandling af blødningen, er den samme med og uden proylaxse, og der vil derfor udelukkende blive set på den tabte arbejdsfortjeneste, som opstår på baggrund af infektionsbehandling.

Værdien af tabt arbejdsfortjeneste opgøres som den indkomst, personen kunne have indtjent i den periode, vedkommende er syg og indlagt for sin infektion. Den tabte arbejdsfortjeneste beregnes således på baggrund af en gennemsnitlig timeløn i Danmark, der sættes til 193,50 kr. (53). Med en arbejdsuge på 37 timer giver dette en dagløn på 1.432 kroner.

Som tidligere nævnt er der ingen antagelser om, at indlæggelsestiden for patienter med urinvejsinfektion bliver forlænget, da behandlingen ikke nødvendigvis skal ske på hospital. Dermed har disse patienter ingen tabt arbejdsfortjeneste i forbindelse med infektionen, fordi de principielt bør være i stand til at genoptage arbejdet dagen efter udskrivelsen.

De indirekte omkostninger forbundet med produktionstabt til den forlængede behandling af de opståede infektioner fremgår af tabel 3-19.

Tabel 3-19. Antal patienter med tabt arbejdsfortjeneste grundet infektion

Infektion	Patienter med arbejde	Forlænget indlæggelsestid	Indirekte omkostninger
Uden antibiotikaprofylakse			
Lungebetændelse	26 patienter	9 dage	335.088 kr.
Bakteriæmi	26 patienter	6 dage	223.392 kr.
Peritonitis	49 patienter	2 dage	139.620 kr.
Totale indirekte omkostninger			698.100 kr.
Med antibiotikaprofylakse			
Lungebetændelse	13 patienter	9 dage	164.193 kr.
Bakteriæmi	7 patienter	6 dage	58.082 kr.
Peritonitis	15 patienter	2 dage	43.282 kr.
Totale indirekte omkostninger			265.557 kr.

Uhåndgribelige omkostninger

De uhåndgribelige omkostninger i forbindelse med bakterieinfektioner omfatter resistensproblemer, problemer med kompliance samt angst hos patienten og dennes pårørende. Disse omkostninger er dog ikke umiddelbart mulige at opgøre.

I situationer, hvor man anvender antibiotika, skal der dog altid være opmærksomhed på problemer med resistensudvikling. Disse afhænger dog stærkt af graden af compliance, dvs. hvorvidt patienterne tager den ordinerede medicin. Dette problem kan ikke udelukkes, men er dog begrænset til de patienter med urinvejsinfektion, som ikke er indlagt, da det formodes, at man ved intravenøs behandling på hospital ikke undlader at give medicinen. Det vurderes derfor, at de uhåndgribelige omkostninger i forbindelse med resistensudvikling og compliance er minimale.

Totale omkostninger med og uden profylakse

De totale omkostninger ved behandlingspraksis uden antibiotikaprofylakse er i tabel 3-20 udregnet som summen af de direkte og indirekte omkostninger.

Tabel 3-20. Totale omkostninger med og uden forebyggelse af infektioner

Omkostninger uden antibiotikaprofylakse	
Direkte omkostninger for behandling af de fire infektioner	21.079.078 kr.
Indirekte omkostninger i forbindelse med tabt arbejdsfortjeneste	698.100 kr.
Totale omkostninger	21.777.178 kr.
Omkostninger med antibiotikaprofylakse	
Direkte omkostninger til selve forebyggelsen	3.840.038 kr.
Direkte omkostninger for behandling af de fire infektioner	7.860.493 kr.
Indirekte omkostninger i forbindelse med tabt arbejdsfortjeneste	265.557 kr.
Totale omkostninger	11.966.088 kr.
Potentiel besparelse ved at indføre antibiotikaprofylakse	9.811.089 kr.

Følsomhedsanalyser

Ved beregning af omkostningerne med og uden profylakse er der gjort en række antagelser. Der er bl.a. benyttet et gennemsnit i forhold til antallet af patienter, der udvikler infektioner, idet hyppigheden af de fire forskellige infektionstyper er angivet som intervaller. I det følgende er omkostningerne opgjort på baggrund af tallene i tabel 3-20.

Tabel 3-21. Antal patienter der får en infektion

Antal patienter	Uden antibiotikaprofylakse		Med antibiotikaprofylakse	
	Minimum	Maksimum	Minimum	Maksimum
Urinvejsinfektion	(12%) 390 patienter	(29%) 943 patienter	90 patienter	217 patienter
Lungebetændelse	(6%) 195 patienter	(10%) 325 patienter	96 patienter	159 patienter
Bakteriæmi	(4%) 130 patienter	(11%) 358 patienter	34 patienter	93 patienter
Peritonitis	(7%) 228 patienter	(23%) 748 patienter	71 patienter	232 patienter

De indirekte omkostninger er ligeledes beregnet for hvert enkelt patientforløb. Det antages fortsat, at 10% af patienterne er erhvervsaktive. De samlede omkostninger ved henholdsvis et minimumsantal, et maksimum samt det i analysen anvendte antal er angivet i tabel 3-22.

Tabel 3-22. Omkostningerne ved forskellige hyppigheder af infektioner

	Direkte omkostninger	Indirekte omkostninger	Totale omkostninger
Minimum omkostninger uden profylakse	12.678.413 kr.	428.168 kr.	13.106.581 kr.
Minimum omkostninger med profylakse	5.007.687 kr.	172.384 kr.	5.180.071 kr.
Omkostninger til profylakse	3.840.038 kr.	0 kr.	3.840.038 kr.
Besparelse	3.830.688 kr.	255.784 kr.	4.086.472 kr.
Maksimum omkostninger uden profylakse	28.663.505 kr.	940.108 kr.	29.603.613 kr.
Maksimum omkostninger med profylakse	10.500.966 kr.	351.470 kr.	10.852.436 kr.
Omkostninger til profylakse	3.840.038 kr.	0 kr.	3.840.038 kr.
Besparelse	14.322.501 kr.	588.638 kr.	14.911.139 kr.

Til sammenligning er den potentielle besparelse ved indførelse af antibiotikaprofylakse ved de i analysen anvendte hyppigheder af infektionerne 9.594.818 kr. Følsomhedsanalysen viser altså, at det – uanset høj eller lav hyppighed af de pågældende infektionstyper – kan betale sig at give antibiotikaprofylakse i forbindelse med endoskopering ved diagnosticering og behandling af blødende esophagusvaricer.

Følsomhedsanalyse af andelen af patienter med arbejde

Analysens beregninger af tabt arbejdsfortjeneste antager, at 10% af de indlagte patienter har et arbejde. Som nævnt er dette skøn usikkert, hvorfor der nedenfor foretages en følsomhedsanalyse af estimatet. Ved følsomhedsanalysen vil den tabte arbejdsfortjeneste i tilfælde af, at henholdsvis 5, 15 og 20% af patienterne er i arbejde, blive beregnet.

De indirekte omkostninger ved de pågældende procentsatser fremgår af tabel 3-23.

Tabel 3-23. Omkostningerne med og uden antibiotikaprofylakse for et variabelt antal patienter med arbejde

Andel i arbejde	Uden profylakse	Med profylakse	Besparelse
5% i arbejde	21.428.128 kr.	11.833.310 kr.	9.594.818 kr.
10% i arbejde	21.777.178 kr.	11.966.088 kr.	9.811.090 kr.
15% i arbejde	22.126.228 kr.	12.098.867 kr.	10.027.361 kr.
20% i arbejde	22.475.278 kr.	12.231.646 kr.	10.243.632 kr.

Som det fremgår af beregningerne, påvirkes de totale omkostninger ikke væsentligt af en ændring i andelen af patienter med arbejde.

3.4.3. Konklusion

Ved indførelse af antibiotikaprofylakse til patienter, som indlægges og behandles for blødende esophagusvaricer, kan den gennemsnitlige indlæggelsestid reduceres. Herved frigives personalemæssige og økonomiske ressourcer, som kan anvendes på anden vis inden for sundhedsvæsenet. Antibiotikaprofylakse er således ikke bare hensigtsmæssig ud fra et klinisk, men også et samfundsøkonomisk synspunkt.

Ved en udgiftsøgning på medicinområdet til antibiotikaprofylakse med ciprofloxacin på 3.840.038 kr. kan de samfundsmæssige omkostninger reduceres fra 21.777.178 kr. til 11.966.088 kr., dvs. en besparelse på knap 10 mio. kr.

4. Spørgeskemaundersøgelse om ansvarshavende lægers viden om og anvendelse af 36 interventioner

Som tredje fase i GRIP ("Getting research into practice") projektet gennemførtes i sommeren 2002 en spørgeskemaundersøgelse, der havde til formål at vurdere ansvarshavende lægers viden om og anvendelse af de interventioner, der var vurderet af Cochrane Hepato-Biliær Gruppen (CHBG). Ønsket var samtidig at identificere faktorer til forklaring af lægernes manglende anvendelse af effektive interventioner og anvendelse af interventioner uden dokumenteret effekt. Én intervention blev ikke inkluderet i undersøgelsen. Det var hepatitis B vaccine baseret på plasma, som ikke har været markedsført i Danmark siden 1989.

4.1. Metode

Nedenfor redegøres for undersøgelsens design, bearbejdning og analyse.

4.1.1. Undersøgelsesdesign

Spørgeskemaundersøgelsen blev gennemført blandt læger med ansvar for behandlingen af leverpatienter på ca. en tredjedel af de medicinske afdelinger, der i Danmark er beskæftiget med behandling af patienter med lever sygdomme.

Udvælgelse af medicinske afdelinger

Blandt de 67 medicinske afdelinger, der i sommeren 2002 var beskæftiget med behandling af leverpatienter i Danmark, blev 25 udvalgt som stikprøve.¹¹ Der blev foretaget en stratificeret udvælgelse baseret på sygestørrelse for herved både at opnå repræsentation af større og mindre sygehuse (54). Samtlige universitetsafdelinger (kategori 101) blev inkluderet for at opnå repræsentativitet for denne gruppe. Blandt de øvrige medicinske afdelinger (kategori 102, 103 og 104) blev der udvalgt en tredjedel ved blindet lodtrækning blandt sedler med numre, hvor en liste forbandt numre med afdelingernes navne. De små blandede medicinsk/kirurgiske afdelinger (kategori 105) blev ekskluderet med den begrundelse, at mange på under-

¹¹ Leverpatienter behandles på alle danske sygehuse, men det er kun H:S Rigshospitalet, der har en decideret hepatologisk afdeling. På de øvrige større sygehuse behandles leverpatienter i medicinsk gastroenterologiske eller fælles medicinsk og kirurgisk gastroenterologiske afdelinger. På de mindre sygehuse behandles patienterne på medicinsk afdeling eller i fælles medicinsk/kirurgisk afdeling.

søgelsestidspunktet stod overfor omlægning, nedlægning eller sammenlægning med andre afdelinger.¹²

De 25 afdelinger blev via brev anmodet om at medvirke i spørgeskemaundersøgelsen, og 24 (96%) sagde ja.

Andelen af udtrukne og medvirkende afdelinger indenfor hver sygehuskategori fremgår af tabel 4-1.

Tabel 4-1. Andel af medicinske afdelinger i Danmark, der medvirker i undersøgelsen

Sygehuskategori	Population	Udtrukken stikprøve		Deltagende stikprøve	
101	6	6	100%	5	83%
102	20	7	35%	7	35%
103	17	5	29%	5	29%
104	20	7	35%	7	35%
105	4	0	0%	0	0%
Total	67	25	37%	24	36%

Kilde: Virksomheden ved sygehuse 1999. Sundhedsstatistikken 2001:2. Kbh., Sundhedsstyrelsen, 2001.

Udvælgelse af respondenter

Fra hver af de fireogtyve deltagende afdelinger blev den administrerende overlæge anmodet om at udlevere en liste over afdelingens læger med angivelse af titel. Lægernes speciale(r) blev indhentet via Lægeforeningens Vejviser (56). De afdelinger, der ikke havde hepatologer eller gastroenterologer ansat, blev kontaktet med henblik på at afgøre, hvilke overlæger der lokalt havde ansvar for behandlingen af leverpatienter. Blandt overlæger med speciale i hepatologi/gastroenterologi eller lokalt ansvar for behandlingen af leverpatienter blev der fra hver afdeling tilfældigt udvalgt tre eller – hvis der var færre ansat – samtlige. Fra hver afdeling blev der endvidere tilfældigt udvalgt tre afdelingslæger, sygehuslæger eller 1. reservelæger uden speciale i gastroenterologi/hepatologi, eller – hvis færre var ansat – samtlige. Udvælgelsen foregik ved blindet lodtrækning blandt sedler med numre, som på en liste blev forbundet med lægernes navne.

Tabel 4-2 sammenfatter antallet af overlæger og afdelingslæger/sygehuslæger/1. reservelæger, der på denne måde blev udvalgt som respondenter, fordelt efter speciale og sygehuskategori.

¹² Opdelingen af sygehuse henviser til Sundhedsstyrelsens gruppering af sygehuse fra 1999. Kategori 101 betegner store, stærkt specialiserede sygehuse med betydelige lands- og landsdelsfunktioner. Kategori 102 betegner store, specialiserede sygehuse med betydelige amtsfunktioner og i enkelte tilfælde også lands- og landsdelsfunktioner. Kategori 103 betegner lokalsygehuse med mindst tre kliniske afdelinger, mens kategori 104 betegner små delte sygehuse med en medicinsk og kirurgisk afdeling foruden anæstesi og røntgendiagnostik. Kategori 105 betegner små blandede sygehuse med fælles medicinsk/kirurgisk afdeling (55).

Table 4-2. Udvalgte respondenter fordelt på stilling, speciale og sygehuskategori

Stilling	Speciale*	101	102	103	104	I alt
Overlæge	Hepatologi	3	2	0	0	5
	Gastroenterologi	11	12	7	5	35
	Infektionsmedicin	0	3	1	0	4
	Intern medicin	1	0	2	7	10
I alt		15	17	10	12	54
Afdelingslæge/sygehuslæge/ 1. reservelæge	Intern medicin	2	2	4	2	10
	Andet**	8	16	9	11	44
I alt		10	18	13	13	54
Total		25	35	22	21	108

* Angivelsen refererer til lægernes speciale. Graden af specialisering i forhold til leverpatienter er i faldende orden: 1) Hepatologi, 2) gastroenterologi, 3) infektionsmedicin, 4) intern medicin og 5) andet.

** Kategorien samler læger med speciale i almen medicin, allergologi, læger uden speciale samt læger der ikke figurerer i Lægeforeningens Vejviser (56).

Design af spørgeskema

Spørgeskemaet blev struktureret efter de seksten diagnoser, der er omfattet af CHBG's systematiske oversigter og refereret i kapitel 2. For hver diagnose blev de interventioner, der var vurderet af CHBG, listet. Hepatitis B vaccine baseret på plasma blev ekskluderet med den begrundelse, at behandlingen ikke længere markedsføres i det danske sundhedsvæsen.

For hver af de 36 listede interventioner blev der stillet et spørgsmål vedrørende lægens viden og et spørgsmål vedrørende lægens adfærd. Konkret blev lægen bedt om at anføre:

- Hvilke effektmål han mener, han vil kunne påvirke/påvirker gavnligt med interventionen.
- Hvor ofte han anvender interventionen i tilfælde af, at han i sin kliniske praksis møder patienter med den pågældende sygdom, som ikke frembyder kontraindikationer til interventionen.

Svarkategorierne var lukkede. Ved spørgsmålet vedrørende lægernes viden kunne der svares ja, nej eller ved ikke til 3-4 på forhånd specificerede effektmål plus en åben kategori med titlen "andet". Ved spørgsmålet vedrørende lægernes adfærd kunne der svares altid, ofte, sommetider, sjældent, aldrig eller ved ikke.

Bilag A viser som eksempel på de konkrete formuleringer i spørgeskemaet et udklip af spørgeskemaet for diagnosen: Cirrosepatient med gastrointestinal blødning, mens bilag B viser de effektmål, der var specificeret for hver diagnose.

4.1.2. Bearbejdning og analyse

Lægernes viden om og anvendelse af de 36 interventioner er deskriptivt belyst. Faktorer til forklaring af lægernes manglende anvendelse af effektive interventioner og anvendelse af interventioner uden dokumenteret effekt er analyseret ved en multipel regressionsanalyse.

Deskriptiv analyse

I analysen af lægernes viden om og anvendelse af de 36 interventioner er der taget udgangspunkt i lægernes aktive svar. Det vil sige, at der er sket en frasortering af svarene fra de læger, der 1) ikke har besvaret spørgsmålene, og 2) har svaret "ved ikke" til spørgsmålet om, hvor ofte de anvender interventionerne. Den relative overrepræsentation af 101 afdelinger i stikprøven er korrigeret ved at vægte observationer relateret til 101 afdelinger med 1/3 (54).

I analysen af lægernes viden om interventionernes effekt er der konstrueret en variabel kaldet "forventet effekt". Variablen indeholder fem gensidigt udelukkende kategorier kaldet dødelighed, sygelighed, surrogat-effekt, andet, intet og ved ikke. Den nøgle, der er anvendt til konstruktion af variabelen "forventet effekt", fremgår af tabel 4-3.

Tabel 4-3. Konstruktion af variabelen "forventet effekt" ved forskellige kombinationer af svar på spørgsmålet om hvilke af effektmålene dødelighed, sygelighed, surrogat-effektmål og andet, lægen mener, interventionerne påvirker*

Variabel	Lægens svar ved spørgsmålet om, hvorvidt han mener en intervention påvirker...			
	Dødelighed	Sygelighed	Surrogat-effektmål	Andet
Forventet effekt =				
Dødelighed	Ja	Ja, nej eller ved ikke	Ja, nej eller ved ikke	Ja, nej eller ved ikke
Sygelighed	Nej eller ved ikke	Ja	Ja, nej eller ved ikke	Ja, nej eller ved ikke
Surrogat-effekt	Nej eller ved ikke	Nej eller ved ikke	Ja	Ja, nej eller ved ikke
Andet	Nej eller ved ikke	Nej eller ved ikke	Nej eller ved ikke	Ja
Intet	Nej	Nej	Nej	Nej
Ved ikke	Ved ikke	Ved ikke	Ved ikke	Ved ikke

* De specifikke effektmål, der er vurderet for hver diagnose, fremgår af bilag B.

Det fremgår af tabel 4-3, at hvis en læge har sat kryds i ja ved spørgsmålet, om han mener, en given intervention påvirker dødelighed, så opfattes det således, at lægen mener, at interventionen har effekt på dødelighed (forventet effekt = "dødelighed"). Hvis lægen har svaret nej eller ved ikke til spørgsmålet, om han mener, at interventionen har effekt på dødelighed, men ja til spørgsmålet, om han mener, at interventionen har effekt på sygelighed, så opfattes det sådan, at lægen mener, at interventionen har effekt på sygelighed (forventet effekt = sygelighed). Og så fremdeles for surrogat-effektmål og "andet". Forventet effekt = ingen kræver, at lægen svarer nej til, at interventionen har effekt på samtlige anførte effektmål inklusive kategorien andet. Og ligeledes kræver forventet effekt = ved ikke, at lægen har svaret "ved ikke" til samtlige anførte effektmål inklusive kategorien andet.

Multipel regressionsanalyse

I analysen af lægernes manglende anvendelse af effektive interventioner og anvendelse af interventioner uden dokumenteret effekt er der anvendt en metode til regressionsanalyse rettet mod afhængige variable, der er ordinalskaleret (57).

Den afhængige ordinalskalerede variabel y er konstrueret ved at give numeriske værdier for lægernes anvendelse af effektive interventioner og interventioner uden dokumenteret effekt. En høj anvendelse af effektive interventioner og lav anvendelse af interventioner uden dokumenteret effekt giver en lav y -værdi, mens en lav anvendelse af effektive interventioner og høj anvendelse af interventioner uden dokumenteret effekt giver en høj y -værdi. Se tabel 4-4.

Tabel 4-4. Konstruktion af regressionsanalysens afhængige variabel y , som måles på ordinal skala

Rang	Effektive interventioner	Interventioner uden dokumenteret effekt
$Y =$	Lægens svar:	Lægens svar:
1	Altid	Aldrig
2	Ofte	Sjældent
3	Sommetider	Sommetider
4	Sjældent	Ofte
5	Aldrig	Altid

Implikationen af at konstruere y som ovenfor angivet er, at jo mere lægens svar afviger fra det ideal, hvor lægen altid anvender de effektive interventioner og aldrig anvender interventioner uden dokumenteret effekt, jo højere værdi har y . Negativt fortegn for de forklarende variables koefficienter (β) skal dermed fortolkes sådan, at pågældende forklarende variabel øger sandsynligheden for, at lægens svar er i overensstemmelse med vurderingen af effektivitet i kapitel 2.

Som mulige forklarende variable er inkluderet: Lægens viden om interventionens effekt, lægens titel, lægens speciale, lægens anciennitet, sygehusets specialisering og sygehusets geografiske placering.

Lægens viden om interventionens effekt er valgt ud fra en antagelse om, at læger med viden om interventionernes faktiske effekt oftere anvender de effektive interventioner og fravælger interventioner uden dokumenteret effekt end læger, der undervurderer effekten af effektive interventioner eller overvurderer effekten af interventioner uden dokumenteret effekt.

Lægens titel er valgt ud fra en antagelse om, at mere erfarne læger oftere anvender de effektive interventioner og fravælger interventioner uden dokumenteret effekt end mindre erfarne læger.

Lægens speciale er valgt ud fra en antagelse om, at de mere specialiserede læger oftere anvender de effektive interventioner og fravælger interventioner uden dokumenteret effekt end mindre specialiserede læger.

Lægens anciennitet er valgt ud fra en antagelse om, at mere erfarne læger oftere anvender de effektive interventioner og fravælger interventioner uden dokumenteret effekt end mindre erfarne læger.

Sygehusets specialisering er valgt ud fra en antagelse om, at de mere specialiserede sygehuse oftere anvender de effektive interventioner og fravælger interventioner uden dokumenteret effekt end mindre specialiserede sygehuse.

Sygehusets geografiske placering er valgt ud fra en antagelse om forskelle i behandlingspraksis i forskellige geografiske regioner.

Indholdet i variablene er nærmere specificeret i tabel 4-5.

Tabel 4-5. Indhold i forklarende variable

Betegnelse	Variable	Beskrivelse
Lægens viden om interventions effekt	CHBG overensstemmelse	I Hvis forventet effekt = dødelighed ved effektive interventioner Hvis forventet effekt = ingen ved interventioner uden dokumenteret effekt II Hvis forventet effekt = sygelighed ved effektive interventioner Hvis forventet effekt = andet eller ved ikke ved interventioner uden dokumenteret effekt III Hvis forventet effekt = surrogat-effekt mål ved effektive interventioner Hvis forventet effekt = surrogat-effekt mål ved interventioner uden dokumenteret effekt IV Hvis forventet effekt = andet eller ved ikke ved effektive interventioner Hvis forventet effekt = sygelighed ved interventioner uden dokumenteret effekt V Hvis forventet effekt = ingen effekt ved effektive interventioner Hvis forventet effekt = dødelighed ved interventioner uden dokumenteret effekt
Lægens titel*	Overlæge Ikke overlæge	Lægen er overlæge Lægen er afdelingslæge, sygehuslæge eller 1. reservelæge
Lægens speciale**	Hepatologi Gastroenterologi Infektionsmedicin Intern medicin Andet	Lægen er hepatolog Lægen er gastroenterolog Lægen er infektionsmediciner Lægen er intern mediciner Lægen er almen mediciner, har intet speciale eller figurerer ikke i Lægeforeningens Vejviser
Lægens anciennitet	År som cand.med. År i afdelingen	Antal år lægen har været cand.med. Antal år lægen har været i afdelingen
Sygehusets specialisering***	101 102 103 104	Lægen er tilknyttet et sygehus af type 101 Lægen er tilknyttet et sygehus af type 102 Lægen er tilknyttet et sygehus af type 103 Lægen er tilknyttet et sygehus af type 104
Sygehusets geografiske placering****	Jylland Fyn Sjælland	Lægen er tilknyttet et sygehus i Jylland Lægen er tilknyttet et sygehus på Fyn Lægen er tilknyttet et sygehus på Sjælland inkl. Bornholm

* Indgår som dummyvariabel med "ikke overlæge" som reference.

** Indgår som fire dummyvariable med "andet" som reference.

*** Indgår som tre dummyvariable med "104" som reference.

**** Indgår som to dummyvariable med "Sjælland" som reference.

Der er foretaget baglæns trinvis regression. Resultaternes robusthed er testet ved udvikling af forskellige modelspecifikationer. Valgte specifikationer og resultater fremgår af bilag C.

4.2. Resultater

Nedenfor gengives undersøgelsens resultater vedrørende viden, anvendelse og faktorer til forklaring af lægernes anvendelse af effektive interventioner og interventioner uden dokumenteret effekt. Først redegøres for svarprocenten i de inkluderede grupper.

4.2.1. Svarprocent og overvejelser om frafald

108 læger blev udvalgt til at besvare spørgeskemaet: 54 overlæger og 54 afdelingslæger/sygehuslæger/1. reservelæger. Blandt disse læger besvarede 66 spørgeskemaet (61%): 34 overlæger (63%), og 32 afdelingslæger/sygehuslæger/1. reservelæger (59%).

Tabel 4-6 viser svarprocenterne for overlæger og afdelingslæger/sygehuslæger/1. reservelæger fordelt på speciale og sygehuskategori.

Tabel 4-6. Svarprocenter efter stilling, speciale og sygehuskategori (antal og andel)

Titel	Speciale	101		102		103		104		I alt	
Overlæge	Hepatologi	2/3	67%	2/2	100%	0/0	-	0/0	-	4/5	80%
	Gastroenterologi	10/11	91%	7/12	58%	5/7	71%	0/5	0%	22/35	63%
	Infektionsmedicin	0/0	-	3/3	100%	1/1	100%	0/0	-	4/4	100%
	Intern medicin	0/1	0%	0/0	-	2/2	100%	2/7	29%	4/10	40%
I alt		12/15	80%	12/17	71%	8/10	80%	2/12	17%	34/54	63%
Afd.læge/ sgh.læge/ 1.res.læge	Intern medicin	2/2	100%	2/2	100%	1/4	25%	2/2	100%	7/10	70%
	Andet	6/8	75%	9/16	56%	4/9	44%	6/11	55%	25/44	57%
I alt		8/10	80%	11/18	61%	5/13	38%	8/13	62%	32/54	59%
Total		20/25	80%	23/35	66%	13/22	57%	10/21	40%	66/108	61%

Det fremgår af tabel 4-6, at 101-afdelingerne har den højeste svarprocent (80%) efterfulgt af 102- og 103-afdelingerne (66% og 57%). 104-afdelingerne ligger lavt i forhold til de øvrige (40%), primært på grund af en meget lav svarprocent blandt overlæger (17% mod 71-80% på de øvrige afdelinger). 103-afdelingerne har en forholdsvis høj svarprocent blandt overlæger (80%) mod en forholdsvis lav svarprocent blandt afdelingslæger/sygehuslæger/1. reservelæger (38%).

Der ses ikke umiddelbart tendens til, at nogle specialer er over- eller underrepræsenteret i forhold til stikprøven som helhed.

4.2.2. Ansvarshavende lægers viden om effekten af 36 interventioner

Variablen forventet effekt er sammenfattet i tabel 4-7 til 4-12. Tabel 4-7 sammenfatter den forventede effekt af de tre effektive interventioner, og tabel 4-8 sammenfatter den forventede effekt af de 14 interventioner uden dokumenteret effekt. Tabel 4-9 til 4-12 sammenfatter den forventede effekt af de 19 gråzoneinterventioner. I alle tabeller summer lægernes svar pr. konstruktion op til 100%. De svar, som er i overensstemmelse med CHBG's resultater, er fremhævet med gråt.

4-7. Forventet effekt af tre effektive interventioner

Diagnose	Intervention	Dødelighed	Sygelighed	Surrogat-effektmål	Andet	Ingen	Ved ikke	N
Paracetamol overdosis	N-acetylcystein	99%	0%	0%	0%	0%	1%	63
Akut blødning fra esophagusvaricer	Terlipressin	46%	12%	9%	13%	0%	20%	58
Cirrosepatiser med gastrointestinal blødning	Antibiotika-profylakse	29%	9%	7%	2%	11%	42%	55

Tabel 4-7 viser, at stort set alle ansvarshavende læger vurderer, at N-acetylcystein ved paracetamol overdosis har effekt på dødelighed, hvilket er i overensstemmelse med konklusionerne i CHBG's systematiske oversigt. Terlipressin ved akut blødning fra esophagusvaricer vurderes kun at have effekt på dødelighed af 46%. I alt 34% angiver, at behandlingen har effekt på sygelighed, surrogat-effekter (blødningsophør) eller "andet", og 20% angiver, at de ikke ved, hvilken effekt behandlingen har. Antibiotikaproylakse til cirrosepatiser med gastrointestinal blødning er den effektive behandling, som færrest læger har kendskab til effekten af: 29% angiver, at den forebyggende behandling har effekt på dødelighed; 42% angiver, at de ikke ved, hvilken effekt behandlingen har, og 11% at den ikke har effekt på nogen klinisk meningsfulde effektmål.

4-8. Forventet effekt af 14 interventioner uden dokumenteret effekt

Diagnose	Intervention	Dødelighed	Sygelighed	Surrogat-effekt mål	Andet	Ingen	Ved ikke	N
Asymptomatiske bærere af hepatitis B	Alfa-føtoprotein screening	26%	13%	0%	12%	21%	28%	56
	Leverultralydsscanning	20%	13%	0%	9%	26%	32%	56
	Komb. af leverultralydsscanning og alfa-føtoprotein screening	34%	16%	0%	7%	16%	27%	55
Akut hepatitis C	Lægeurter	0%	3%	3%	0%	39%	56%	47
Kronisk hepatitis C	Lægeurter	0%	3%	0%	0%	34%	64%	48
Paracetamol overdosis	Hæmoperfusion	37%	2%	1%	0%	12%	48%	52
Alkoholisk fibrose og cirrose	Colchicin	1%	9%	5%	2%	25%	59%	55
Alkoholisk cirrose	Anabole-androgene steroider	5%	7%	4%	0%	31%	53%	53
	Propylthiouracil	2%	7%	8%	2%	29%	52%	53
	S-adenosyl-L-methionin	5%	0%	9%	0%	17%	68%	53
Hepatisk encefalopati	Benzodiazepin receptor antagonist	2%	5%	24%	2%	15%	51%	51
	Kædeforgrenede aminosyrer peroralt	5%	11%	24%	0%	10%	50%	55
Leverkræft	Radiofrekvens varmebehandling	20%	31%	0%	0%	8%	42%	53
	Neoadjuvant og adjuvant behandling	6%	3%	1%	20%	3%	67%	52

Tabel 4-8 viser, at der for samtlige interventioner uden dokumenteret effekt kan findes eksempler på ansvarshavende læger, der vurderer, at interventionerne har effekt på sygelighed og dødelighed. Kun få læger angiver, at interventionerne ingen effekt har. Derimod vælger halvdelen af lægerne generelt at svare "ved ikke" som udtryk for, at de ikke har kendskab til interventionernes effekt for et eller flere af de effektmål, de er bedt om at forholde sig til.

4-9. Forventet effekt af én gråzoneintervention med effekt på klinisk betydende effektmål

Diagnose	Intervention	Dødelighed	Sygelighed	Surrogat-effekt mål	Andet	Ingen	Ved ikke	N
Akut blødning fra esophagusvaricer	Sclerosering	73%	13%	10%	0%	0%	4%	60

Tabel 4-9 viser, at generelt flere ansvarshavende læger vurderer, at sclerosering har effekt på dødelighed ved akut blødning fra esophagusvaricer, end læger vurderer, at terlipressin har det. Der er dog fortsat 23% af lægerne, der angiver, at behandlingen har effekt på sygelighed eller surrogat-effekt mål (blødningsophør), mens 4% angiver, at de ikke ved, hvilken effekt behandlingen har.

4-10. Forventet effekt af to gråzoneinterventioner med mulig effekt på klinisk betydende effektmål

Diagnose	Intervention	Dødelighed	Sygelighed	Surrogat-effektmål	Andet	Ingen	Ved ikke	N
Forebyggelse af hepatitis B blandt sundhedsprof.	Hepatitis B vaccine baseret på gær	59%	25%	2%	2%	1%	12%	56
Spontan bakteriel peritonitis	Antibiotika	87%	7%	0%	0%	0%	6%	59

Tabel 4-10 viser, at der generelt er flere læger, der vurderer, at de to gråzoneinterventioner med mulig effekt på klinisk betydende effektmål har effekt på sygelighed og dødelighed, end der er læger, der vurderer, at de effektive interventioner har det. Samtidig svarer færre læger "ved ikke".

4-11. Forventet effekt af 12 gråzoneinterventioner med effekt på surrogat-effektmål

Diagnose	Intervention	Dødelighed	Sygelighed	Surrogat-effektmål	Andet	Ingen	Ved ikke	N
Akut hepatitis C	Alfa-interferon	44%	15%	9%	0%	6%	27%	57
Kronisk hepatitis C	Ursodeoxycholsyre	8%	6%	9%	0%	28%	49%	50
	Alfa-interferon	50%	16%	8%	0%	1%	24%	55
	Komb. af alfa-interferon og ribavirin	56%	14%	7%	0%	0%	24%	55
Paracetamol overdosis	Aktivt kul	63%	16%	1%	2%	2%	17%	62
	Ventrikelskylling	68%	10%	1%	4%	8%	10%	59
	lpecacuanha	18%	13%	3%	0%	23%	43%	47
Primær biliær cirrose	Ursodeoxycholsyre	16%	27%	23%	4%	8%	21%	60
Akut blødning fra esophagusvaricer	Somatostatin og -analoger	34%	9%	18%	7%	2%	30%	54
Forebyggelse af gentagen blødning fra esophagusvaricer	Kirurgisk anastomose	30%	15%	31%	3%	3%	17%	52
	TIPS	47%	20%	15%	0%	0%	18%	57
Leverinsufficiens	Ekstrakorporale leverunderstøttende systemer	19%	7%	17%	2%	1%	54%	56

Tabel 4-11 viser, at over halvdelen af de ansvarshavende læger angiver, at de 12 gråzoneinterventioner med effekt på surrogat-effektmål har effekt på klinisk betydende effektmål som sygelighed og dødelighed, mens der generelt set kun er forholdsvis få læger, der angiver, at de har effekt på surrogat-effektmål.

4-12. Forventet effekt af fire gråzoneinterventioner med mulig effekt på surrogat-effektmål

Diagnose	Intervention	Dødelighed	Sygelighed	Surrogat-effektmål	Andet	Ingen	Ved ikke	N
Kronisk hepatitis B	Glukokortikosteroid før alfa-interferon	33%	20%	30%	0%	1%	17%	55
	Ursodeoxycholsyre	3%	18%	17%	0%	17%	46%	55
	Lægeurter	0%	2%	2%	2%	37%	56%	48
Hepatisk encefalopati	Kædeforgrenede aminosyrer parenteralt	7%	15%	21%	0%	4%	54%	53

Tabel 4-12 viser, at der også er en del ansvarshavende læger, der vurderer at de fire gråzoneinterventioner med mulig effekt på surrogat-effektmål har effekt på klinisk betydende effektmål som dødelighed og sygelighed. Selv for lægeurter til kronisk hepatitis B, som samtlige læger er enige om aldrig at anvende, findes der læger, som mener at lægeurter har effekt på sygelighed. For tre ud af fire gråzoneinterventioner med mulig effekt på surrogat-effektmål gælder det dog, at de fleste læger angiver, at de ikke ved, hvilken effekt behandlingerne har.

4.2.3. Ansvarshavende lægers anvendelse af 36 interventioner

Lægernes svar vedrørende anvendelse af de 36 interventioner er sammenfattet i tabel 4-13 til 4-18. Tabel 4-13 sammenfatter lægernes svar for de tre effektive interventioner, og tabel 4-14 sammenfatter lægernes svar for de 14 interventioner uden dokumenteret effekt. Tabel 4-15 til 4-18 sammenfatter lægernes svar for de forskellige former for gråzoneinterventioner. I alle tabeller summer lægernes svar pr. konstruktion op til 100%.

Tabel 4-13. Ansvarshavende lægers anvendelse af tre effektive interventioner

Diagnose	Intervention	Altid	Ofte	Sommetider	Sjældent	Aldrig	N
Paracetamol overdosis	N-acetylcystein	88%	6%	4%	0%	2%	60
Akut blødning fra esophagusvaricer	Terlipressin	17%	13%	7%	0%	62%	58
Cirrosepatiser med gastrointestinal blødning	Antibiotikaproylakse	3%	10%	13%	16%	57%	62

Tabel 4-13 viser, at N-acetylcystein ved paracetamol overdosis altid anvendes af langt de fleste læger, selv om der fortsat er læger med ansvar for behandlingen af leverpatienter, der angiver ofte, sommetider og aldrig at anvende behandlingen. Terlipressin ved akut blødning fra esophagusvaricer anvendes kun altid af 17%, og antibiotikaproylakse til cirrosepatiser med gastrointestinal blødning af 3%. 62% af lægerne angiver aldrig at anvende terlipressin, og 57% aldrig at anvende antibiotika.

Tabel 4-14. Ansvarshavende lægers anvendelse af 14 interventioner uden dokumenteret effekt

Diagnose	Intervention	Altid	Ofte	Somme- tider	Sjæl- dent	Aldrig	N
Asymptomatiske bærere af hepatitis B	Alfa-fotoprotein screening	3%	14%	26%	14%	44%	61
	Leverultralydsscanning	15%	29%	6%	15%	35%	61
	Kombination af leverultralydsscanning og alfa-fotoprotein screening	5%	17%	19%	14%	45%	58
Akut hepatitis C	Lægeurter	0%	0%	0%	0%	100%	59
Kronisk hepatitis C	Lægeurter	0%	0%	0%	0%	100%	58
Paracetamol overdosis	Hæmoperfusion	0%	0%	1%	16%	83%	59
Alkoholisk fibrose og cirrose	Colchicin	0%	0%	2%	2%	96%	61
Alkoholisk cirrose	Anabole-androgene steroider	0%	0%	0%	3%	97%	60
	Propylthiouracil	0%	0%	2%	0%	98%	58
	S-adenosyl-L-methionin	0%	2%	1%	2%	95%	59
Hepatisk encefalopati	Benzodiazepin receptor antagonist	0%	0%	2%	14%	84%	59
	Kædeforgrenede aminosyrer peroralt	0%	2%	12%	8%	78%	59
Leverkræft	Radiofrekvens varmebehandling	0%	4%	15%	1%	81%	59
	Neoadjuvant og adjuvant behandling	0%	0%	1%	0%	99%	54

Tabel 4-14 viser, at langt de fleste interventioner uden dokumenteret effekt kun sjældent anvendes i det danske sundhedsvæsen, selv om der for de fleste interventioner kan findes eksempler på ansvarshavende læger, der angiver sjældent, sommetider eller ofte at anvende dem. De eneste interventioner uden dokumenteret effekt, som samtlige ansvarshavende læger er enige om aldrig at anvende, er lægeurter til hepatitis B og C.

Tre interventioner skiller sig ud fra det generelle billede ved, at henholdsvis 3-15% af de ansvarshavende læger angiver altid at anvende interventionerne, og mindre end 50% angiver aldrig at gøre det. Det gælder de tre metoder til screening for leverkræft hos asymptomatiske bærere af hepatitis B virus.

Tabel 4-15. Ansvarshavende lægers anvendelse af én gråzoneintervention med effekt på klinisk betydnende effektmål

Diagnose	Intervention	Altid	Ofte	Somme- tider	Sjæl- dent	Aldrig	N
Akut blødning fra esophagusvaricer	Sclerosering	16%	36%	10%	9%	29%	59

Tabel 4-15 viser, at sclerosering anvendes oftere end terlipressin ved akut blødning fra esophagusvaricer. Der er lige mange ansvarshavende læger, der angiver altid at anvende de to behandlinger (16% versus 17%), mens flere angiver ofte at anvende sclerosering (36% versus 13%), og færre angiver aldrig at anvende sclerosering (29% versus 62%).

Tabel 4-16. Ansvarshavende lægers anvendelse af to gråzoneinterventioner med mulig effekt på klinisk betydnende effektmål

Diagnose	Intervention	Altid	Ofte	Somme- tider	Sjæl- dent	Aldrig	N
Forebyggelse af hepatitis B blandt sundhedsprofessionelle	Hepatitis B vaccine baseret på gær	21%	17%	22%	11%	29%	51
Spontan bakteriel peritonitis	Antibiotika	60%	11%	9%	6%	15%	59

Tabel 4-16 viser, at de to gråzoneinterventioner med mulig effekt på klinisk betydnende effektmål i gennemsnit anvendes oftere end de effektive interventioner under ét. Det er især antibiotika til patienter med spontan bakteriel peritonitis, som mange læger angiver altid eller ofte at anvende.

Tabel 4-17. Ansvarshavende lægers anvendelse af 12 gråzoneinterventioner med effekt på surrogat-effektmål

Diagnose	Intervention	Altid	Ofte	Somme- tider	Sjæl- dent	Aldrig	N
Akut hepatitis C	Alfa-interferon	7%	5%	3%	12%	74%	61
Kronisk hepatitis C	Ursodeoxycholsyre	0%	0%	0%	5%	94%	58
	Alfa-interferon	2%	4%	9%	9%	76%	58
	Kombination af alfa-interferon og ribavirin	9%	6%	20%	4%	61%	57
Paracetamol overdosis	Aktivt kul	46%	34%	10%	4%	6%	63
	Ventrikelskylning	28%	31%	16%	12%	12%	64
	Ipecacuanha	0%	0%	6%	16%	78%	62
Primær biliær cirrose	Ursodeoxycholsyre	2%	22%	22%	7%	47%	59
Akut blødning fra esophagusvaricer	Somatostatin og somatostatin-analoger	2%	6%	0%	30%	62%	59
Forebyggelse af gentagen blødning fra esophagusvaricer	Kirurgisk anastomose	0%	0%	4%	16%	80%	61
	TIPS	0%	1%	12%	24%	62%	59
Leverinsufficiens	Ekstrakorporale leverunderstøttende systemer	0%	0%	1%	5%	94%	60

Tabel 4-17 viser, at 10 ud af 12 gråzoneinterventioner med effekt på surrogat-effektmål generelt set sjældent anvendes i det danske sundhedsvæsen, selv om der for de fleste behandlinger er eksempler på ansvarshavende læger, der angiver altid, ofte eller sommetider at anvende behandlingerne. To gråzoneinterventioner med effekt på surrogat-effektmål anvendes altid af op mod halvdelen af de ansvarshavende læger, nemlig aktivt kul og ventrikelskylning ved paracetamol overdosis.

Tabel 4-18. Ansvarshavende lægers anvendelse af fire gråzoneinterventioner med mulig effekt på surrogat-effekt mål

Diagnose	Intervention	Altid	Ofte	Somme- tider	Sjæl- dent	Aldrig	N
Kronisk hepatitis B	Glukokortikosteroid før alfa-interferon	2%	5%	8%	11%	74%	59
	Ursodeoxycholsyre	0%	0%	6%	10%	84%	59
	Lægeurter	0%	0%	0%	0%	100%	60
Hepatisk encefalopati	Kædeforgrenede aminosyrer parenteralt	0%	0%	2%	15%	83%	60

Tabel 4-18 viser, at de fire gråzoneinterventioner med mulig effekt på surrogat-effekt mål generelt set sjældent anvendes i det danske sundhedsvæsen, selv om der for tre ud af fire interventioner fortsat kan findes eksempler på ansvarshavende læger, der angiver altid, ofte eller sommetider at anvende dem. Den gråzoneintervention med mulig effekt på surrogat-effekt mål, som samtlige ansvarshavende læger er enige om aldrig at anvende, er lægeurter ved kronisk hepatitis B.

4.2.4. Faktorer til forklaring af lægernes anvendelse af effektive interventioner og interventioner uden dokumenteret effekt

Resultaterne af regressionsanalysen er gengivet i tabel 4-19 og 4-20. Tabel 4-19 sammenfatter resultaterne for de tre effektive interventioner, mens tabel 4-20 sammenfatter resultaterne for de 14 interventioner uden dokumenteret effekt.

Tabel 4-19. Resultater fra regressionsanalyse af baggrundsvARIABLES betydning for anvendelsen af effektive interventioner (n = 170)

Forklaring	Variabel	Estimeret koefficient (β)	Signifikans- niveau (p)
Lægens viden om interventionens effekt	CHBG overensstemmelse	-0,58	0,00
Lægens titel	Overlæge Ikke overlæge	-0,81 -	0,10 -
Lægens speciale	Hepatologi	-0,39	0,59
	Gastroenterologi	0,67	0,27
	Infektionsmedicin	1,83	0,07
	Intern medicin	0,28	0,56
	Andet	-	-
Lægens anciennitet	År i afdelingen	0,24	0,01*
	År som cand.med.	-0,19	0,03
Sygehusets specialisering	101	-1,37	0,00
	102	0,08	0,83
	103	0,02	0,98
	104	-	-
Sygehusets geografiske placering	Jylland	0,47	0,20
	Fyn	0,42	0,31
	Sjælland	-	-
Interventioner	Terlipressin	2,79	0,00
	Antibiotika	3,06	0,00
	N-acetylcystein	-	-

* Resultatet er kun signifikant i to ud af tre modelspecifikationer. Se bilag C.

Det fremgår af tabel 4-19, at en hyppig anvendelse af effektive interventioner er signifikant relateret til lægens viden om interventionens effekt, antal år som cand.med. og ansættelse ved et universitetssygehus (kategori 101).

En sjælden anvendelse af effektive interventioner er signifikant relateret til år i afdelingen. Resultatet er dog kun signifikant i to ud af tre modelspecifikationer.

Lægens titel, lægens speciale og sygehusets geografiske placering har ikke signifikant effekt på anvendelsen af effektive interventioner.

Tabel 4-20. Resultater fra regressionsanalyse af baggrundsvariables betydning for anvendelsen af interventioner uden dokumenteret effekt (n = 712)

Forklaring	Variabel	Estimeret koefficient (β)	Signifikansniveau (p)
Lægens viden om interventionens effekt	CHBG overensstemmelse	-0,33	0,00
Lægens titel	Overlæge Ikke overlæge	-0,04 -	0,92 -
Lægens speciale	Hepatologi Gastroenterologi Infektionsmedicin Intern medicin Andet	0,78 0,42 0,88 0,07 -	0,28 0,40 0,16 0,87 -
Lægens anciennitet	År i afdelingen År som cand.med.	-0,06 0,04	0,39 0,58
Sygehusets specialisering	101 102 103 104	1,17 0,60 0,69 -	0,00 0,11 0,13 -
Sygehusets geografiske placering	Jylland Fyn Sjælland	0,48 -0,02 -	0,10 0,96 -
Interventioner	Screening for leverkræft Øvrige interventioner	2,34	0,00
Screening for leverkræft * overlæge		0,40	0,14
Screening for leverkræft * 101		-1,03	*0,03
Screening for leverkræft * 102		-1,60	0,00
Screening for leverkræft * 103		-0,38	0,44

* Resultatet er kun signifikant i to ud af tre modelspecifikationer. Se bilag C.

Det fremgår af tabel 4-20, at en sjælden anvendelse af interventioner uden dokumenteret effekt er signifikant relateret til lægens viden om interventionens manglende effekt.

Sjælden anvendelse af screening for leverkræft er signifikant relateret med ansættelse ved et universitetssygehus (kategori 101) eller større centralsygehus (kategori 102).

Hyppig anvendelse af interventioner uden dokumenteret effekt bortset fra screeninger for leverkræft er signifikant relateret til ansættelse ved et universitetssygehus (kategori 101).

Lægens titel, anciennitet, speciale og sygehusets geografiske placering har ikke signifikant effekt på anvendelsen af interventioner uden dokumenteret effekt.

4.3. Diskussion

Den forventede effekt af de 36 vurderede interventioner peger på, at ansvarshavende læger generelt kun har begrænset viden om effekten af en række af de interventioner, der er vurderet af CHBG. Resultaterne skal imidlertid tolkes med forsigtighed, da lægerne er blevet bedt om at angive, hvilke effektmål de mener interventionerne påvirker, og ikke hvilke effekter der er dokumenteret i randomiserede kliniske forsøg. Med de usikkerheder, der ligger i en endelig afgørelse af effekt på baggrund af randomiserede kliniske forsøg (se kapitel 2.3.), kan uoverensstemmelse med CHBG's resultater ikke nødvendigvis ses som manglende viden om interventionernes faktiske effekt.

Lægernes angivelser af, hvor ofte de anvender de 36 interventioner, peger på, at to ud af tre effektive interventioner forholdsvis sjældent anvendes i det danske sundhedsvæsen, mens tre ud af 14 interventioner uden dokumenteret effekt anvendes forholdsvis ofte. I forhold til en afgørelse af, hvor ofte interventionerne mere specifikt anvendes, har den anvendte metode imidlertid en række svagheder:

- Undersøgelsen er baseret på svar fra ansvarshavende læger på en tilfældigt udvalgt stikprøve blandt den samlede population af medicinske afdelinger. Det kan principielt set ikke vides, om praksis på de udtrukne afdelinger svarer til praksis på de øvrige afdelinger.
- Den tilfældige udvælgelse er rettet mod at sikre repræsentative svar fra gruppen af læger med ansvar for behandlingen af leverpatienter i Danmark. Da de ansvarshavende læger behandler et meget forskelligt antal patienter, er angivelserne ikke repræsentative for den behandling, som patienter med leversygdomme faktisk modtager.
- Selv om de ansvarshavende læger, der har besvaret spørgeskemaet, i mange tilfælde er aktivt involveret i behandlingen af leverpatienter, er det i en række tilfælde ikke lægerne selv, der forestår behandlingen. Det gælder 1) hvis behandlingen foretages af yngre læger, 2) hvis behandlingen foretages på en anden afdeling, eller 3) hvis behandlingen foretages på et andet og mere specialiseret sygehus. Der burde have været en svarkategori med titlen "ikke relevant" i spørgeskemaet.

- Undersøgelsen er baseret på lægens angivelser af, hvor ofte han anvender en given intervention, og ikke på målinger af hans faktiske adfærd. Der kan være en tendens til, at lægerne svarer strategisk og angiver det, som de tror, er "rigtigt", frem for det de rent faktisk ved er deres kliniske praksis.

De metodiske svagheder betyder, at undersøgelsens resultater vedrørende anvendelsen af de 36 interventioner skal læses med forbehold. På baggrund af de nævnte forbehold ses der dog ikke grund til at betvivle, at to ud af tre effektive interventioner forholdsvis sjældent anvendes i det danske sundhedsvæsen, og at tre ud af 14 interventioner uden dokumenteret effekt anvendes forholdsvis ofte.

Koblingen af interventioner til diagnoser i spørgeskemaet kan desuden i nogle tilfælde give indtryk af, at der er større overensstemmelse mellem klinisk forskning og praksis, end det rent faktisk er tilfældet. Det gælder specifikt N-acetylcystein, som i spørgeskemaet relateres til diagnosen "paracetamol overdosis", selv om der kun er dokumentation for effekt af N-acetylcystein på dødelighed ved paracetamol-induceret fulminant leversvigt (10). Når flertallet af læger angiver "altid" at anvende N-acetylcystein til paracetamol overdosis gives indtryk af, at der er overensstemmelse mellem klinisk forskning og praksis, selv om der er tale om en udvidelse af indikationsområdet.

Som faktorer til forklaring af lægernes anvendelse af effektive interventioner og interventioner uden dokumenteret effekt peger regressionsanalyserne på, at en hyppig anvendelse af effektive interventioner og sjælden anvendelse af interventioner uden dokumenteret effekt er relateret til lægernes angivelse af behandlingernes effekt. Dette resultat kan være påvirket af et ønske blandt lægerne om at udvise konsistens mellem deres viden om behandlingernes effekt og praksis i afdelingen (jf. ovenfor). Resultatets signifikansniveau, konsistensen på tværs af effektive interventioner og interventioner uden dokumenteret effekt og det intuitivt logiske i sammenhængen gør imidlertid, at der ikke ses grund til at betvivle den statistiske sammenhæng.

Et mere overraskende resultat er, at ansættelse ved universitetssygehuse og store centralsygehuse tilsyneladende både er forbundet med en høj anvendelse af effektive interventioner og flertallet af interventioner uden dokumenteret effekt. Dette står i modstrid med den indledende forventning om, at sygehusets specialisering ville være relateret til en højere overensstemmelse med konklusionerne fra CHBG for *både* effektive interventioner og interventioner uden dokumenteret effekt. Her kan det imidlertid være en forklaring, at lægerne på de større sygehuse i henhold til casestudiet (se kapitel 5) udviser større og tidligere interesse for nyudviklinger inden for feltet af medicinske teknologier end læger ved de øvrige sygehuse.

Øvrige forklarende variable er enten kun signifikante for effektive interventioner eller ikke robuste i øvrige modelspecifikationer (se bilag C). Der synes således ikke at være grundlag for at drage endelige konklusioner om betydningen af disse variable.

Grupperingen af interventioner som effektive interventioner og interventioner uden dokumenteret effekt spiller desuden en rolle for resultatet i regressionsanalysen. Dette gælder fx de tre screeninger for leverkræft, som i kapitel 2 er grupperet som interventioner uden dokumenteret effekt, selv om der kun ligger ét randomiseret klinisk forsøg til grund for vurderingen af interventionens manglende effekt på dødelighed og sygelighed. Var interventionerne i stedet blevet grupperet som gråzone-interventioner med mulig effekt på klinisk betydnende effektmål – hvilket nogle kunne mene var mere i overensstemmelse af fx grupperingen af antibiotika til patienter med spontan bakteriel peritonitis – ville lægens ansættelse ved et universitetshospital (kategori 101) have været signifikant relateret til en hyppig anvendelse af samtlige interventioner uden dokumenteret effekt, og ikke som i det nuværende tilfælde signifikant relateret til en sjælden anvendelse af visse interventioner uden dokumenteret effekt (de tre screeninger) og en hyppig anvendelse af andre (øvrige interventioner uden dokumenteret effekt).

5. Casestudier af klinisk praksis for to interventioner

To af de interventioner, der på baggrund af Cochrane Hepato-Biliær Gruppens (CHBG) systematiske oversigter er grupperet som effektive, anvendes ifølge spørgeskemaundersøgelsen kun sjældent i Danmark: Terlipressin til patienter med akut blødning fra esophagusvaricer og antibiotikaprofylakse til cirrosepatienter med gastrointestinal blødning. I dette kapitel foretages en analyse af klinisk praksis ved behandlingen af akut blødende esophagusvaricer med fokus på faktorer af betydning for anvendelse af disse interventioner. Først redegøres for analysens metodiske design. Herefter præsenteres analysens resultater for hver af de to interventioner.

5.1. Undersøgellesdesign

Analysen er tilrettelagt som en "bottom-up" analyse af implementeringsstrukturer (58). Det betyder, at der er taget udgangspunkt i en kortlægning af den behandling, som patienter med blødende esophagusvaricer tilbydes. Lægernes begrundelser for behandlingen er analyseret og relateret til de kilder, som lægerne selv har udpeget som indflydelsehavende. Indflydelseskilderne er fulgt op med henblik på at validere kildens indflydelse og identificere begrundelser for kildens anbefalinger og indflydelser på kilden selv. Sigtet har været nedefra og op at afdække de faktiske strukturer for implementering af forskningsresultater i dansk klinisk praksis.

Valg af sygehuse som cases i undersøgelsen

En "bottom-up" analyse af implementeringsstrukturer udvikler sig let til en meget omfattende proces og gennemføres derfor ofte kun med udgangspunkt i en enkelt organisation eller afdeling. I denne analyse er det ikke desto mindre valgt at inkludere fire sygehuse som cases. Baggrunden er et ønske om at opnå repræsentation af sygehuse, der fordeler sig forskelligt i forhold til overensstemmelse med 1) CHBG's resultater og 2) sygehusstørrelse.

Ad 1. Med udgangspunkt i en traditionel "best case/worst case" strategi (59) er det ønsket både at inkludere sygehuse, der særligt ofte anvender de to effektive behandlinger, og sygehuse der ikke gør det. Tanken er via spejling mellem de to typer af sygehuse at opnå indblik i hele spændvidden af potentielle barrierer og broer for en forskningsbaseret klinisk praksis. For at arbejde med mest muligt ekstreme cases er der valgt sygehuse, hvor en hyppig anvendelse af de to effektive interventioner er sammenfaldende med en sjælden anvendelse af interventioner uden dokumenteret effekt, og hvor en sjælden anvendelse af de to effektive interventioner er sammenfaldende med en hyppig anvendelse af interventioner uden dokumenteret effekt.

Ad 2. Da spørgeskemaundersøgelsen pegede på, at større sygehuse generelt har en tendens til oftere at anvende de effektive behandlinger end mindre sygehuse, har det været ønsket videst muligt både at inkludere store og små sygehuse som best og worst cases.

Som cases er det derfor valgt at inkludere et universitetssygehus (kategori 101), der ofte anvender de effektive behandlinger, et centralsygehus (kategori 102) der ofte anvender de effektive behandlinger, et centralsygehus (kategori 102) der sjældent anvender de effektive behandlinger, og et større lokalsygehus (kategori 103) der sjældent anvender de effektive behandlinger.

De fire sygehuse kaldes i det følgende Hastrup Universitetssygehus, Agerbo Centralsygehus, Mulbjerg Centralsygehus og Søby Sygehus, da de virkelige sygehuse er lovet anonymitet som betingelse for at deltage i undersøgelsen. Tabel 5-1 sammenfatter sygehusenes overensstemmelse med resultaterne fra CHBG's systematiske oversigter og sygehuskategori.

Tabel 5-1. Casesygehusenes overensstemmelse med CHBG's resultater og sygehuskategori

Sygehus	Overensstemmelse med CHBG's resultater			Sygehuskategori
	Teri-pressin	Anti-biotika	Interventioner uden dokumenteret effekt	
Hastrup Universitetssygehus	Høj	Høj	Lav	101
Agerbo Centralsygehus	Høj	Høj	Lav	102
Mulbjerg Centralsygehus	Lav	Lav	Høj	102
Søby Sygehus	Lav	Lav	Høj	103

Valg af interviewpersoner

Som udgangspunkt for "bottom-up" analysen blev de læger, der havde deltaget i spørgeskemaundersøgelsen og besvaret spørgeskemaet, inviteret til et gruppeinterview. Via dette interview blev en række øvrige lokale aktører identificeret som indflydelseshavende, ligesom der blev udpeget forskellige indflydelseshavende kilder udenfor sygehusene.

De lokale aktører blev efterfølgende opsøgt og interviewet, og der blev foretaget interview med yderligere lokale aktører, som de lokale aktører udpegede som indflydelseshavende. I alt blev der interviewet fire læger pr. sygehus med en samlet total på syv medicinske gastroenterologer, fire administrerende overlæger fra medicinske afdelinger, to administrerende overlæger fra kirurgiske afdelinger, to kirurgiske gastroenterologer og én infektionsmediciner.

Som indflydelseskilder udenfor sygehusene blev der gennemført interview med en toneangivende hepatolog og en læge fra en toneangivende hepatologisk afdeling. De øvrige indflydelseshavende kilders anbefalinger blev afdækket via skriftligt materiale samt evt. supplerende spørgsmål pr. telefon/e-mail.

Interviewene med de lokale aktører tog udgangspunkt i en semistruktureret interviewguide, som havde til hensigt at sikre, at interviewpersonerne i løbet af interviewet omhyggeligt redegjorde for hvert af følgende emner:

- 1) aktører involveret i behandlingen af leverpatienter,
- 2) behandlingspraksis ved akut blødning fra esophagusvaricer,
- 3) indførelsen af det nuværende behandlingsregime, samt
- 4) diskussion af ændringer i det nuværende behandlingsregime.¹³

Samtlige punkter var rettet mod identifikation af konkrete aktører med indflydelse på det nuværende behandlingsregime, relativt til det konkrete indhold i behandlingen og begrundelserne herfor.

Interviewene med den toneangivende hepatolog og lægen fra den toneangivende hepatologiske afdeling fulgte en tilsvarende semistruktureret interviewguide. Her var det blot ikke aktørernes praksis, men derimod deres anbefalinger, der blev gjort til genstand for diskussion.

Samtlige interview blev optaget på bånd og transskriberet. På baggrund af transskriptionen blev der udarbejdet en meningskondensering (60), som efterfølgende blev sendt til interviewpersonerne med henblik på rettelse af misforståelser og evt. uddybende kommentarer. Ét interview blev ikke godkendt i denne proces, og interviewpersonens ønske om, at interviewet ikke blev anvendt i undersøgelsen, er efterfølgende imødekommet. Konkret er det sket ved, at interviewet så vidt muligt er erstattet med interview med øvrige lokale aktører. I det omfang dette ikke har været muligt, er beskrivelserne fra det aktuelle sygehus imidlertid mod bedre vidende baseret på information fra de øvrige interview. Det betyder, at de konkrete beskrivelser fra Søby Sygehus i nedenstående fremstilling ikke i alle tilfælde afspejler de faktiske forhold på sygehuset. Der er dog taget forbehold for, at det ikke har fået indflydelse på kapitlets mere overordnede konklusioner.

Anonymitet

Samtlige lokale sygehuse er lovet anonymitet som betingelse for deltagelse i undersøgelsen. For at sikre denne anonymitet har det i to tilfælde og for to forskellige sygehuse været nødvendigt at ændre detaljer i fremstillingen vedrørende indførelsen af det nuværende behandlingsregime. Ændringerne er konstrueret, således at de umiddelbare konklusioner, der drages på baggrund af fremstillingen, svarer til de konklusioner, som under alle omstændigheder ville være gjort. Hermed er det undgået, at ændringerne har fået betydning for kapitlets samlede konklusioner.

¹³ I forhold til anvendelsen af terlipressin blev der lagt vægt på at sikre, at diskussionen afgrænsede sig til den akutte behandling og ikke inkluderede den sekundære profylakse. Årsagen hertil er, at sekundær profylakse typisk involverer endoskopisk behandling, hvorfor en uklar afgrænsning ville kunne give indtryk af en større anvendelse af endoskopi i den akutte situation, end det rent faktisk var tilfældet.

Det har ikke været muligt at anonymisere den toneangivende hepatolog og den toneangivende hepatologiske afdeling. Disse aktører har derfor haft det samlede kapitel til gennemsyn og godkendelse inden publicering.

5.2. Terlipressin til patienter med akut blødning fra esophagusvaricer

Nedenfor redegøres for resultaterne af casestudiet af terlipressin til patienter med akut blødning fra esophagusvaricer. Fremstillingen er struktureret som dataindsamlingsstrategien og indeholder følgende afsnit: 1) praksis, 2) begrundelser for praksis, 3) kilder med indflydelse på praksis, 4) begrundelser for centrale indflydelseskilders anbefalinger, 5) kilder med indflydelse på centrale indflydelseskilders anbefalinger og 6) konklusion.

Da fremstillingen flere steder er forholdsvis teknisk i sine beskrivelser, giver boks 5-1 som hjælp til den ikke lægefaglige læser en kort beskrivelse af den behandlingsmæssige problemstilling og de forskellige behandlinger, der diskuteres i kapitlet.

Boks 5-1. Akut blødning fra esophagusvaricer og behandlinger hertil

Varicer (åreknuder) i esophagus (spiserøret) ses hos patienter med forhøjet tryk i vena portae (en blodåre, der forsyner leveren med blod) og er blandt de hyppigste dødsårsager ved cirrose (skrumpelever). Livsfare opstår, når varicerne bryder, idet der herved kan opstå en livstruende hæmatemese (blodopkastning). 1/3 af alle patienter dør som følge af den første blødningsepisode, og dødeligheden ved gentagen blødning er godt 1/4 (40).

Behandling af akut blødende esophagusvaricer omfatter principielt set to forskellige teknikker: Endoskopi og medicin.

Ved *endoskopi* føres en bøjelig slange ned i spiserøret, og via kikkert og udstyr påmonteret slangen er det muligt at behandle den blødende varice. Der findes to forskellige endoskopiske behandlingsmetoder ved akut blødende esophagusvaricer: 1) *sclerosering* – indsprøjtning af et lokalt irriterende stof omkring varicerne, som får vævet til at trække sig sammen, hvorved varicerne lukkes, og 2) *banding* – ombinding af varicerne med elastik.

Ved *medicinsk behandling* tilføres patienten medicin via drop. Der skelnes mellem medicinsk behandling med *vasopressin* og *vasopressin-analoger* og medicinsk behandling med *somatostatin* og *somatostatin-analoger*. Begge typer af medicin søger at standse blødningen ved at nedsætte trykket i vena portae. På det danske marked findes én vasopressin-analog og én somatostatin-analog. Vasopressin-analogen er *terlipressin*, som markedsføres af Ferring Pharmaceuticals A/S under navnet Glypressin®. Somatostatin-analogen er *octreotid*, som markedsføres af Novartis Healthcare A/S under navnet Sandostatin®.

5.2.1. Praksis

Ved interview blev lægerne på Hastrup Universitetssygehus, Agerbo Centralsygehus, Mulbjerg Centralsygehus og Søby Sygehus bedt om i detaljer at beskrive behandlingen af patienter med akut blødning fra esophagusvaricer. Deres angivelser er sammenfattet i det nedenstående.

Hastrup
Universitets-
sygehus

I spørgeskemaundersøgelsen havde lægerne angivet ofte eller altid at anvende terlipressin, ofte eller sommetider at anvende sclerosering og ofte eller sommetider at anvende banding. Denne praksis blev bekræftet ved interview. Det fremgik, at lægerne generelt søgte at kombinere endoskopisk og medicinsk behandling, således at der først blev gennemført en endoskopisk udredning og behandling, og derefter behandlet med terlipressin. Som endoskopisk behandling foretrak de banding, men da det blev oplevet som teknisk svært at bande i den akutte situation, var det i praksis ofte sclerosering, der blev anvendt.

Agerbo
Centralsygehus

I spørgeskemaundersøgelsen havde lægerne angivet ofte eller altid at anvende terlipressin, ofte eller altid at anvende sclerosering og aldrig at anvende banding. Angivelserne viste sig imidlertid ikke at stemme overens med sygehusets praksis. Årsagen var for det første, at de medicinske gastroenterologer var blevet bedt om og havde besvaret spørgeskemaet, mens det i praksis var gastrokirurgerne, der forestod den akutte behandling.¹⁴ Det fremgik ved interview med gastrokirurgerne, at de altid anvendte sclerosering og kun brugte terlipressin, hvis sclerosering ikke standsede blødningen. I perioden mellem spørgeskemaundersøgelse og interview (sommeren 2002 til sommeren 2003) var der desuden sket det, at banding var under indkøring. Da der imidlertid endnu kun var to overlæger, der beherskede teknikken, var sclerosering fortsat den oftest anvendte behandlingsmetodik.

Mulbjerg
Centralsygehus

I spørgeskemaundersøgelsen havde lægerne angivet sjældent eller sommetider at anvende terlipressin, ofte eller altid at anvende sclerosering og aldrig at anvende banding. Ved interview fremgik det imidlertid, at der i perioden mellem spørgeskemaundersøgelse og interview var sket ændringer, således at terlipressin nu blev givet til alle patienter med mistanke om akut blødende esophagusvaricer, og der kun blev behandlet endoskopisk i de tilfælde, hvor den medicinske behandling ikke var tilstrækkelig til at standse blødningen. Banding var introduceret som alternativ til sclerosering, men da det kun var overlægerne, der kunne bande, og det i praksis oftest var 1. reservelægerne, som forestod den akutte behandling, blev sclerosering fortsat oftest anvendt.

¹⁴ Dette metodiske problem i spørgeskemaundersøgelsens design er nærmere diskuteret i kapitel 4.

Søby Sygehus I spørgeskemaundersøgelsen havde lægerne angivet aldrig at anvende terlipressin, ofte at anvende octreotid, ofte at anvende sclerosering og aldrig at anvende banding. Ved interview viste der sig imidlertid at være sket ændringer i afdelingen, således at terlipressin nu var den foretrukne medicinske behandling, ligesom banding var under indkøring som alternativ til sclerosering.

Det fremgår af beskrivelserne, at der i perioden mellem sommeren 2002 og sommeren 2003 er sket ændringer på tre ud af fire sygehuse, således at der nu er en række fællestræk i den behandling, som tilbydes cirrosepatienter med akut blødende esophagusvaricer. Alle sygehuse anvender en kombination af medicinsk og kirurgisk behandling med terlipressin som den foretrukne medicinske behandling og banding som den foretrukne endoskopiske behandling. Men eftersom det kun er et begrænset antal læger, der kan bande (Agerbo Centralsygehus, Mulbjerg Centralsygehus, Søby Sygehus), og det vurderes teknisk svært at bande i den akutte situation (Hastrup Universitetssygehus), er sclerosering fortsat den oftest anvendte endoskopiske behandling.

Samtidig med at der er en række fællestræk i den behandling, som tilbydes cirrosepatienter med akut blødende esophagusvaricer på de fire sygehuse, er der også forskelle. Kendetegnende for sygehusene er således, at de har valgt hver sin sekventielle kombination af medicinsk og endoskopisk behandling:

Hastrup Universitetssygehus:	Endoskopi, terlipressin, afventning af blødningsstop
Agerbo Centralsygehus:	Endoskopi, afventning af blødningsstop, evt. terlipressin
Mulbjerg Centralsygehus:	Terlipressin, afventning af blødningsstop, evt. endoskopi
Søby Sygehus:	Terlipressin, endoskopi, afventning af blødningsstop.

Variationen mellem sygehuse mindskes imidlertid, når en række praktiske forhold eller betingelser tages i betragtning.

På Mulbjerg Centralsygehus og Søby Sygehus afviger lægerne fra den ovenfor beskrevne fremgangsmåde, hvis der ikke på forhånd er mistanke om blødning fra esophagusvaricer. Årsagen er, at patienter ikke som sådan indlægges med "akut blødende esophagusvaricer", men med "akut øvre gastrointestinal blødning" (akut blødning fra det øvre indre mavesystem). Man ved med andre ord ikke med sikkerhed, hvad diagnosen er, før der er gennemført en diagnostisk endoskopi. Cirrosepatienter udgør langt den største gruppe af patienter med blødende esophagusvaricer, og langt de fle-

ste cirrosepatienter med akut øvre gastrointestinal blødning bløder fra esophagusvaricer. I de tilfælde, hvor der er mistanke om cirrose, vælger lægerne derfor at behandle, som om der er tale om blødende esophagusvaricer. I de tilfælde, hvor der ikke er mistanke om cirrose, er de nødt til først at gennemføre en udredende endoskopi. Og når de "alligevel er dernede" gennemføres den endoskopiske behandling, inden den foretrukne behandling med terlipressin iværksættes.

På Hastrup Universitetssygehus afviges der fra den ovenfor beskrevne fremgangsmåde, hvis der er dårlige betingelser for endoskopi og bekræftet mistanke om cirrose. Årsagen er, at betingelserne for endoskopi ikke opfattes som optimale i aften- og (især) natten. Opfattelsen er, at endoskopien vil kunne udføres langt mere kvalificeret om morgenen, når en frisk læge møder på arbejde, og der er derfor en interesse i om muligt at udskyde den endoskopiske diagnostik og behandling til dette tidspunkt. Når betingelserne ikke opfattes som optimale, anvendes terlipressin, hvis der er mistanke om cirrose, og efter samme rationale som ovenfor beskrevet.

Tabel 5-2 illustrerer, hvordan variationen mellem sygehuse er mindre som følge af de ovenfor anførte betingelser for behandlingernes gennemførelse, end den ville være, hvis lægerne umiddelbart og frit kunne vælge behandling. Endoskopi, terlipressin og afventning af blødningsstop er praksis på tre ud af fire sygehuse i de tilfælde, hvor der ikke på forhånd er mistanke om cirrose. Og om aftenen/natten nærmer praksis på Hastrup Universitetssygehus sig praksis på Søby Sygehus, således at der om aftenen/natten ikke er nogen af de sygehuse, som kombinerer endoskopi og terlipressin, der starter med endoskopi.

Tabel 5-2. Behandling af akut blødning fra esophagusvaricer på de fire sygehuse

		Mistanke om cirrose	Ingen mistanke om cirrose
Hastrup Universitetssygehus	Dagtid Aften/nat	Endoskopi/terlipressin Terlipressin/endoskopi	Endoskopi/terlipressin Endoskopi/terlipressin
Agerbo Centralsygehus	Dagtid Aften/nat	Endoskopi Endoskopi	Endoskopi Endoskopi
Mulbjerg Centralsygehus	Dagtid Aften/nat	Terlipressin Terlipressin	Endoskopi/terlipressin Endoskopi/terlipressin
Søby Sygehus	Dagtid Aften/nat	Terlipressin/endoskopi Terlipressin/endoskopi	Endoskopi/terlipressin Endoskopi/terlipressin

"Terlipressin" betegner behandlingssekvensen terlipressin, afventning af blødningsstop, evt. endoskopi.

"Endoskopi" betegner behandlingssekvensen endoskopi, afventning af blødningsstop, evt. terlipressin.

"Terlipressin/endoskopi" betegner behandlingssekvensen terlipressin, endoskopi, afventning af blødningsstop.

"Endoskopi/terlipressin" betegner behandlingssekvensen endoskopi, terlipressin, afventning af blødningsstop.

5.2.2. Begrundelser for praksis

Lægerne på de fire sygehuse har – som det fremgår ovenfor – alle forskellige opfattelser af, hvad der konstituerer god klinisk praksis ved behandling af blødende esophagusvaricer. Nedenfor redegøres for lægernes begrundelser for den ideelle behandling samt evt. supplerende pointer.

Hastrup
Universitets-
sygehus

Begrundelsen for, at lægerne vælger at indlede behandlingen af cirrosepatienter med akut blødende esophagusvaricer med endoskopi, er en opfattelse af, at både medicinsk og endoskopisk behandling har positiv effekt på blødningen, og at medicinsk behandling grundet behandlingens omkostninger bør reserveres de tilfælde, hvor behandlingen også gør gavn.

Lægerne lægger vægt på hurtigst muligt at gennemføre en akut endoskopi med henblik på at identificere/verificere blødningskilden, udelukke alternative blødningskilder (særligt blødning fra mavesår) og udnytte den terapeutiske effekt ved banding/sclerosering.

Medicinsk behandling med terlipressin betragtes som lige så effektiv som endoskopisk behandling og forbundet med færre bivirkninger. Behandlingen gives derfor til alle patienter med akut blødende esophagusvaricer, så snart den endoskopiske behandling er afsluttet. Den gives ikke før diagnosen endeligt er stillet ud fra et økonomisk rationale om, at "hvis man skal skyde 2.000 kr. ind i patienten seks gange i døgnet, så er det rart at vide, at man sprøjter det ind i nogen, hvor der er en vis rimelighed for, at det hjælper."

Om natten vejer argumenterne mod at endoskopere under ikke optimale forhold tungere end ønsket om at verificere blødningskilden, udelukke alternative blødningskilder og spare unødige omkostninger: Her gives terlipressin, hvorefter morgendagens komme afventes med henvisning til de studier, der viser, at medicinsk behandling er lige så effektiv som endoskopisk behandling.

Konkret adspurgt hvorfor lægerne anvender sclerosering, når behandlingen er forbundet med væsentlige bivirkninger, svarer de, at risikoen for bivirkninger ikke er så stor hos dem i forhold til andre steder på grund af endoskopørernes store kompetence. De angiver hertil, at behandlingen effektivt standser blødningen og antageligt også forebygger dødelighed.

Agerbo
Centralsygehus

Begrundelsen for, at kirurgerne vælger at indlede behandlingen af cirrosepatienter med akut blødende esophagusvaricer med endoskopi, er en opfattelse af, at den endoskopiske diagnostik og behandling er nødvendige elementer i at standse blødningen. Der skelnes ikke mellem cirrosepatienter og øvrige patienter med gastrointestinal blødning, og den endoskopiske behandling

anvendes således med henblik på at identificere blødningskilden og behandle denne. Medicinsk behandling kendes som en behandling, der effektivt kan standse blødningen, hvorfor den anvendes i de situationer, hvor endoskopien ikke er tilstrækkelig.

Kirurgerne har aldrig overvejet at anvende den medicinske behandling som standard – hverken alene eller sammen med endoskopi. Da der ved interview henvises til undersøgelser, der viser, at medicinsk behandling er lige så effektiv som endoskopisk behandling, er stemningen for ændringer imidlertid positiv. En interviewperson siger: "Det der, det kunne vi gøre fra i morgen. Så kunne medicinerne tage dem med det samme". Det fremgår, at kirurgerne ser en gunstig mulighed i at reservere den endoskopiske diagnostik og behandling til de tilfælde, hvor den er nødvendig. Selv når opmærksomheden henledes på risikoen for blødning fra mavesår, er stemningen positiv. Opfattelsen er, at man vil endoskopere, hvis blødningen ikke standses som følge af den medicinske behandling, og at et blødende mavesår hermed tids nok vil blive identificeret.

Medicinerne begrundet deres angivelse af ofte eller altid at anvende terlipressin med, at den medicinske behandling i modsætning til sclerosering kan gives direkte ved ankomst til hospitalet. Herved er det muligt at bidrage til at stabilisere patienten og give bedre betingelser for endoskopi.

Mulbjerg
Centralsygehus

Begrundelsen for, at lægerne vælger at indlede behandlingen af cirrosepatienter med akut blødende esophagusvaricer med medicinsk behandling, er behandlingens gunstige virkning på portaltrykket og evne til at standse den akutte blødning. Behandlingen gives til alle patienter, hvor der er mistanke om cirrose på grund af denne virkning, trods de betydelige omkostninger forbundet hermed. Der endoskoperes kun i de tilfælde, hvor den medicinske behandling ikke er i stand til at standse blødningen. Dette opfattes som et potentielt problem af enkelte læger på grund af risikoen for blødning fra mavesår. Men det er den dominerende opfattelse, at den endoskopiske diagnostik og behandling udmærket kan reserveres til de tilfælde, hvor blødningen ikke standser som følge af den medicinske behandling. Rationalet er det samme som på Agerbo Centralsygehus: Standser blødningen, er der åbenbart tale om esophagusvariceblødning, og standser den ikke, er der brug for supplerende endoskopisk behandling, uagtet hvor blødningen stammer fra.

Søby
Sygehus

Begrundelsen for, at lægerne vælger at give alle cirrosepatienter med gastrointestinal blødning terlipressin og derefter endoskopere, er, at terlipressin kan gives straks efter ankomst til hospitalet, mens endoskopi nødvendigvis må afpasses den øvrige kapacitet, og der derfor i nogle tilfælde kan gå op til seks timer, inden der i

praksis endoskoperes. Medicinsk behandling har vist sig effektiv til at standse blødningen og anvendes derfor for at igangsætte behandlingen med det samme og – om muligt – medvirke til at stabilisere patienten inden den endoskopiske diagnostik og behandling. Det er imidlertid fortsat den endoskopiske behandling, der betragtes som den primære og nødvendige intervention.

Lægerne på Søby Sygehus har ikke overvejet at reservere den endoskopiske behandling til de tilfælde, hvor den medicinske behandling viser sig utilstrækkelig, og det er heller ikke et forslag, de umiddelbart tilkendegiver åbenhed overfor. Det fremgår dog, at hvis der kom en udmelding fra de lægefaglige specialeselskaber, og evidensen var tilstrækkelig, så ville det ikke være noget, afdelingen som sådan ville sætte sig imod.

Samles begrundelserne fra de fire sygehuse fremgår det, at barrierer for anvendelsen af terlipressin som førstebehandling både relaterer sig til lægernes viden og holdninger:

Tre ud af fire sygehuse har ikke på forhånd kendskab til de konklusioner, der er gjort i randomiserede kliniske forsøg og sammenfattet af CHBG.

To ud af fire sygehuse ønsker ikke at anvende terlipressin som førstebehandling trods kendskab til de konklusioner, der er gjort i randomiserede kliniske forsøg og sammenfattet af CHBG. Spørgsmål er:

- Er medicinsk behandling lige så effektiv som medicinsk og endoskopisk behandling?
- Er problemet med bivirkninger lige så stort, når banding er den foretrukne endoskopiske behandling (frem for sclerosering)?
- Er problemet med bivirkninger lige så stort, hvis den akutte sclerosering udføres af erfarne endoskopører?

To ud af fire sygehuse ønsker at anvende terlipressin som førstebehandling, hvis og såfremt den endoskopiske diagnostik kan undgås. Spørgsmål er:

- Opvejer fordelene ved hurtig diagnostik og behandling af blødende mavesår ulemperne ved endoskopisk udredning af esophagusvaricer?

Ingen af disse spørgsmål er besvaret i randomiserede kliniske forsøg og findes derfor heller ikke besvaret i CHBG's systematiske oversigter.

5.2.3. Kilder med indflydelse på praksis

Gennem interview er der søgt indblik i, hvilke kilder der har haft indflydelse på klinisk praksis. Dette er sket ved, at lægerne først er bedt om at beskrive de processer, der mere konkret førte til indførelse af den nuværende prak-

sis på sygehusene. Herefter er de kilder, som lægerne har udpeget som indflydelseshavende, opsøgt med henblik på nærmere identifikation af deres anbefalinger. Endelig er der på baggrund af lægernes beskrivelser og de identificerede kilder foretaget en analyse af, hvilke kilder der har haft særlig indflydelse på klinisk praksis.

Lægernes beskrivelse af hvordan praksis blev skabt

Lægerne på de fire sygehuse har alle forskellige beskrivelser af de processer, hvorigennem terlipressin blev indført på sygehusene. Nedenfor redegøres for lægernes beskrivelser, som de er kommet frem ved interview.

Hastrup
Universitets-
sygehus

Terlipressin blev indført i midten af 1990'erne som erstatning for vasopressin plus nitroglycerin på grund af forlydender om en mildere bivirkningsprofil. Det var sygehusets medicinske gastroenterologer, der – som de overordnet ansvarlige for behandlingen af cirrosepatienter – stod for indførelsen. De kirurgiske gastroenterologer, som forestår den akutte behandling af patienter med akut blødende esophagusvaricer, erstattede på de medicinske gastroenterologers opfordring vasopressin med terlipressin.

Efter indførelsen af terlipressin er de medicinske gastroenterologer blevet yderligere bekræftet i behandlingens fordele på baggrund af meta-analyser, der vurderer forskellige medicinske behandlinger imod hinanden og vurderer medicinsk behandling i forhold til kirurgisk behandling. De betoner imidlertid, at der hverken findes studier, der vurderer medicinsk og kirurgisk behandling versus medicinsk behandling alene; eller studier, der vurderer forskellige timinger af medicinsk behandling i forhold til hinanden. Derfor opfatter de det ikke på baggrund af den eksisterende forskning som entydigt givet, hvad der er den bedste behandlingspraksis. De fortæller, at de i denne situation har valgt at lægge sig op ad anbefalingerne fra toneangivende danske hepatologer, herunder særligt Flemming Bendtsen, som qua sin forskningsaktivitet på området fremstår som særlig autoritativ.

Agerbo
Centralsygehus

Det er gastrokirurgerne, der har stået for indførelsen af terlipressin. De fortæller, at det skete i forlængelse af en amerikansk gastroenterologisk kongres (AGA 1997), hvor én af gastrokirurgerne deltog og hørte om behandlingen. Da han kom hjem, kontaktede han det firma, der forhandlede lægemidlet, og bad dem skaffe noget dokumentation. Det fik gastrokirurgerne, og på baggrund heraf besluttede de at afprøve behandlingen. De oplevede, at den virkede godt, og indførte den som supplement til den eksisterende endoskopiske behandling.

Senere har de medicinske gastroenterologer advokeret for at fremskynde terlipressin og give det hurtigst muligt til patienter, hvor der er mistanke om cirrose. De medicinske gastroenterologer

hørte første gang om den medicinske behandling i forbindelse med et studiebesøg i England omkring 1997. Opfattelsen af at terlipressin hurtigst muligt bør gives til alle cirrosepatienter med øvre gastrointestinal blødning relaterer de dog til konsensus i de angelsaksiske lande som udtrykt i retningslinier publiceret som særtryk i tidsskriftet *Gut*, 2002. Disse retningslinier er dels modtaget via abonnement på tidsskriftet, dels udleveret på Medicinsk afdeling V i Århus som begrundelse for praksis på denne afdeling i forbindelse med et uddannelsesbesøg.

Trods de medicinske gastroenterologers advokaten for en fremrykning af terlipressin, fastholder gastrokirurgerne fortsat endoskopi som den primære behandling. Baggrunden er uklar, da gastrokirurgerne ikke husker medicinernes tilskyndelser.

Mulbjerg
Centralsygehus

Indførelsen af terlipressin startede med, at den medicinske gastroenterolog fik besøg af en lægemiddelrepræsentant, der fortalte om terlipressin som eksempel på en ny behandling til akut blødende esophagusvaricer. Umiddelbart efter deltog den medicinske gastroenterolog sammen med gastrokirurgerne på Dansk Gastroenterologisk Selskabs årsmøde (DGS 1997), hvor der også var oplæg om behandlingen. På vejen hjem besluttede de at indføre terlipressin, indhentede instruksen fra Medicinsk afdeling V i Århus og skrev en ansøgning til afdelingsledelsen – en manøvre, der var nødvendig, fordi lægemidlet var dyrt. Ansøgningen blev godkendt, og terlipressin blev indført som supplement til den eksisterende behandling (endoskopi).

Praksis blev ændret i foråret 2003 med ansættelsen af en ny administrerende overlæge i kirurgisk afdeling. Den administrerende overlæge havde som del af sin tidligere ansættelse deltaget i en amerikansk gastroenterologisk kongres (AGA 1997), hvor der var oplæg om medicinsk behandling ved akut blødning fra esophagusvaricer. Efter oplægget havde han diskuteret fordelene her ved med en række af overlægerne fra Medicinsk afdeling V i Århus, der også deltog i kongressen. Det fik ham til at beslutte at indføre terlipressin som førstebehandling i den afdeling, hvor han tidligere var ansat. Senere blev han bekræftet i behandlingens fortrin ved indhentning af materiale fra medicinalindustrien og søgning efter oversigtsartikler i forbindelse med en lokal uddannelseseftermiddag.

Ved ansættelsen på Mulbjerg Centralsygehus advokerede den administrerende overlæge for indførelse af terlipressin som førstebehandling, og ændringen blev efter diskussion alment accepteret blandt gastrokirurgerne. Diskussionen vedrørte særligt fravalget af endoskopi til at udelukke andre blødningskilder (blødning fra mavesår). Men generelt opfattede gastrokirurgerne det som en lettelse, at man helt kunne undgå den endoskopiske udredning og behandling i de tilfælde, hvor der var mistanke om cirrose.

Søby
Sygehus

Indførelsen af terlipressin blev initieret i et sammenfald mellem en oversigtsartikel i Ugeskrift for Læger forfattet af Flemming Bendtsen, som afdelingens medicinske gastroenterolog havde læst og gemt, og en forespørgsel om bidrag til revision af sygehusets instrukser fra anæstesiologisk afdeling omkring 1998-1999. Den medicinske gastroenterolog indvilgede i at revidere instruksen og fik Ferring Pharmaceuticals A/S til at indhente instrukserne fra H:S Rigshospitalet og H:S Hvidovre Hospital med henblik på at bruge dem som skabelon. Instruksen fra H:S Rigshospitalet viste sig at være forholdsvis gammel. Instruksen fra H:S Hvidovre Hospital var dog forholdsvis ny, og den blev således sammen med artiklen fra Ugeskrift for Læger anvendt som basis for den medicinske gastroenterologs udkast til instruks. Udkastet blev sendt til høring blandt kirurgerne, som ikke havde indsigelser og efterfølgende fik indarbejdet terlipressin i en løbende proces.

Det fremgår af ovenstående, at der på samtlige sygehuse både er kirurger og medicinere involveret i spørgsmålet om indførelsen af terlipressin. Medicinerne tager på alle sygehuse ansvar for, hvilken behandling der tilbydes, selv om kirurgerne forestår den akutte behandling.

Det fremgår endvidere, at der for de fire sygehuse er tale om seks forskellige fortællinger. Dette fordi medicinerne og kirurgerne på Agerbo Centralsygehus har hver deres opfattelse af behandlingspraksis, og fordi kirurgerne på Mulbjerg Centralsygehus ændrer opfattelse over tid som følge af ansættelsen af en ny administrerende overlæge i kirurgisk afdeling.

Tabel 5-3 sammenfatter de aktører, der ifølge lægerne har fungeret som henholdsvis lokal drivkraft for ændringer og indflydelseskilde udenfor afdelingen i hver af de seks fortællinger.

Af tabellen fremgår, at det i fire ud af seks fortællinger er de medicinske gastroenterologer, der fungerer som initiativtagere ved indførelsen af terlipressin. Kirurgerne er kun aktive i to fortællinger.

Kilder til indførelse af terlipressin tæller en række forskellige fora og medier. Ferring Pharmaceuticals A/S refereres i fire tilfælde og Medicinsk afdeling V i Århus i tre. Årsmødet i det amerikanske gastroenterologiske selskab (AGA 1997), årsmødet i det danske gastroenterologiske selskab (DGS 1997) og Flemming Bendtsen nævnes i to tilfælde, og øvrige kilder er: "forlydender", uddannelsesophold, meta-analyser, internationale retningslinier og uspecificerede oversigtsartikler.

Table 5-3. Sources for the introduction of terlipressin in six stories

Fortælling	Behandling	Lokal drivkraft	Kilde 1	Kilde 2	Kilde 3
Hastrup	Endoskopi/ terlipressin	Medicinske gastroenterologer	"Forlydender" 1996/97	Meta-analyser 1997-2003	Danske hepatologer (Flemming Bendtsen) 1997-2003
Agerbo medicin	Terlipressin/ endoskopi	Medicinske gastroenterologer	UK uddannelsesophold 1997/98	UK retningslinier (Med. Afd. V i Århus) 2002	-
Agerbo kirurgi	Endoskopi	Gastrokirurger	Årsmøde i det amerikanske gastroenterologiske selskab (AGA 1997)	Medicinalinformation (Ferring Pharmaceuticals A/S) 1997	-
Mulbjerg 2002	Terlipressin/ endoskopi	Medicinske gastroenterologer	Medicinalrepræsentation (Ferring Pharmaceuticals A/S) 1997	Årsmøde i det danske gastroenterologiske selskab (DGS 1997)	Instruks fra Med. Afd. V i Århus 1997
Mulbjerg 2003	Terlipressin	Gastrokirurger	Årsmøde i det amerikanske gastroenterologiske selskab (AGA 1997)	Med. Afd. V i Århus 1997	Oversigtsartikler 1997-2003 Medicinalinformation (Ferring Pharmaceuticals A/S) 1997-2003
Søby	Terlipressin/ endoskopi	Medicinske gastroenterologer	Ugeskrift for Læger oversigtsartikel (Flemming Bendtsen) 1997-99	Instrukser fra H:S Hvidovre Hospital (Ferring Pharmaceuticals A/S) 1998/99	-

De udpegede kilders anbefalinger

Der er via interview, spørgsmål i telefon og e-mail samt indhentning af skriftligt materiale søgt indblik i de anbefalinger, som de forskellige kilder repræsenterer. Formålet har været at vinde indsigt i den indflydelse, som de hver især har haft på klinisk praksis.

"Forlydender" Det har ikke været muligt nærmere at udforske de "forlydender", i henhold til hvilke lægerne på Hastrup Universitetssygehus i første omgang blev opmærksomme på terlipressin. Det fremgår blot, at lægerne blev opmærksomme på og indførte terlipressin som alternativ til vasopressin plus nitroglycerin, fordi terlipressin tilsyneladende var forbundet med færre bivirkninger.

UK uddannelsesophold Det er ikke vurderet formålstjenligt at opsøge det sygehus, hvor de medicinske gastroenterologer fra Agerbo Centralsygehus var på studieophold i 1997/1998. I forhold til den påvirkning, som gastroenterologerne på dette tidspunkt blev udsat for, skal der blot refereres til deres egen fortælling, nemlig at det var på dette tidspunkt, de for første gang hørte om behandlingen med terlipressin ved akut blødning fra esophagusvaricer. Fordelen ved terlipressin var ifølge de engelske læger en hensigtsmæssig bivirkningsprofil i forhold til andre medicinske behandlinger. Behandlingen kunne enten anvendes til stabilisering af patienten forud for endoskopi eller som supplerende behandling i de situationer, hvor endoskopisk behandling ikke var tilstrækkelig til at standse blødningen.

Årsmøde i det amerikanske gastroenterologiske selskab (AGA 1997)

Årsmøderne i det amerikanske gastroenterologiske selskab (AGA) er dokumenteret i omfattende supplementer til tidsskriftet *Gastroenterology*, hvor såvel program som abstracts er vedlagt. Af supplementet til *Gastroenterology*, april 1997 (61) fremgår det, at der på årsmødet i 1997 var tre mundtlige oplæg om behandlingen af akut blødning fra esophagusvaricer:

- banding versus banding/octreotid v. D. Ransohoff (1 ud af 8 parallelsessioner)
- somatostatin versus somatostatin/sclerosering v. J. Ortiz (1 ud af 2 parallelsessioner)
- behandlingen af akut variceblødning og forebyggelse af gentagen blødning v. N. Marcon (1 ud af 2 parallelsessioner).

Der ligger ikke abstracts til grund for nogen af de mundtlige oplæg, og det er således ikke muligt via supplementet at få indblik i det nærmere indhold af præsentationerne. Det er heller ikke muligt via søgninger i Medline nærmere at identificere forfatternes opfattelser eller tilgange på tidspunktet for konferencen. Det kan således alene på baggrund af titlerne konstateres, at ét ud af tre oplæg har indeholdt en anvisning om at anvende somatostatin alene eller i kombination med sclerosering (Ortiz); ét har indeholdt en anvisning om at anvende banding alene eller i kombination med octreotid (Ransohoff), og ét kan ikke bestemmes angående de diskuterede behandlinger (Marcon).

Opslag i abstractbogen viser desuden, at én posterpræsentation har været beskæftiget med medicinsk behandling af akut bløden- de esophagusvaricer. Der er her tale om et studie af medicinsk versus endoskopisk behandling med fokus på terlipressin og octreotid. Abstractet konkluderer, at kombinationsbehandling med terlipressin/octreotid og sclerosering er mere effektiv end sclerosering alene; at der ikke er forskel mellem terlipressin og octreotid i kombination med sclerosering, og at octreotid i kombination med sclerosering synes at være det omkostningseffektive behandlingsalternativ.

Ferring Pharmaceuticals A/S

Terlipressin forhandles af Ferring Pharmaceuticals A/S som præparatet Glypressin®. Ved henvendelse fremgår det, at Ferring Pharmaceuticals A/S International Center aktivt støttede markedsføringen af Glypressin® i Danmark i perioden 1995-1998, og at der i denne periode blev anvendt en salgsbrochure med titlen "Glypressin® (terlipressin). The Pharmacological Gold Standard for Bleeding Oesophageal Varices". Det danske center har desuden anvendt en nationalt produceret cd-rom, som er udleveret til interesserede læger i et ringbind sammen med et manus.

I salgsbrochuren fra Ferring Pharmaceuticals A/S International anbefales det, at patienter, der indlægges med øvre gastrointesti-

nal blødning og enten har kendt cirrose eller tegn på portal hypertension, behandles medicinsk, hvorefter der foretages en diagnostisk endoskopi og evt. behandles med sclerosering. Glypressin® er "the gold standard" ved behandling af akut blødende esophagusvaricer, fordi behandlingen kontrollerer blødningen hos op mod 70% af patienterne indenfor 12 timer, kan anvendes i hvilken som helst akut afdeling eller situation, er den eneste medicinske behandling der reducerer dødelighed, kun har milde bivirkninger og sjældent kræver afbrydelse af behandlingen.

Af det dansk producerede materiale fremgår det, at farmakologisk behandling med terlipressin eller octreotid bør indledes hurtigt muligt hos alle patienter med mistanke om akut variceblødning, da behandlingen ikke er forbundet med væsentlige bivirkninger og kan medvirke til at stabilisere patienten inden endoskopi. Endoskopi bør foretages snarest muligt og senest indenfor 24 timer med henblik på at identificere blødningskilden og – såfremt der er tale om esophagusvaricer – sclerosere eller bande. Terlipressin bør formentlig foretrækkes frem for octreotid, da virkningsmekanismen ved terlipressin er kendte, og fordi behandlingen i meta-analyser har dokumenteret effekt på dødelighed.

- | | |
|--|--|
| Oversigtsartikel fra Ugeskrift for Læger | Flemming Bendtsen og Ulrik Becker publicerede i september 1997 en artikel i Ugeskrift for Læger med titlen "Terlipressinacetat" (62). Her fremgår det, at der er international konsensus om, at akut endoskopi og sclerosering reducerer dødeligheden efter første blødningsepisode. Det fremgår endvidere, at der selv på store sygehuse med stor endoskopisk ekspertise vil opstå en betydelig forsinkelse, inden den endoskopiske behandling kan iværksættes. Terlipressin har dokumenteret effekt på akut variceblødning, reducerer dødeligheden i forbindelse med variceblødning og har kun betydningsløse bivirkninger. Behandlingen beskrives som rationel i perioden inden iværksættelse af sclerosering. Herved opnås en hæmodynamisk stabilisering af patienterne, inden scleroseringen kan foretages, og den endoskopiske procedure lettes. |
| Meta-analyser | De meta-analyser, der henvises til, er de samme som gennemgået i kapitel 2, dvs. CHBG's systematiske oversigter (14;17;18). Konklusionerne er som tidligere nævnt, 1) at medicinsk behandling er lige så effektiv som endoskopisk behandling og forbundet med færre bivirkninger, og 2) at terlipressin er den eneste medicinske behandling med dokumenteret effekt på dødelighed. |
| Uk retningslinier 2002 | En søgning efter retningslinier på Gut's hjemmeside viser, at der i 2002 er publiceret en retningslinie om behandlingen af akut øvre gastrointestinal blødning minus variceblødning som sætryk i Gut (63). I disse retningslinier henvises der angående variceblødning til et sæt retningslinier specifikt rettet mod cirrosepatienter med blø- |

dende esophagusvaricer publiceret i sommeren 2000 (43). Det fremgår heraf, at den foretrukne behandling af akut blødning fra esophagusvaricer er endoskopisk behandling med banding eller (alternativt) sclerosering. Hvis endoskopi ikke er tilgængelig, anbefales octreotid, terlipressin eller Sengstakensonde, indtil mere definitiv behandling arrangeres.

DGS' årsmøde
1997

Oplægget i Dansk Gastroenterologisk Selskab (DGS) blev afholdt af Flemming Bendtsen, som i henhold til interview anbefalede terlipressin straks efter ankomst til hospitalet og derefter endoskopisk udredning og behandling.

Medicinsk
Afdeling V
i Århus

Medicinsk Afdeling V i Århus har siden slutningen af 1990'erne været involveret i udbredelsen af terlipressin i Danmark. Det fremgår af interview, at afdelingen fungerer som sparringspartner for mange jyske sygehuse i tilfælde af tvivl om behandlingen, ligesom afdelingen har bidraget med kapitler om behandlingen af akut blødende esophagusvaricer i Medicinsk Kompendium og senest skrevet en oversigtsartikel om medicinsk versus kirurgisk behandling af esophagusvaricer i Ugeskrift for Læger.

En gennemgang af skriftligt materiale fra afdelingen (instruks 1998, bidrag til Medicinsk Kompendium 1999 (40), artikel til Ugeskrift for Læger 2003 (51)) viser, at anbefalingerne fra afdelingen varierer en smule angående timingen af den endoskopiske diagnostik og spørgsmålet om, hvorvidt der skal scleroseres. Det varierer ligeledes fra kilde til kilde, om terlipressin anbefales som den foretrukne medicinske behandling, eller om der gives frit valg mellem octreotid og terlipressin. Fastlagt er det imidlertid, at medicinsk behandling bør gives umiddelbart efter ankomst til hospitalet, hvis der er mistanke om cirrose.

I afdelingens instruks, som er opdateret d. 27.3.1998, fremgår det, at tidlig brug af terlipressin har vist overbevisende effekt på blødning og dødelighed og bør gives straks ved kontakt til hospitalet ved mindste mistanke om esophagusvariceblødning som årsag til øvre gastrointestinal blødning. Endoskopisk sclerosering er i ekspertregi den mest effektive til at skabe hæmostase (standse blødningen), men tidsfaktoren er afgørende, og en akut endoskopi er aldrig rigtig akut, da der ofte er ventetid på adskillige timer. Behandlingssekvensen bør derfor bestå af terlipressin, endoskopi og evt. sclerosering.

I Medicinsk Kompendium, som er udgivet i 1999, anbefales behandling med terlipressin eller octreotid samtidig med den indledende stabilisering af patienten, da begge behandlinger har effekt på trykket i de vener, der føder varicerne og kan standse den akutte blødning. Endoskopisk behandling betegnes "the gold standard" og anbefales iværksat hurtigst muligt efter den indle-

dende stabilisering og behandling med terlipressin eller octreotid, med mindre den akutte blødning standser umiddelbart som følge af den medicinske behandling (40).

I artiklen fra Ugeskrift for Læger, som er udgivet i marts 2003, fremhæves den medicinske behandling som primær behandling med reference til CHBG's systematiske oversigter. Det anbefales at behandle med terlipressin (evt. octreotid) i forlængelse af den indledende stabilisering, og "først hvis der fortsat er blødning foretage gastroskopi for at finde en mulig anden årsag til blødning og at udføre endoskopisk terapi," hvilket "kan vente til dagtid, hvis patienten er stabil" (51).

Der synes at være en tendens til, at afdelingen i sine officielle udmeldinger (Medicinsk Kompendium, artiklen i Ugeskrift for Læger) giver valg mellem terlipressin og octreotid med en svag præference for terlipressin (artiklen fra Ugeskrift for Læger), mens afdelingen i sit interne notat viser, at de selv har valgt at anvende terlipressin.

Angående den endoskopiske behandling synes der at være en udvikling over tid, hvor der i de skriftlige produkter lægges mere og mere åbent op til, at endoskopisk udredning og behandling kan undgås i de tilfælde, hvor den akutte blødning standser som følge af den medicinske behandling. Ved interview fremgår det imidlertid, at afdelingen generelt selv vælger hurtigst muligt at endoskopere med henblik på at identificere/verificere blødningskilden og udnytte den terapeutiske effekt ved sclerosering/banding.

Instruks fra
H:S Hvidovre
Hospital

Instruksen fra H:S Hvidovre Hospital er udarbejdet af Flemming Bendtsen og har ifølge interview indeholdt en anbefaling om at anvende terlipressin straks efter ankomst til hospitalet og hurtigst muligt i dagtiden endoskopisk diagnostik og behandling.

Flemming
Bendtsen

Flemming Bendtsen er ansat som ledende overlæge ved Gastroenheden på H:S Hvidovre Hospital og har siden 1997/1998 været aktiv i udbredelsen af terlipressin i Danmark. Det fremgår af interview, at han i perioden 1997/1998 og frem til 2000/2001 har været rundt i næsten alle amtskredse og fortælle om behandlingen, ligesom han har haft oplæg i Dansk Gastroenterologisk Selskab (DGS) og været forfatter af artikler i Ugeskrift for Læger. Hans anbefalinger om anvendelse af terlipressin har været stabile i perioden som helhed. De foreskriver, at cirrosepatienter gives terlipressin straks efter ankomst til hospitalet og herefter behandles endoskopisk hurtigst muligt – dog under hensyntagen til lokale organisatoriske forhold (fx om at udskyde endoskopien til dagtiden, hvor endoskopøren er frisk).

Oversigtsartikler Det kan ikke specificeres, hvilke oversigtsartikler der konkret er tale om. Det fremgår kun, at søgningen er foretaget i Medline på et tidspunkt efter 1997 og inden 2003. Her identificerer en søgning på terlipressin eller Glypressin, sprog = engelsk, år = 1995-2002 og publikationstype = review 36 artikler, hvoraf 32 vedrører akut blødende esophagusvaricer og således er relevante for emnet. Artiklerne inkluderer CHBG's systematiske oversigter og en række forskellige oversigtsartikler, som generelt har det til fælles, at de både nævner somatostatin og terlipressin som mulige medicinske behandlinger, og at de oftest anbefaler en kombination af medicinsk og endoskopisk behandling. Der er dog ingen regel uden undtagelse. Der er identificeret enkelte artikler, som åbner for medicinsk monobehandling, ligesom der kan identificeres artikler, der kun anbefaler medicinsk behandling anvendt i de situationer, hvor den endoskopiske behandling ikke er umiddelbart realiserbar og/eller tilgængelig.

Det fremgår af ovenstående, at anbefalingerne om anvendelse af terlipressin alene og/eller i kombination med sclerosering/banding varierer, alt efter hvilken kilde der er tale om, samt at de forskellige kilder kan indeholde fler-tydige anbefalinger afhængigt af tid, medie og fora. Det fremgår endvidere, at en del af de refererede kilder fører tilbage til Flemming Bendtsen, nemlig artiklen fra Ugeskrift for Læger, oplægget på Dansk Gastroenterologisk Selskab (DGS)'s årsmøde og H:S Hvidovre Hospitals instruks.

Tabel 5-4 sammenfatter anbefalingerne fra hver kilde.

Tabel 5-4. Anbefalinger om behandling af akut blødning fra esophagusvaricer for indfyldelseskilder i de fire sygehuse

	Terli-pressin	Terlipressin/endoskopi	Somato-statin	Somato-statin /endoskopi	Endo-skopi
UK Studieophold 1997		(X)			X
AGA årsmøde 1997				X	
Ferring Pharmaceuticals A/S 1995-1998	(X)	X			
Ugeskrift for læger oversigtsartikel 1997		X			
Meta-analyser 2001	X				
Med. Afd. V i Århus 1998-2003	(X)	X		(X)	
DGS årsmøde 1997		X			
H:S Hvidovre Hospital instruks		X			
Flemming Bendtsen 1997-2003		X			
UK retningslinier 2002		(X)		(X)	X
Oversigtsartikler 1996-2002	(X)	X	(X)	X	(X)

X betegner, at der er tale om artiklens primære anbefaling.

(X) betegner, at der er tale om en sekundær anbefaling betinget af praktiske forhold eller specifikke forudsætninger.

Det fremgår af tabel 5-4, at terlipressin/endoskopi er den oftest anbefalede behandlingssekvens efterfulgt af terlipressin, somatostatin/endoskopi, endoskopi og (evt.) somatostatin. Behandlingssekvensen endoskopi/terlipressin anbefales ikke i nogen tilfælde.

Der ses ingen umiddelbare sammenhænge, således at specifikke behandlinger anbefales på specifikke tidspunkter i perioden 1997-2003. Til gengæld ses en tendens til forskelle over landegrænser, idet de danske kilder anbefaler terlipressin eller terlipressin/endoskopi, mens de udenlandske kilder for det første ikke skelner mellem terlipressin og somatostatin og for det andet enten anbefaler terlipressin/somatostatin/endoskopi eller endoskopisk behandling alene.

Kilder med indflydelse på klinisk praksis – en rekonstruktion

Ovenfor er lægernes beskrivelser af indførelsen af terlipressin gengivet, og der er foretaget en kortlægning af anbefalinger fra de kilder, som lægerne har udpeget som indflydelseshavende. Nedenfor sammenholdes lægernes fortællinger om indførelsen af den nuværende praksis med de udpegede kilders anbefalinger. Analysen indeholder en del gentagelser i forhold til de tidligere afsnit, men er et nødvendigt analytisk skridt for at udpege de kilder, der har haft særlig stor indflydelse på lægernes kliniske praksis.

Hastrup
Universitets-
sygehus

Sammenholdes lægernes fortælling med de udpegede kilders anbefalinger, fremhæves den rolle, som Flemming Bendtsen har spillet som indflydelseskilde. Lægerne fortæller, at de har anvendt meta-analyser som grundlag for deres kliniske praksis, men at de i tolkningen af handlingsimplikationerne har støttet sig til Flemming Bendtsen som toneangivende dansk hepatolog. Gennemgangen af kilder viser, at meta-analyserne anbefaler terlipressin, mens Flemming Bendtsen anbefaler kombination med terlipressin og endoskopi. Flemming Bendtsens anbefalinger må således ses som en væsentlig del af årsagen til, at lægerne vælger at kombinere terlipressin med endoskopi. Flemming Bendtsens bekræftede indflydelse er imidlertid ikke tilstrækkelig til at forklare, at lægerne først giver terlipressin efter endoskopisk diagnostik og behandling, da Flemming Bendtsen eksplicit anbefaler terlipressin umiddelbart efter ankomst til hospitalet. Her må der henvises til lægernes egen forklaring, ifølge hvilken den valgte behandlingssekvens afspejler et økonomisk hensyn om at reservere den forholdsvis dyre behandling med terlipressin til de patienter, hvis blødning rent faktisk stammer fra esophagusvaricer.

Agerbo
Centralsygehus
(medicin)

Idet lægernes fortælling sammenholdes med de udpegede kilders anbefalinger, fremhæves den rolle, som Medicinsk Afdeling V i Århus har spillet som indflydelseskilde. Lægerne fortæller, at beslutningen om at give alle cirrosepatienter terlipressin umiddelbart efter ankomst fra hospitalet understøttes af konsensus i de

angelsaksiske lande som udtrykt i specifikke retningslinier. Gennemgangen af kilder viser imidlertid, at de citerede retningslinier anbefaler endoskopi som "the gold standard" og kun opfordrer til anvendelse af terlipressin/somatostatin i de situationer, hvor det ikke er muligt at endoskopere akut. Idet lægerne fortæller, at de bl.a. har fået retningslinierne udleveret på Medicinsk afdeling V i Århus som begrundelse for praksis i denne afdeling, og Medicinsk afdeling V i Århus i henhold til gennemgangen af kilder anbefaler medicinsk behandling med terlipressin umiddelbart efter ankomst til hospitalet, forekommer det sandsynligt, at det er anbefalingerne fra denne afdeling, som lægerne i praksis har støttet sig til. De internationale retningslinier kan være anvendt til at understøtte angivelserne fra Medicinsk afdeling V i Århus.

Agerbo
Centralsygehus
(kirurgi)

Sammenholdes lægernes fortælling med de udpegede kilders anbefalinger, fremhæves den rolle, som nationale meningsdannere og lokale kirurger har spillet. Lægerne fortæller, at de første gang hørte om terlipressin til årsmødet i det amerikanske gastroenterologiske selskab i 1997, hvilket foranledigede dem til at søge information om lægemidlet fra Ferring Pharmaceuticals A/S og endeligt indføre behandlingen. Gennemgangen af kilder viser imidlertid, at to ud af tre mundtlige oplæg på den amerikanske gastroenterologiske kongres vedrørte somatostatin alene eller i kombination med endoskopi, og at en posterpræsentation eksplicit anbefalede octreotid frem for terlipressin. Det gør det svært at forstå, at lægerne i Danmark søgte information om terlipressin og henleder opmærksomheden på de øvrige aktører, der var til stede på kongressen. Det vides fra en anden fortælling (Mulbjerg 2003), at en række læger fra Medicinsk afdeling V i Århus deltog ved kongressen, og Ferring Pharmaceuticals A/S har antageligt også haft en stand. Kildegennemgangen viser, at begge disse aktører har anbefalet terlipressin, hvilket sandsynliggør, at de – og ikke præsentationerne – har været kilde til lægernes interesse for terlipressin. Når lægerne vælger terlipressin frem for somatostatin peges der således på de nationale aktører, herunder især Ferring Pharmaceuticals A/S, idet det vides, at lægerne hjemme kontaktede Ferring Pharmaceuticals A/S med henblik på at få tilsendt yderligere information om terlipressin.

De nationale aktørers indflydelse kan imidlertid ikke alene forklare praksis i afdelingen, da lægerne vælger at fastholde endoskopi som førstebehandling og ikke - som Ferring Pharmaceuticals A/S og Medicinsk afdeling V i Århus anbefaler - give terlipressin straks efter ankomst til hospitalet. Lægerne oplever ikke selv, at der er modstrid mellem anbefalingerne fra de refererede kilder og den praksis, de indfører. De må ikke desto mindre selv have foretaget et mere eller mindre eksplicit valg om at bibeholde endoskopi som den primære behandling.

Mulbjerg
Centralsygehus
2002

Sammenholdes lægernes fortælling med de udpegede kilders anbefalinger, bekræftes den rolle, som nationale meningsdannere har spillet. Lægerne fortæller, at indførelsen af terlipressin skete efter besøg fra en lægemiddelrepræsentant efterfulgt af et oplæg på årsmødet i Dansk Gastroenterologisk Selskab (DGS 1997), som fik dem til at indhente instruksen fra Medicinsk afdeling V i Århus. Gennemgangen af kilder bekræfter, at såvel Ferring Pharmaceuticals A/S som oplægget på årsmødet i DGS og instruksen fra Medicinsk afdeling V i Århus har indeholdt anbefalinger om at anvende terlipressin. Det, der ikke forklares, er, at lægerne vælger at indføre terlipressin som supplement til endoskopi i de tilfælde, hvor den endoskopiske behandling ikke er tilstrækkelig til at standse blødningen, og ikke – som kilderne anbefaler – direkte efter ankomst til hospitalet. Det forekommer sandsynligt, at den instruks, der er udarbejdet af den medicinske gastroenterolog på baggrund af instruksen fra Medicinsk afdeling V i Århus, ikke er blevet implementeret i praksis: Den medicinske gastroenterolog har skrevet den, og de kirurgiske gastroenterologer har indført den selektivt.

Mulbjerg
Centralsygehus
2003

Sammenholdes lægernes fortælling med de udpegede kilders anbefalinger, bekræftes den rolle, som nationale meningsdannere har spillet. Ifølge lægernes fortælling hørte de første gang om terlipressin i forbindelse med den amerikanske gastroenterologiske kongres (AGA 1997), men som det tidligere er fremgået, vedrørte tre ud af fire oplæg på kongressen somatostatin alene eller i kombination med endoskopi. Det henleder opmærksomheden på, at lægerne ifølge interview diskuterede behandlingen med lægerne fra Medicinsk afdeling V i Århus, der også var til stede på kongressen. Anbefalingerne fra Medicinsk afdeling V i Århus forklarer, at lægerne hjemme beslutter at indføre terlipressin frem for somatostatin. De forklarer også delvist, at terlipressin indføres som monobehandling, da Medicinsk afdeling V i Århus generelt er åbne herfor, om end det ikke er den behandlingssekvens, de selv har valgt. At terlipressin indføres som monobehandling må imidlertid også ses i sammenhæng med, at lægerne ifølge interview har set et potentiale i helt at undgå endoskopi.

At behandlingen senere er blevet bekræftet via indhentning af materiale fra medicinalindustrien og oversigtsartikler forekommer muligt i forhold til materialet fra Ferring Pharmaceuticals A/S, da firmaets internationale materiale åbner for medicinsk monobehandling. I forhold til de internationale oversigtsartikler vil der imidlertid være tale om en selektiv læsning, da oversigtsartiklerne generelt giver frit valg mellem terlipressin og somatostatin og generelt er af den opfattelse, at medicinsk behandling bør kombineres med endoskopi.

Søby
Sygehus

Idet lægernes fortælling sammenholdes med kildeangivelserne, fremhæves betydningen af nationale meningsdannere. Lægerne fortæller, at de som kilde anvendte en artikel fra Ugeskrift for Læger og instruksen fra H:S Hvidovre Hospital. Kildegennemgangen viser, at begge dele er forfattet af Flemming Bendtsen, og der ses ingen uoverensstemmelse mellem Flemming Bendtsens anbefalinger og praksis i afdelingen.

Det fremgår af ovenstående analyse, at nationale meningsdannere har spillet en central rolle som indflydelseskilde i samtlige fortællinger, selv om det kun er i to af disse, deres anbefalinger kan ses direkte afspejlet i lægernes opfattelse af, hvad der konstituerer god klinisk praksis (Agerbo Centralsygehus medicin, Søby Sygehus).

De nationale meningsdannere, som har spillet en central rolle som indflydelseskilder, er: Flemming Bendtsen (Hastrup Universitetssygehus, Mulbjerg Centralsygehus 2002, Søby Sygehus), Medicinsk afdeling V i Århus (Agerbo Centralsygehus medicin, Mulbjerg Centralsygehus 2002, Mulbjerg Centralsygehus 2003) og Ferring Pharmaceuticals A/S (Agerbo Centralsygehus kirurgi, Mulbjerg Centralsygehus 2002, Mulbjerg Centralsygehus 2003).

Anbefalingerne fra de nationale meningsdannere har effektivt og på alle sygehuse skærmet af for den tvetydighed, der findes i internationale anbefalinger i relation til spørgsmålet om, hvorvidt somatostatin eller terlipressin bør foretrækkes som medicinsk behandling. Derimod har de ikke på alle sygehuse bevirket en introduktion af terlipressin som førstebehandling, og den interne tvetydighed i spørgsmålet om, hvorvidt terlipressin bør anvendes alene eller i kombination med endoskopi, har lokalt åbnet for begge muligheder.

Når de nationale meningsdannere ikke på alle sygehuse har bevirket en introduktion af terlipressin som førstebehandling, forklares det på Hastrup Universitetssygehus ved en eksplicit beslutning om at lade lokale økonomiske hensyn råde i fraværet af studier, der endegyldigt bestemmer timingen af terlipressin. Men på Agerbo Centralsygehus kirurgi og Mulbjerg Centralsygehus 2002 står det uforklaret, hvorfor lægerne vælger at fastholde endoskopien, idet de ikke selv oplever, at der er forskel på de refererede anbefalinger og den lokale praksis. Det fremgår dog, at kirurgerne i begge tilfælde har spillet en væsentlig rolle som lokal indflydelseshavende aktør.

Tabel 5-5 sammenfatter de aktører, der har haft afgørende indflydelse på behandlingspraksis i hver af de seks fortællinger.

Table 5-5. Aktører med afgørende indflydelse på behandlingspraksis

Kilde	Lokal aktør	Nationale meningsdannere	Behandling
Hastrup Universitetssygehus	Medicinske gastroenterologer	Flemming Bendtsen	Endoskopi/terlipressin
Agerbo Centralsygehus medicin	Medicinske gastroenterologer	Medicinsk afdeling V i Århus	Terlipressin/endoskopi
Agerbo Centralsygehus kirurgi	Gastrokirurger	Ferring Pharmaceuticals A/S	Endoskopi
Mulbjerg Centralsygehus 2002	Gastrokirurger	Ferring Pharmaceuticals A/S Flemming Bendtsen Medicinsk afdeling V i Århus	Endoskopi
Mulbjerg Centralsygehus 2003	Gastrokirurger Medicinske	Medicinsk afdeling V i Århus	Terlipressin
Søby Sygehus	gastroenterologer	Flemming Bendtsen	Terlipressin/endoskopi

Det fremgår af tabel 5-5, at endoskopisk monobehandling er relateret til kirurgerne som centrale lokale aktører (Agerbo Centralsygehus kirurgi, Mulbjerg Centralsygehus 2002), mens kombinationsbehandling med terlipressin/endoskopi er relateret til medicinerne som centrale lokale aktører (Agerbo Centralsygehus medicin, Søby Sygehus). Kombinationsbehandling med endoskopi/terlipressin repræsenterer det særtilfælde, hvor medicinerne har afvejet fra dele af anbefalingerne fra de nationale meningsdannere for at give plads til eksplicitte økonomiske hensyn. Medicinsk monobehandling er relateret til kirurger som lokale aktører – en afgang, der forklares ved en kirurg med særlig interesse for portal hypertension og en forholdsvis stor åbenhed for medicinsk monobehandling hos Medicinsk afdeling V i Århus.

5.2.4. Begrundelser for anbefalinger fra centrale indflydelseskilder

Da Flemming Bendtsen, Medicinsk afdeling V i Århus og Ferring Pharmaceuticals A/S er udpeget som centrale indflydelseskilder udenfor sygehuse, er der for videre forståelse søgt indblik i deres begrundelser for at anbefale terlipressin alene eller i kombination med endoskopi. Flemming Bendtsen og Medicinsk afdeling V i Århus er via interview bedt om at begrunde deres praksis, mens der for Ferring Pharmaceuticals A/S er foretaget en analyse af det udleverede skriftlige materiale.

Flemming Bendtsen

Begrundelsen for, at medicinsk behandling med terlipressin foretrækkes frem for octreotid, er i henhold til interview med Flemming Bendtsen, at terlipressin i kliniske forsøg har vist sig at reducere portaltrykket; samt tre undersøgelser, der viser, at behandlingen har effekt på dødelighed. Flemming Bendtsen angiver, at han ikke er 100% sikker på, at det *ikke* ville være lige så godt at anvende octreotid, men han vurderer, at der overvejende er bedst argumentation for at anvende terlipressin.

Begrundelsen for at foretrække kombinationsbehandlingen med terlipressin og endoskopi frem for medicinsk eller endoskopisk

behandling alene er ifølge Flemming Bendtsen en tro på, at der er en synergieffekt ved kombinationsbehandling, når virkningsmekanismen er forskellige. Han uddyber, at det i fraværet af store randomiserede kliniske forsøg og meta-analyser, der systematisk belyser fordelene ved kombinationsbehandling frem for monobehandling, er nødvendigt at lægge vægt på virkningsmekanismer. Og disse taler i det aktuelle tilfælde for kombinationsbehandling.

Medicinsk
Afdeling V,
Århus

Begrundelsen for, at lægerne fra Medicinsk afdeling V i Århus foretrækker terlipressin, er i henhold til interview de kendte virkningsmekanismer. Lægerne forklarer, at virkningsprofilen for octreotid ikke er tilsvarende sikker. Det angives dog samtidig, at man principielt set kan bruge et hvilket som helst af de to stoffer, da forskningen er uklar. Nogle meta-analyser konkluderer, at somatostatin og somatostatin-analoger ikke har effekt på sygelighed og dødelighed relativt til placebo, mens andre konkluderer, at der ikke kan ses forskel på terlipressin og somatostatin. Når lægerne lokalt har valgt at anvende og anbefale terlipressin, er det dels fordi de oplever, at det virker godt, dels fordi der er en kendt virknings-sammenhæng.

Begrundelsen for at endoskopere diagnostisk er et ønske om at kende lidelsens alvor og udelukke evt. alternative blødningsskilder. Den endoskopiske behandling begrundes dels med, at man "alligevel er dernede", dels at der antagelig er fordele ved både at behandle kirurgisk og medicinsk, selv om det ikke er sikkert dokumenteret. Fordelene ved både at behandle kirurgisk og medicinsk ligger i, at man herved lukker de perforantvener, der føder varicernerne, således at varicernerne ikke genopstår, når den medicinske behandling stoppes, og portaltrykket stiger.

Ferring Pharma-
ceuticals A/S

Begrundelsen for, at terlipressin bør gives til alle patienter med akut blødende esophagusvaricer, bygger i det danske såvel som det internationale materiale med henvisning til behandlingens lette tilgængelighed, kendte virkningsmekanismer, effekt på blødning og dødelighed samt milde bivirkninger. Begrundelsen for endoskopi i det danske materiale er et ønske om at identificere blødningsskilden og udnytte den terapeutiske effekt ved sclerosering eller banding.

Sammenholdes angivelserne, så fremgår det, at de anvendte begrundelser er de samme for Flemming Bendtsen, Medicinsk Afdeling V i Århus og Ferring Pharmaceuticals A/S.

Begrundelsen for anbefaling af terlipressin frem for somatostatin er i alle tilfælde "den kendte virkningssammenhæng" og de studier der viser, at behandlingen (i modsætning til somatostatin) har effekt på dødelighed. Hos alle parter ses en anerkendelse af forskningens utilstrækkelighed i forhold til at besvare spørgsmålet.

Begrundelsen for anbefaling af kombinationsbehandling er i alle tilfælde en forventet synergieffekt som følge af forskellige virkningsmekanismer med terlipressin og endoskopi: Terlipressin nedsætter trykket i de vener, der skaber varicerne, mens endoskopi lukker for selve varicerne. Det angives, at der ikke foreligger meta-analyser eller store kliniske studier, som dokumenterer, at kombinationsbehandling er mere effektiv end monobehandling, men vurderingen er, at argumenterne i mangel på dokumentation er tilstrækkeligt stærke til at anbefale kombinationsbehandling.

5.2.5. Kilder med indflydelse på anbefalinger fra centrale indflydelseskilder

Ved interview blev Flemming Bendtsen og Medicinsk afdeling V i Århus bedt om at udpege evt. kilder med indflydelse på deres anbefalinger for derved at identificere evt. indflydelseshavende aktører "bag" de nationale meningsdannere, som kunne forklare forskellene i deres angivelser. Ferring Pharmaceuticals A/S blev ikke interviewet herom. I stedet er der foretaget en analyse med udgangspunkt i det udleverede skriftlige materiale.

Flemming Bendtsen Som kilder til Flemming Bendtsens anbefalinger om at anvende terlipressin i kombination med endoskopi udpeger han sin egen forskningsaktivitet samt løbende opdatering og dialog med kolleger lokalt såvel som internationalt. Han peger på den europæiske konsensuskonference Baveno II som en væsentlig inspirationskilde og roser arrangementet, hvor udvalgte toneangivende aktører fra alle lande var inviteret til at diskutere den foreliggende evidens.

Medicinsk Afdeling V, Århus Som faktorer af betydning for anbefalingerne fra Medicinsk afdeling V i Århus udpeger lægerne løbende opdatering, konferencer og dialog med kolleger lokalt. Det fremgår, at der lægges særlig vægt på meta-analyser, og i forhold til behandlingen af akut blødende esophagusvaricer fremhæves en nyere meta-analyse af Banares et al. udover CHBG's systematiske oversigter.

Ferring Pharmaceuticals A/S Som privat virksomhed har Ferring Pharmaceuticals A/S grundlæggende det ærinde at markedsføre og sælge Glypressin® (terlipressin), hvilket sætter naturlige begrænsninger for, hvilke holdninger der er mulige. Der må nødvendigvis ses en modsætning til øvrige medicinske behandlinger – særligt somatostatin, da disse er potentielle konkurrenter. Derimod vil det være mere vilkårligt og en vurdering af, hvad der er opportunt, om der skabes en distance til endoskopi ved anbefaling af medicinsk monoterapi, eller om kombinationsbehandling med terlipressin og endoskopi anbefales.

Disse grundlæggende interesser ses afspejlet i materialet fra Ferring Pharmaceuticals A/S, hvor det internationale materiale ikke tager stilling til, om terlipressin skal anvendes alene eller i

kombination med endoskopi, mens det danske materiale eksplicit anbefaler kombinationsbehandling. Argumentationen for kombinationsbehandling er den samme som hos Flemming Bendtsen, og mere konkret ses det da også af kildehenvisningerne, at Flemming Bendtsen og hans kollega Ulrik Becker har været involveret i udarbejdelsen af det skriftlige materiale. Ferring Pharmaceuticals A/S har således vurderet det som mere opportunt at støtte sig til anbefalingerne fra toneangivende nationale hepatologer end at bibeholde åbenheden i det internationale materiale.

Det fremgår, at Flemming Bendtsen har fungeret som indflydelseskilde for Ferring Pharmaceuticals A/S i udviklingen af det dansksprogede materiale, hvilket sammen med medicinalfirmaets grundlæggende indifferens i spørgsmålet om medicinsk versus medicinsk og endoskopisk behandling forklarer de indbyrdes forskelle i materialet fra Ferring Pharmaceuticals A/S.

Med hensyn til Flemming Bendtsen og Medicinsk afdeling V i Århus fremgår det, at kildeangivelserne både indeholder forskelle og ligheder. Lighederne relaterer sig til den almindelige opdatering, deltagelse i konferencer og almindelig dialog – forhold, der ikke nærmere kan specificeres. Forskellene vedrører referencen til egen forskning og Baveno II hos Flemming Bendtsen og den store vægt på meta-analyser hos Medicinsk afdeling V i Århus.

Nedenfor gennemgås indholdet i de specificerbare kilder med henblik på videre kvalificering af forskellene mellem disse to aktører.

De udpegede kilders anbefalinger

De udpegede kilders anbefalinger er afsøgt via interview og gennemgang af forskellige former for skriftligt materiale. Anbefalingerne gives nedenfor.

Egen forskning Det fremgår af interview med Flemming Bendtsen, at egen forskning bl.a. har omfattet valideringer af virkningsmekanismerne ved terlipressin og somatostatin. For terlipressin blev det bekræftet, at den medicinske behandling reducerer portaltrykket. For octreotid har det samme ikke været muligt at bekræfte.

Baveno II Baveno II blev afholdt i 1995 og er refereret i artiklen "Developing consensus in portal hypertension" af R. Franchis fra 1996 (64). Her fremgår det, at det på konsensuskonferencen blev konkluderet, at endoskopisk behandling bør udføres på samme tidspunkt som den diagnostiske endoskopi og vedblive den foretrukne behandling ved esophagusvariceblødning. Angående medicinsk behandling er terlipressin også effektiv og har dokumenteret effekt på overlevelsen. Somatostatin er dokumenteret som værende lige så effektiv som øvrige sammenlignelige behandlinger, mens der ikke foreligger tilstrækkelige data for octreotid.

Meta-analyser af CHBG CHBG's systematiske oversigter (14;17;18) konkluderer som tidligere nævnt, at medicinsk behandling er lige så effektiv som endoskopisk behandling, og at terlipressin er den eneste medicinske behandling med dokumenteret effekt på dødelighed.

Meta-analyse af Banares et al. Meta-analysen af Banares et al. er publiceret i tidsskriftet *Hepatology*, 2002 (65). Artiklen sammenligner endoskopisk behandling med endoskopisk og medicinsk behandling. I syv ud af otte inkluderede forsøg er den endoskopiske behandling sclerosering og i det ottende banding. Den medicinske behandling er i seks ud af otte tilfælde octreotid, og i de øvrige tilfælde somatostatin eller vapreotid (en vasopressinanalogue).

Banares et al. konkluderer på baggrund af meta-analysen, at kombinationen af medicinsk og endoskopisk behandling forbedrer blødningskontrol initialt og efter fem dage, men ikke femdagesmortalitet. Der er hverken undersøgt for langtidsmorbiditet eller mortalitet.

At udlede anbefalinger af angivelserne i de refererede kilder er forholdsvis svært, da det er ganske åbent, hvordan konklusionerne skal tolkes. Det handler snarere om, at kilderne *afviser* nogle løsninger, end at de *anbefaler* nogen. Flemming Bendtsens forskning afviser octreotid, men ikke nødvendigvis somatostatin; Baveno II afviser medicinsk monobehandling; CHBG afviser somatostatin og somatostatin-analoger samt endoskopi som førstebehandling, og Banares et al. afviser ikke endeligt noget.

Tabel 5-6 sammenfatter kildernes afvisninger.

Tabel 5-6. Udpegede kilders anbefalinger

	Terlipressin	Somatostatin	Octreotid	Medicinsk monobehandling
Egen forskning	+	-	÷	-
Baveno II	+	+	-	÷
CHBG	+	÷	÷	+
Banares et al.	-	-	-	?

+ indikerer, at behandlingen anbefales.

÷ indikerer, at behandlingen afvises.

- indikerer, at der ikke tages stilling til behandlingen i den omtalte kilde.

? indikerer, at afgørelsen er inkonklusiv, selv om emnet behandles.

Det fremgår af tabel 5-6, at tre ud af fire citerede kilder anbefaler terlipressin, og ingen afviser behandlingen. Somatostatin anbefales i én af de citerede kilder, afvises i én og behandles neutralt i to. Octreotid afvises i to kilder og behandles neutralt i to. Og medicinsk monobehandling afvises i ét tilfælde, anbefales i et andet, er inkonklusivt i det tredje og behandles ikke i det fjerde.

Kilder med indflydelse på de centrale indflydelseskilder – en rekonstruktion

Sammenholdes kildernes anbefalinger med de centrale aktørers angivelser om hvilke kilder, der har haft indflydelse på deres anbefalinger, bekræftes de centrale aktørers angivelser.

Flemming Bendtsens anbefalinger om at kombinere terlipressin med endoskopi genfindes i såvel hans egen forskning, der afviser octreotid, som anbefalingerne fra Baveno II, der afviser medicinsk monobehandling. Men ingen af de nævnte kilder fremhæver eksplicit kombinationsbehandling med terlipressin og endoskopi som den foretrukne behandling.

Medicinsk afdeling V i Århus' anbefalinger om hurtigst muligt at behandle medicinsk med terlipressin genfindes i CHBG's systematiske oversigter. At afdelingen hverken lukker for kombinationsbehandling eller octreotid, genfindes delvist i meta-analysen fra Banares, men ikke som noget, der entydigt kan udledes.

Kilderne giver således forklaringer på og underbygger dele af begrundelser, som aktørerne har givet ved interview og i skriftligt materiale. Det bekræftes, at egen forskning og Baveno II kan ses som indflydelser på opfattelserne hos Flemming Bendtsen, ligesom meta-analyser har spillet en væsentlig rolle for Medicinsk afdeling V i Århus.

5.2.6. Konklusion

Caseanalysen viser, at terlipressin i perioden 2002-2003 er indført på de to sygehuse, hvor lægerne i 2002 angav sjældent eller aldrig at anvende behandlingerne. Det kunne tyde på, at der foregår en udbredelse af terlipressin i det danske sundhedsvæsen.

Caseanalysen viser samtidig, at terlipressin på alle fire sygehuse anvendes i kombination med endoskopi. Spørgsmålet for lægerne er ikke, *om* terlipressin skal anvendes, men *hvornår* og *i hvilken sekventiel kombination med endoskopi*. Her har de fire sygehuse hver deres opfattelse af hvad der konstituerer den rette behandlingssekvens:

Hastrup Universitetssygehus:	Endoskopi, terlipressin, afventning af blødningsstop
Agerbo Centralsygehus:	Endoskopi, afventning af blødningsstop, terlipressin
Mulbjerg Centralsygehus:	Terlipressin, afventning af blødningsstop, endoskopi
Søby Sygehus:	Terlipressin, endoskopi, afventning af blødningsstop.

Caseanalysen viser samtidig, at den nuværende praksis på sygehusene er skabt i samspil mellem 1) lokale medicinske gastroenterologer, 2) nationale meningsdannere og 3) lokale gastrokirurger.

De lokale medicinske gastroenterologer har det overordnede ansvar for behandlingen af cirrosepatienter og tager på alle sygehuse ansvar for at sikre, at behandlingen er opdateret.

De nationale meningsdannere tilbyder autoritative udlægninger af, hvilken behandling der er mest hensigtsmæssig ved akut blødning fra esophagusvaricer.

De lokale gastrokirurger forestår konkret behandlingen af patienter med akut blødning fra esophagusvaricer og træffer den endelige beslutning om, hvilken behandling patienten tilbydes.

Det er kendetegnende for samtlige fire sygehuse, at de lokale medicinske gastroenterologer støtter sig til anbefalingerne fra de nationale meningsdannere. De nationale meningsdannere anbefaler kombinationsbehandling med terlipressin og endoskopi, så det gør de medicinske gastroenterologer også. Gastrokirurgerne på Hastrup Universitetssygehus og Søby Sygehus efterlever medicinernes anvisninger, men gastrokirurgerne på Agerbo Central-sygehus og Mulbjerg Centralsygehus går egne veje. Endoskopisk førstebehandling fastholdes og kendetegner i sommeren 2003 fortsat praksis på Agerbo Centralsygehus. På Mulbjerg Centralsygehus introducerer en ny administrerende overlæge med interesse for portal hypertension den medicinske monobehandling.

Samtlige nationale meningsdannere har kendskab til CHBG's systematiske oversigter og anvender dem som en del af grundlaget for deres anbefalinger. De systematiske oversigter står imidlertid ikke alene, og der er derfor også forskel på anbefalingerne hos de nationale meningsdannere og CHBG. Anbefalingerne om kombinationsbehandling relateres til en forventet positiv effekt af at kombinere medicinsk og kirurgisk behandling i fraværet af studier, der dokumenterer det modsatte, og blev i midten af 1990'erne understøttet af konsensus blandt europæiske forskere.

Der er ingen af interviewpersonerne, der referer til konsensus blandt europæiske forskere i 2000, trods at det også understøtter anbefalingerne fra de nationale meningsdannere. På Baveno III konkluderes det, at medicinsk behandling med vasoaktive stoffer (dvs. fx terlipressin, men ikke octreotid) bør startes før diagnostisk endoskopi, hvis der er mistanke om blødning fra esophagusvaricer; og at endoskopisk diagnostik og behandling med scleroterapi eller banding bør gennemføres hurtigst muligt indenfor 12 timer (66).

5.3. Antibiotikaprofylakse til cirrosepatienter med gastrointestinal blødning

Nedenfor redegøres for resultaterne fra casestudiet af antibiotikaprofylakse til cirrosepatienter med gastrointestinal blødning. Fremstillingen er struktureret som dataindsamlingsstrategien og indeholder følgende afsnit: 1) praksis, 2) begrundelser for praksis, 3) kilder med indflydelse på praksis og 4) konklusion.

Da fremstillingen flere steder er forholdsvis teknisk i sine beskrivelser, giver boks 5-2 som hjælp til den ikke lægefaglige læser en kort beskrivelse af den behandlingsmæssige problemstilling og de forskellige behandlinger, der diskuteres i kapitlet.

Boks 5-2. Antibiotikaprofylakse til cirrosepatienter med gastrointestinal blødning

Patienter med cirrose (skrumpelever) og gastrointestinal blødning (blødning i det indre mavesystem) udvikler hyppigt bakterielle infektioner, der på grund af patienternes alment svækkede tilstand er forbundet med en betydelig dødelighed. Blandt de cirrosepatienter, der indlægges med cirrose og gastrointestinal blødning, har 20% bakteriel infektion, og 50% udvikler det i forbindelse med deres indlæggelse. Dødeligheden blandt cirrosepatienter med bakteriel infektion er fem-seks gange så stor som dødeligheden blandt cirrosepatienter uden bakteriel infektion (35).

Som følge af den store risiko for udvikling af infektion blandt cirrosepatienter med gastrointestinal blødning anbefales antibiotikaprofylakse (forebyggende behandling med antibiotika).

Antibiotika har ikke tidligere været anvendt som forebyggelse ved cirrosepatienter med gastrointestinal blødning. Derimod har det været anvendt til behandling af spontan bakteriel peritonitis (bughulebetændelse), som er en hyppig komplikation til cirrose og optræder i forbindelse med ascites (ansamlinger af væske i bughulen).

5.3.1. Praksis

Ved interview blev de deltagende læger på Hastrup Universitetssygehus, Agerbo Centralsygehus, Mulbjerg Centralsygehus og Søby Sygehus bedt om at redegøre for deres anvendelse af antibiotikaprofylakse til cirrosepatienter med gastrointestinal blødning. Angivelserne fremgår ovenfor.

Hastrup Universitets- sygehus	Antibiotikaprofylakse gives til alle cirrosepatienter med gastrointestinal blødning. Der er ingen ændringer mellem spørgeskema og interview.
Agerbo Centralsygehus	Antibiotikaprofylakse gives til alle cirrosepatienter med gastrointestinal blødning. Der er en mindre afvigelse mellem spørgeskemaet, hvor antibiotikaprofylakse angives anvendt sommetider, og interview hvor antibiotikaprofylakse angives anvendt altid. Ændringerne relateres til, at indførelsen af antibiotikaprofylakse er sket i en trinvis proces, hvor det først kun var patienter med ascites, der blev givet den forebyggende behandling, men hvor det nu er alle patienter med cirrose og gastrointestinal blødning, der modtager den.
Mulbjerg Centralsygehus	Antibiotikaprofylakse gives til alle cirrosepatienter med gastrointestinal blødning. Der er tale om en ændring i forhold til angivelserne i spørgeskemaet i sommeren 2002, hvor antibiotikaprofylakse kun sjældent eller sommetider blev anvendt. Ved interview fremgik det imidlertid, at der umiddelbart inden interviewet var udarbejdet en instruks, i henhold til hvilken alle cirrosepatienter med gastrointestinal blødning skulle sættes i antibiotikaprofylakse, og at dette nu var praksis i afdelingen.
Søby Sygehus	Antibiotikaprofylakse anvendes ikke. Antibiotika gives som behandling til patienter med spontan bakteriel peritonitis, men aldrig til forebyggelse af infektion.

Det fremgår af beskrivelserne, at der er sket ændringer på to sygehuse, således at antibiotikaprofylakse nu gives på tre ud af fire sygehuse. Kun Søby Sygehus tager afstand fra antibiotikaprofylakse.

5.3.2. Begrundelser for praksis

Ved interview blev lægerne på Hastrup Universitetssygehus, Agerbo Centralsygehus og Mulbjerg Centralsygehus bedt om at begrunde praksis i afdelingen. Lægerne på Søby Sygehus blev spurgt, om de tidligere havde hørt om og/eller diskuteret indførelse af behandlingen, og hvad der i så fald havde ført til en afvisning. Hvis de ikke tidligere havde hørt om og/eller diskuteret behandlingen, blev de præsenteret for resultaterne fra CHBG og spurgt om en umiddelbar vurdering.

Hastrup Universitets- sygehus	Anvendelsen af antibiotikaprofylakse begrundes med henvisning til den overbevisende dokumentation for effekt på dødelighed, en høj succesrate på 20-30%, samt bagvedliggende teorier, i henhold til hvilke en infektion ikke bare er en følge af akut blødning, men også en kilde til forhøjelse af trykket i venae porta.
-------------------------------------	--

Agerbo Centralsygehus	Anvendelsen af antibiotikaproylakse begrundes med henvisning til de studier, der dokumenterer, at det lige så ofte er infektioner pådraget i forbindelse med behandlingen af akutte blødninger, der tager livet af patienterne, som det er selve de akutte blødninger.
Mulbjerg Centralsygehus	Anvendelsen af antibiotikaproylakse begrundes med henvisning til, at det lige så ofte er infektioner pådraget i forbindelse med behandlingen af akutte blødninger, der tager livet af patienterne, som det er selve de akutte blødninger.
Søby Sygehus	Antibiotikaproylakse til cirrosepatienter med gastrointestinal blødning har ikke eksplicit været diskuteret, og det er derfor også svært at fastlægge en egentlig begrundelse for, at behandlingen ikke anvendes. Det fremgår imidlertid ved interview, at infektionsmedicinerne generelt er skeptiske overfor overdreven brug af antibiotika og lægger stor vægt på, at den fornødne evidens skal være til stede, før antibiotikaproylakse gives som standard. Der er generelt en modsætning mellem gastroenterologerne, der foreslår eller spørger om nye tiltag i retning af yderligere brug af antibiotika, og infektionsmedicinerne, der i udgangspunktet er skeptiske og fordrer overbevisende evidens, før ændringer kan initieres.

Det fremgår, at begrundelserne for anvendelse af antibiotikaproylakse tæller dokumenteret effekt på væsentlige kliniske effektmål (dødelighed, udvikling af infektion), en høj succesrate samt bagvedliggende teori. Begrundelserne mod anvendelse af antibiotikaproylakse er tvivl om den bagvedliggende evidens samt generel bekymring ved overdreven anvendelse af antibiotika.

5.3.3. Kilder med indflydelse på praksis

Gennem interview er der søgt indblik i, hvilke kilder der har haft indflydelse på klinisk praksis. Dette er sket ved, at lægerne først er bedt om at beskrive de processer, der mere konkret førte til indførelse af den nuværende praksis på sygehusene, og herefter er de kilder, som lægerne har udpeget som indflydelseshavende, opsøgt med henblik på nærmere identifikation af deres anbefalinger. Endelig er der på baggrund af lægernes beskrivelser og de identificerede kilder foretaget en analyse af, hvilke kilder der har haft særlig indflydelse på klinisk praksis.

Lægernes kildehenvisninger

Lægerne på Hastrup Universitetssygehus, Agerbo Centralsygehus og Mulbjerg Centralsygehus er alle bedt om at beskrive de processer, hvorigennem antibiotikaproylakse blev indført på sygehusene. Lægerne på Søby Sygehus er spurgt, om de tidligere har hørt om og/eller diskuteret indførelse af antibiotikaproylakse, og hvad der i så fald har ført til en afvisning. Nedenfor redegøres for lægernes beskrivelser, som de er kommet frem ved interview.

Hastrup Universitets- sygehus	Antibiotikaprofylakse blev introduceret i umiddelbar forlængelse af, at en af sygehusets medicinske gastroenterologer havde været på kursus i London. På kurset blev lægen bekendt med, at de engelske læger gav antibiotikaprofylakse til alle cirrosepatienter med gastrointestinal blødning. Dette faktum præsenterede han for afdelingens øvrige medicinske gastroenterologer ved hjemkomst, og de tildelte hans fortælling opmærksomhed, fordi baggrunden var overbevisende. Senere fremgik det i forskellige oversigtsartikler, at antibiotikaprofylakse burde gives som standard, og netop fordi lægerne allerede havde diskuteret det, var det noget, de lagde mærke til. Der blev dermed dannet en generel holdning om, at det var noget, man burde gøre, og det blev således også indskrevet ved den seneste opdatering af afdelingens instruksbog. Den praktiske anvendelse af antibiotikaprofylakse påbegyndtes umiddelbart inden revisionen af instruksbogen i efteråret 2002, dvs. omkring det tidspunkt, hvor spørgeskemaundersøgelsen blev gennemført.
Agerbo Centralsygehus	Antibiotikaprofylakse blev introduceret i umiddelbar forlængelse af ansættelsen af en ny medicinsk gastroenterolog. Den medicinske gastroenterolog var i forbindelse med et uddannelsesbesøg blevet bekendt med, at Medicinsk afdeling V i Århus netop var ved at indføre antibiotikaprofylakse, og at de bl.a. begrundede indførelsen med henvisning til international konsensus som udtrykt i en engelsksproget retningslinie publiceret som særtryk i Gut. Den nyansatte medicinske gastroenterolog anbefalede indførelse, de øvrige medicinske gastroenterologer lod sig overbevise om argumentationen, og behandlingen blev indført i løbet af foråret og sommeren 2002. I starten blev den reserveret til de tilfælde, hvor der var størst oplevet behov (ved ascites), men senere – i takt med at forebyggelsesmuligheden blev stadig mere present i hukommelsen – hos alle cirrosepatienter med gastrointestinal blødning.
Mulbjerg Centralsygehus	Antibiotikaprofylakse blev indført i foråret 2003. Indførelsen skete ifølge interview som følge af artikler i tidsskriftet Gastroenterology, der fik en af sygehusets medicinske gastroenterologer til at foretage en litteratursøgning og indhente forskellige instrukser via Internettet.
Søby Sygehus	Antibiotikaprofylakse er ikke indført i afdelingen, men det fremgår ved interview, at emnet tidligere har været diskuteret. Det skete, da de medicinske gastroenterologer for et par år siden henvendte sig til afdelingens infektionsmedicinere for at høre, om de skulle give en konkret patient antibiotika, selv om de ikke vidste, at patienten havde spontan bakteriel peritonitis – de vidste kun, at han havde ascites med deraf følgende risiko for udvikling af infektion. En af afdelingens infektionsmedicinere foretog en litteratursøgning, men fandt ikke belæg for anvendelse af antibiotikaprofylakse.

Tabel 5-7 sammenfatter de af sygehusene angivne kilder til ændringer.

Tabel 5-7. Kilder til (evt. manglende) indførelse af antibiotikaproylakse på de fire sygehuse, jf. interview

Sygehus	Antibiotika	Kilde 1	Kilde 2	Kilde 3
Hastrup Universitetssygehus	Altid	Uddannelsesbesøg i udlandet 2001	Meta-analyse 1999	Oversigtsartikler 1999-2002
Agerbo Centralsygehus	Altid	Medicinsk afdeling V i Århus (uddannelsesbesøg) 2002	UK retningslinier 2002	-
Mulbjerg Centralsygehus	Altid	Artikler i Gastroenterology 2002-2003	Litteratursøgning 2003	Instrukser 2003
Søby Sygehus	Aldrig	En specifik patient 2001	Litteratursøgning 2001	-

Det fremgår af tabel 5-7, at det på alle sygehuse er de medicinske gastroenterologer, der har fungeret som lokale initiativtagere i indførelsen af antibiotikaproylakse. Indflydelseskilder udenfor afdelingen er uddannelsesaktiviteter, artikler i Gastroenterology, en specifik patient, meta-analyser, UK retningslinier, litteratursøgninger, oversigtsartikler og instrukser.

De udpegede kilders anbefalinger

Der er via interview, telefoniske spørgsmål og e-mail samt indhentning af skriftligt materiale søgt indblik i de anbefalinger, som de forskellige kilder repræsenterer. Formålet har været at vinde indsigt i den indflydelse, som de hver især har haft på klinisk praksis. Nedenfor gennemgås de herved identificerede anbefalinger om antibiotikaproylakse.

Uddannelsesbesøg i udlandet Det er ikke fundet hensigtsmæssigt at opsøge det kursus i London, som den givne læge deltog i. Forklaringerne fra lægerne samt den i forbindelse med kurset udleverede meta-analyse betragtes som tilstrækkelige data. Den meta-analyse, som refereres, gennemgås nedenfor.

Medicinsk Afdeling V i Århus Siden foråret 2002 har Medicinsk afdeling V i Århus givet antibiotikaproylakse til alle cirrosepatienter med gastrointestinal blødning. Dette anbefales mundtligt såvel som skriftligt med henvisning til den meta-analyse, der gennemgås nedenfor.

Artikler i Gastroenterology En søgning på "cirrhosis" og "antibiotic prophylaxis" i Gastroenterology i perioden januar 2002 til marts 2003, hvor proceduren blev indført, udpeger ingen relevante artikler.

En specifik patient Det er ikke fundet hensigtsmæssigt at opspore den specifikke patient. Der henvises blot til lægernes egen fortælling om, at der var tale om en cirrosepatient med ascites, om hvilken lægerne ikke vidste, om der også var tale om spontan bakteriel peritonitis.

Meta-analyser	I 1999 publicerede Bernard et al. en meta-analyse af effekten af antibiotikaprofylakse på cirrosepatienter med gastrointestinal blødning (67). Meta-analysen viste, at antibiotikaprofylakse havde signifikant effekt på dødelighed blandt cirrosepatienter med gastrointestinal blødning, selv om ingen af de enkelte randomiserede kliniske forsøg kunne dokumentere denne effekt.
UK retningslinier	Det fremgår ved interview, at den engelske konsensus er udtrykt i retningslinier publiceret som særtryk i Gut, 2002. En søgning på Gut's hjemmeside viser imidlertid, at den retningslinie, der blev publiceret i 2002, vedrører øvre gastrointestinal blødning minus variceblødning og ikke diskuterer antibiotikaprofylakse behandling (63). For behandling af variceblødning henvises til en retningslinie publiceret i 2000 (43). Her fremgår det med reference til den ovenfor citerede meta-analyse, at antibiotikaprofylakse er forbundet med en lavere rate af infektion, bakteriemæmi og spontan bakteriel peritonitis samt lavere korttidsdødelighed. Anbefalingen er standardmæssigt at anvende antibiotikaprofylakse, men det kan ikke afgøres, hvilket antibiotikum det er mest hensigtsmæssigt at anvende.
Litteratursøgning	Søgningen fra Mulbjerg Centralsygehus er ikke specificeret og kan derfor heller ikke genskabes.
Litteratursøgning	Den litteratursøgning, der blev foretaget på Søby Sygehus i 2001, kombinerede søgninger i Medline og Cochrane-biblioteket og fokuserede på oversigtsartikler. Søgningen tog udgangspunkt i ordet "peritonitis". Hermed identificeredes ingen relevante oversigter fra CHBG, hvorimod en række artikler i Medline blev identificeret. Det er ikke fundet formålstjenligt at gennemgå disse artikler i detaljer, da de fleste omhandler behandling af spontan bakteriel peritonitis med antibiotika. Kombineres peritonitis imidlertid med ordet "prophylaxis" i perioden fra 1999 (hvor meta-analysen er publiceret) til 2001 (hvor litteraturgennemgangen er foretaget), identificeres to oversigtsartikler med fokus på emnet – den seneste publiceret i december 2001 (68;69).
	<i>Rimola et al.</i> publicerede i januar 2000 et konsensusdokument fra den Internationale Ascites Klub vedrørende diagnose, behandling og profylakse af spontan bakteriel peritonitis. Af dokumentet fremgår det, at antibiotikaprofylakse til cirrosepatienter med akut øvre gastrointestinal blødning er stærkt anbefalet med højeste evidensniveau for effekt på dødelighed og samtidig reduktion af sundhedsomkostninger. Derimod er der ikke evidens for at give antibiotikaprofylakse til cirrosepatienter med ascites, der ikke tidligere har haft spontan bakteriel peritonitis (68).
	<i>Mowat & Stanley</i> publicerede i december 2001 en review artikel om diagnose, behandling og forebyggelse af spontan bakteriel

peritonitis. Af artiklen fremgår, at antibiotikaproylakse i en meta-analyse har demonstreret signifikant effekt på forekomsten af spontan bakteriel peritonitis, selv om kun ét ud af fire forsøg viste en signifikant reduktion. Effekten var størst hos patienter med fremskreden leversygdom, men eftersom meta-analysen viste en signifikant effekt på korttidsoverlevelsen blandt alle cirrosepatienter med gastrointestinal blødning, er konklusionen, at alle cirrosepatienter med gastrointestinal blødning bør gives antibiotikaproylakse, uagtet om de har ascites eller ej (69).

Oversigtsartikler (generelt)

Oversigtsartikler specificeres ikke, og det er ikke fundet formålstjenligt at gennemgå alle tænkelige oversigter om emnet i perioden 1999-2002. En gennemgang af danske oversigtsartikler viser imidlertid, at antibiotikaproylakse generelt ikke nævnes. Den eneste reference findes i oversigtsartiklen om medicinsk versus endoskopisk behandling af esophagusvaricer, der er udarbejdet af lægerne fra Medicinsk afdeling V i Århus i foråret 2003. Her nævnes i en bisætning, at en nyere meta-analyse viser, at antibiotikaproylakse har positiv effekt på dødelighed (51).

Internationale kliniske retningslinier om behandlingen af variceblødning er desuden gennemgået med udgangspunkt i en søgning i PubMed på en række forskellige kombinationer af MESH termerne "esophageal-and-gastric-varices", "gastrointestinal-hemorrhage", "clinical-practice-guideline", "evidence-based-medicine", "review" og "meta-analysis". To engelsksprogede retningslinier er identificeret efter 2000 (43;70).

Jalan & Hayes (2000) anbefaler med reference til føromtalt meta-analyse antibiotikaproylakse som standard til alle cirrosepatienter med gastrointestinal blødning (43).

British Society of Gastroenterology (2001) vedrører ikke specifikt cirrosepatienter, men gastrointestinal endoskopi, og antibiotikaproylakse anbefales til højrisikopatienter, hvilket inkluderer de patienter, der scleroseres (70).

Instrukser indhentet fra internettet

Det fremgår ikke, hvilke instrukser der specifikt er indhentet via Internettet, men i forbindelse med interview med den medicinske gastroenterolog på Mulbjerg Centralsygehus gennemser vi hans computer for instrukser under det aktuelle emne. Det fremgår her, at der ikke er nedtaget nogen instrukser vedrørende antibiotikaproylakse.

Det fremgår af ovenstående, at alle nævnte kilder anbefaler antibiotikaproylakse til cirrosepatienter med gastrointestinal blødning. De kilder, der anbefaler antibiotikaproylakse og begrunder deres anbefaling, gør det med reference til den meta-analyse, der er publiceret i 1999, og som konkluderer, at

antibiotikaprofylakse forebygger infektion og reducerer dødelighed blandt cirrosepatienter med gastrointestinal blødning.

Rekonstruktion af de udpegede kilders indflydelse på de centrale indflydelseskilder

Sammenholdes lægernes fortællinger om indførelsen af den nuværende praksis med de udpegede kilders anbefalinger, er det muligt 1) at validere og kvalificere lægernes fortællinger, og 2) udpege kilder med særlig stor indflydelse på lægernes kliniske praksis.

Hastrup
Universitets-
sygehus

Gennemgangen af de refererede kilder validerer lægernes fortælling og udpeger meta-analysen af Bernard et al. og diverse oversigtsartikler som centrale indflydelseskilder.

Agerbo
Centralsygehus

Gennemgangen af de refererede kilder kvalificerer lægernes fortælling ved identifikation af manglende præcision i reference til den angelsaksiske konsensus. Der foreligger, som lægerne angiver, konsensus i England om anvendelsen af antibiotikaprofylakse. Men konsensus er ikke udtrykt i den retningslinie, som lægerne forventer, den vil være udtrykt i. Uoverensstemmelsen peger på, at det er praksis og begrundelser for praksis på Medicinsk Afdeling V i Århus, som har været udslagsgivende for lægernes valg af behandling snarere end de engelsksprogede retningslinier.

Mulbjerg
Centralsygehus

Gennemgangen af de refererede kilder sår nogen tvivl om lægernes fortælling om at antibiotikaprofylakse blev indført som følge af en artikel i Gastroenterology, der førte til litteratursøgning, indhentning af instrukser og udvikling af nye instrukser umiddelbart forud for interview. Der er ikke udgivet artikler i Gastroenterology med det aktuelle emne i perioden januar 2002-marts 2003. Litteratursøgningen kan ikke specificeres, og der er ikke indlagt elektroniske instrukser på lægens computer. Det kan ikke udelukkes, at lægernes beskrivelse gengiver den faktiske indførelseshistorie, men samtidig kan det heller ikke bekræftes ved gennemgang af kilder. Det vides kun, at lægen på interviewtidspunktet er af den opfattelse, at antibiotikaprofylakse bør gives til cirrosepatienter med gastrointestinal blødning, og at han umiddelbart inden interview har udarbejdet en instruks, som dokumenterer, at dette også er praksis i afdelingen.

Søby
Sygehus

Gennemgangen af de refererede kilder fører til en undren over den lokale infektionsmedicinens konklusion om, at der er manglende evidens for antibiotikaprofylakse. En litteratursøgning vedrørende antibiotikaprofylakse ved spontan bakteriel peritonitis fører til identifikation af artikler, der stærkt anbefaler behandlingen til cirrosepatienter med gastrointestinal blødning og gør det med reference til meta-analysen af Bernard et al., som de øvrige læger er enige om er overbevisende. Dette kan enten betyde, at infektionsmedi-

cinerens skepsis mod overdreven brug af antibiotika har været udslagsgivende, eller at fokus ved læsning af artiklen har været så specifikt på cirrosepatienter med ascites, at den anden konklusion er overset. Hvad der mere konkret har været tale om, kan ikke afgøres på baggrund af det lokale interview. En henvendelse til Dansk Selskab for Infektionsmedicin peger på, at selskabet trods almen skepsis mod overdreven brug af antibiotika finder evidensen for antibiotikaproylakse ved cirrosepatienter med gastrointestinal blødning overbevisende. Det betyder, at skepsis mod overdreven brug af antibiotika ikke er ensbetydende med modstand mod antibiotikaproylakse til cirrosepatienter med gastrointestinal blødning, og at der således højst sandsynligt har været tale om selektiv læsning.

Det fremgår af ovenstående, at antibiotikaproylakse på to sygehuse er indført på baggrund af en fornemmelse af internationalt konsensus kombineret med meta-analyser (Hastrup Universitetssygehus) og kendskab til praksis på Medicinsk afdeling V i Århus (Agerbo Centralsygehus). Manglende indførelse er tilsyneladende relateret til manglende tilskyndelse til at søge viden om det specifikke emne (Mulbjerg Centralsygehus, Søby Sygehus) kombineret med selektiv læsning af relevante artikler (Søby Sygehus).

5.3.4. Konklusion

Caseanalysen viser, at der i perioden 2002-2003 er sket ændringer på to sygehuse, således at antibiotikaproylakse til cirrosepatienter med gastrointestinal blødning enten anvendes oftere (Agerbo Centralsygehus) eller nyligt er introduceret (Mulbjerg Centralsygehus).

Indførelsen af antibiotikaproylakse på de sygehuse, der har medvirket i undersøgelsen, skal ikke ses som følge af publicering af CHBG's systematiske oversigter. Lægerne har typisk hørt om behandlingen i forbindelse med uddannelsesbesøg på andre afdelinger, og idet de har søgt bekræftelse af behandlingens fortrin i internationale oversigtsartikler, er de blevet bekræftet i dens fortrin, da de internationale oversigtsartikler entydigt anbefaler antibiotikaproylakse på baggrund af en meta-analyse, der blev publiceret i 1999.

Det sygehus, der ikke har indført behandlingen, har (endnu) ikke følt tilskyndelse til at søge information om emnet.

5.4. Diskussion

Casestudierne peger på, at der er stor forskel på ændringer i behandlingspraksis i relation til de to interventioner som følge af forskelle relateret til a) forskningens entydighed, og b) aktiviteten hos nationale meningsdannere.

Forskningens entydighed spiller en rolle, fordi tvetydighed åbner for forskelle i tolkningerne mellem CHBG, nationale meningsdannere og internationale meningsdannere. Forskellige tolkninger åbner herefter for forskellige lokale praksisformer.

Meningsdannerne spiller en rolle, fordi lægerne benytter sig af dem som kilde til viden om hvilke interventioner der er hensigtsmæssige at anvende, når de søger information om et givet emne. Ingen sygehuse har viden om de randomiserede kliniske forsøg, der foreligger på området, og universitetssygehuset er det eneste sygehus, der kender til og benytter de systematiske oversigter, der er udviklet af CHBG.

Forskellen mellem sygehuse, der udviser stor henholdsvis lille overensstemmelse med CHBG's resultater, relaterer sig foruden de ovenfor anførte parametre til, 1) hvornår sygehusene søger information om et givet emne og 2) lokale arbejdsdelinger.

Tidspunktet for informationssøgning spiller en rolle ved begge interventioner, og der er klare tendenser til at lægerne på de to sygehuse, der generelt udviser stor overensstemmelse med CHBG's resultater, tidligere søger information end lægerne på de øvrige sygehuse. De modtager tidligere signal om, at der er nyheder på vej, søger hurtigere information om emnet og omsætter hurtigere beslutningerne i klinisk praksis.

Lokal arbejdsdeling spiller en rolle ved den ene intervention (terlipressin), fordi det ikke er de samme læger, som tager ansvar for at holde sig opdateret om nye interventioner, der konkret udfører behandlingen.

Casestudierne er baseret på praksis for to interventioner på fire sygehuse. Det kan principielt set ikke vides, om konklusionerne kan overføres til andre sygehuse og interventioner. Her er det imidlertid værd at bemærke, at betydningen af nationale meningsdannere og lokale opdateringsstrategier er fælles på tværs af interventioner og sygehuse – og herunder, at de også gælder de sygehuse, der udviser stor overensstemmelse med CHBG's resultater. Samtidig er konklusionerne i overensstemmelse med diffusions-teoriens læresætninger om betydningen af opinionsdannere og forskellige segmenter i modtagergruppen (innovatører, tidlige optagere, tidlig majoritet, sen majoritet og efternølere) (71;72), hvis relevans for forståelse af kliniske interventioners spredning er belyst i flere internationale studier (73-75). Dette peger på, at disse konklusioner er af mere almen gyldighed.

Resultaterne vedrørende lokale arbejdsdelinger er specifikt relateret til den situation, hvor der er forskel på de læger, der tager ansvar for at holde sig opdateret om nye interventioner, og læger der konkret forestår behandlingen. At der i en sådan relation kan – men ikke nødvendigvis vil – forekomme

me løse koblinger, forekommer umiddelbart logisk og er også i overensstemmelse med nyere organisationsteori (76;77). Der er imidlertid ikke tale om et emne, der er nærmere belyst i nationale og/eller internationale studier om lægers anvendelse af kliniske teknologier (78;79).

Resultaterne vedrørende forskningens entydighed er i casestudiet relateret til anbefalingerne hos nationale og/eller internationale meningsdannere. Resultatet er umiddelbart logisk, og enkelte internationale undersøgelser har fremhævet betydningen af, om kliniske teknologier er "formede" (komplette) eller "dynamiske" (stadig under udvikling) for lægernes anvendelse (80). Der er imidlertid ikke tale om et emne, der er nærmere belyst, og en evt. sammenhæng mellem teknologiernes formethed og centrale meningsdanneres aktivitet er hverken teoretisk eller empirisk belyst (78;79;81).

6. Diskussion

GRIP ("Getting research into practice") projektet blev igangsat i forventning om, at der ville være behov for at sammenfatte, vurdere og implementere klinisk forskning for at sikre en forskningsbaseret klinisk praksis i Danmark. Gennem systematiske oversigter og sundhedsøkonomiske analyser af interventioner til patienter med leversygdomme var det ønsket at identificere hensigtsmæssige og uhensigtsmæssige interventioner, og gennem spørgeskema og casestudier at afdække og forstå manglende anvendelse af hensigtsmæssige interventioner og anvendelse af uhensigtsmæssige interventioner.

I dette kapitel diskuteres de konklusioner, som overordnet kan drages af GRIP projektet. For en diskussion af delanalysernes mere specifikke resultater og deres begrænsninger henvises til de afsluttende afsnit i kapitlerne 2-5.

6.1. Når klinisk praksis ikke altid er forskningsbaseret

Selv om der ikke tidligere er gennemført studier i Danmark, der sammenligner systematiske oversigter med klinisk praksis, var det på baggrund af internationale studier af kliniske retningslinier forventningen, at der ikke nødvendigvis ville være overensstemmelse mellem konklusionerne i Cochrane Hepato-Biliær Gruppens (CHBG's) systematiske oversigter og dansk klinisk praksis.

GRIP projektet viser, at der for mange interventioner er overensstemmelse mellem de ansvarshavende lægers angivelser af klinisk praksis og resultaterne i CHBG's systematiske oversigter. Men GRIP projektet bekræfter også mistanken om, at ansvarshavende lægers kliniske praksis ikke altid er forskningsbaseret.

- Spørgeskemaundersøgelsen viser, at danske læger med ansvar for behandlingen af leverpatienter generelt kun har begrænset viden om effekten af en række af de interventioner, der er vurderet af CHBG, og at lægernes viden samtidig er af central betydning for deres behandlingsvalg.
- Casestudierne viser, at læger ikke baserer deres valg af kliniske interventioner på randomiserede kliniske forsøg og systematiske oversigter. I stedet støtter de sig til nationale meningsdannere, inklusive medicinalindustri, når de søger viden om kliniske interventioners effektivitet.

GRIP projektet viser samtidig, at den kliniske forskning i mange tilfælde er mangelfuld, og at der ikke er klare kriterier for hvornår kliniske interventioner

er hensigtsmæssige at anvende. Det er med til at forklare, at der ikke altid er overensstemmelse mellem ansvarshavende lægers kliniske praksis og konklusionerne i systematiske Cochrane-oversigter, og at der i nogle tilfælde kan ses en udpræget klinisk praksis variation.

Nedenfor uddybes de nævnte problemstillinger for de tre typer af interventioner, der indgår i analysen (effektive interventioner, interventioner uden dokumenteret effekt og gråzoneinterventioner). Bagefter diskuteres det, hvordan der kan skabes en mere forskningsbaseret klinisk praksis i Danmark.

6.1.1. Effektive interventioner

Det fremgår af Sundhedsstyrelsens vejledning, at interventioner, der indføres i klinisk praksis, skal være dokumenteret bedre end deres alternativer (1). I GRIP projektet blev kravet operationaliseret som et spørgsmål om signifikant effekt på dødelighed og/eller sygelighed i adækvat gennemførte randomiserede kliniske forsøg. Fire ud af 37 interventioner, der var vurderet i systematiske Cochrane-oversigter, levede op til dette kriterium ("effektive interventioner"). Tre fandtes på markedet i det danske sundhedsvæsen. En anvendte de ansvarshavende hospitalsansatte læger altid. To interventioner angav halvdelen, at de aldrig anvendte.

Casestudiet og spørgeskemaundersøgelsen viser, at baggrunden for, at mange ansvarshavende læger aldrig anvender antibiotikaproylaxse til cirrosepatienter med gastrointestinal blødning, er manglende viden. Få læger ved, at interventionen har dokumenteret effekt på dødelighed, men alle læger, der konfronteres med den forskningsmæssige baggrund for interventionen, overbevises om dens fordele. Der er ikke tvivl om den kliniske evidens. Problemet er i stedet, at lægerne kun sjældent søger information om nye behandlinger. Deres interesse skal vækkes, og interessen blev ikke vakt, da det danske sundhedsvæsen ikke har formelle strukturer, der sikrer, at lægerne hører om nye behandlinger. Viden om nye behandlinger spredes i uformelle strukturer, hvor nationale meningsdannere, inklusive medicinalindustrien, spiller en afgørende rolle. I det konkrete tilfælde har ingen nationale meningsdannere involveret sig i udbredelse af interventionen. Dermed er der også kun få læger, der har hørt om behandlingen.

For terlipressin til patienter med akut blødning fra esophagusvaricer viser den sundhedsøkonomiske analyse og casestudiet, at det ikke på baggrund af det foreliggende evidensgrundlag er entydigt, hvilken behandling der er hensigtsmæssig.

- Det fremgår af den sundhedsøkonomiske analyse, at terlipressin til cirrosepatienter med akut blødende esophagusvaricer er væsentlig dyrere end sclerosering eller octreotid, og som følge af svagheder i de underlig-

gende randomiserede kliniske forsøg er det ikke muligt at afgøre, om effekten står mål med omkostningerne. Terlipressin eller octreotid vurderes i de systematiske Cochrane-oversigter i forhold til placebo og sclerosering i forhold til medicinsk behandling under ét. Men da der ikke findes tilstrækkelige randomiserede kliniske forsøg, der vurderer terlipressin i forhold til octreotid eller sclerosering, er det ikke muligt at drage konklusioner om effekten af interventionerne i forhold til hinanden.

- Caseanalysen viser, at terlipressin i praksis ofte anvendes i kombination med endoskopi (sclerosering eller banding). Denne kombination af terlipressin og endoskopi er som følge af mangel på adækvat gennemførte randomiserede kliniske forsøg ikke vurderet i forhold til terlipressin alene i systematiske Cochrane-oversigter. Og de spørgsmål, som lægerne stiller vedrørende behandlingen (bør terlipressin gives direkte ved ankomst til hospitalet eller efter endoskopi, og er det overhovedet nødvendigt at endoskopere?), besvares heller ikke i systematiske Cochrane-oversigter, fordi de nødvendige randomiserede forsøg ikke foreligger.

Det tvetydige evidensgrundlag forklarer, at der ses forskelle mellem vurderingen af effektivitet på baggrund af systematiske Cochrane-oversigter og angivelserne hos de ansvarshavende læger. Det kan ikke med udgangspunkt i de foreliggende systematiske Cochrane-oversigter afgøres, hvilken behandling der er mest effektiv.

Med et tvetydigt evidensgrundlag bliver udfordringen ikke så meget at forklare, hvorfor mange læger angiver aldrig at anvende terlipressin. Derimod bliver udfordringen at forklare, at der i henhold til casestudiet sker en udbredelse af terlipressin i kombination med endoskopi. Casestudiet viser, at forklaringen skal findes i en aktiv indsats fra nationale meningsdannere, inklusive medicinalindustrien. Der er blandt disse aktører foretaget en vurdering af det tvetydige evidensgrundlag, som efterfølgende er spredt som standard på de danske sygehuse.

6.1.2. Interventioner uden dokumenteret effekt

Det fremgår af Sundhedsstyrelsens vejledning, at interventioner, der indføres i dansk klinisk praksis, skal være dokumenteret bedre end deres alternativer (1). Øvrige behandlinger bør ikke anvendes udenfor kliniske forsøg. I GRIP projektet blev dette tolket konservativt ved, at interventioner med manglende signifikant effekt på nogen klinisk meningsfulde effektmål i adækvat gennemførte randomiserede kliniske forsøg ikke bør anvendes i klinisk praksis. Fjorten ud af syvogtredive interventioner, der var vurderet i systematiske Cochrane-oversigter, levede op til dette kriterium ("interventioner uden dokumenteret effekt"). Elleve anvendte næsten alle ansvarshavende hospitalsansatte læger aldrig. Tre interventioner vedrørende screening for leverkræft anvendte 3-15% af lægerne altid.

Spørgeskemaundersøgelsen peger på, at årsagen til, at screening for leverkræft anvendes forholdsvis ofte i det danske sundhedsvæsen, er, at op mod halvdelen af de ansvarshavende læger mener, at screening har effekt på dødelighed og/eller sygelighed.

Det kan ikke udelukkes, at lægerne har ret i deres vurdering. At en intervention i adækvat gennemførte randomiserede kliniske forsøg ikke har signifikant effekt på dødelighed og sygelighed, er ikke det samme, som at interventionen ikke har effekt på samme effektmål. I det konkrete tilfælde ligger der kun ét randomiseret klinisk forsøg til grund for vurderingen af signifikans i CHBG's systematiske oversigt. Og selv om den totale dødelighed i screeningsgruppen ikke var signifikant lavere end i kontrolgruppen, blev der erkendt flere tilfælde af hepatocellulært karcinom i screeningsgruppen, og overlevelsen blandt patienter med hepatocellulært karcinom var bedre.

Selv om lægerne kan have ret i deres vurdering, er der endnu ikke dokumentation for screening for leverkræft. Screeningerne bør i henhold til Sundhedsstyrelsens vejledning ikke anvendes udenfor kliniske forsøg.

6.1.3. Gråzoneinterventioner

Nitten interventioner lod sig ikke gruppere som effektive eller interventioner uden dokumenteret effekt efter de kriterier, der blev anlagt i GRIP projektet ("gråzoneinterventioner"). For disse interventioner er det ikke klart, om de er hensigtsmæssige at anvende i dansk klinisk praksis eller ej.

Den første gruppe af gråzoneinterventioner er kendetegnet ved, at interventionerne har signifikant effekt på dødelighed og/eller sygelighed i adækvat gennemførte randomiserede kliniske forsøg, men at der samtidig foreligger bedre alternativer. Disse interventioner lever ikke op til kravet om at være dokumenteret bedre end deres alternativer. GRIP projektets vurdering var imidlertid, at interventionerne heller ikke kunne betragtes som uhensigtsmæssige, da de kunne være effektive som andenbehandling. Spørgeskemaundersøgelsen viser tilsvarende, at mange læger ofte, sommetider og sjældent anvender interventionerne.

Den anden gruppe af gråzoneinterventioner er kendetegnet ved, at de almindeligvis antages at have effekt på dødelighed og/eller sygelighed, men at effekten ikke er vurderet i adækvat gennemførte randomiserede kliniske forsøg. Disse interventioner lever heller ikke op til kravet om at være dokumenteret bedre end deres alternativer. GRIP projektets vurdering var imidlertid, at interventionerne heller ikke kunne betragtes som uhensigtsmæssige, da der var tale om etablerede behandlingstilbud, og det således var tvivlsomt, om deres effekt nogensinde vil blive afprøvet i relevante randomiserede kliniske forsøg. Spørgeskemaundersøgelsen viser tilsvarende, at mange læger altid eller ofte anvender behandlingerne.

Den tredje gruppe af gråzoneinterventioner er kendetegnet ved at have signifikant effekt på surrogat-effekt mål i adækvat gennemførte randomiserede kliniske forsøg. Spørgsmålet er, om det er tilstrækkelig dokumentation. GRIP projektet kunne ikke afgøre det. Blandt de ansvarshavende læger ses der tilsvarende store forskelle i, hvor ofte de anvender interventionerne.

Den fjerde og sidste gruppe af gråzoneinterventioner er kendetegnet ved, at det på baggrund af systematiske Cochrane-oversigter hverken kan be- eller afkræftes om der er effekt på surrogat-effekt mål. Derimod fremgår det, at interventionerne hverken har effekt på dødelighed og/eller sygelighed. Interventionerne faldt udenfor GRIP projektets definition af interventioner uden dokumenteret effekt. En mindre konservativ tolkning af Sundhedsstyrelsens anbefalinger kunne imidlertid være, at gråzoneinterventioner med mulig surrogat-effekt ikke bør anvendes i det danske sundhedsvæsen. Interventionerne anvendes i henhold til spørgeskemaundersøgelsen lige så sjældent som de fjorten interventioner uden dokumenteret effekt.

I fremtidige studier vil det være relevant at belyse baggrunden for lægernes varierende valg af de forskellige former for gråzoneinterventioner. Sådanne studier vil kunne danne baggrund for en nærmere diskussion af, hvilke af disse interventioner der er hensigtsmæssige at anvende.

6.2. Mod en mere forskningsbaseret klinisk praksis

GRIP projektet viser på den ene side, at danske læger ikke altid baserer deres kliniske praksis på klinisk forskning, og på den anden side at den kliniske forskning i mange tilfælde ikke er tilstrækkelig til at angive, hvilken praksis der er hensigtsmæssig. Nedenfor diskuteres, hvordan der i denne situation kan skabes en mere forskningsbaseret klinisk praksis.

6.2.1. Skræddersyede implementeringsprogrammer

GRIP projektet viser, at gratis adgang til Cochrane-biblioteket via Internettet ikke sikrer, at læger i Danmark har kendskab til indholdet af CHBG's systematiske oversigter eller udfører klinisk praksis i overensstemmelse med deres resultater. Disse resultater svarer godt overens med en undersøgelse udført blandt læger på H:S Bispebjerg Hospital, som fandt, at mindre end 10% benyttede Cochrane-biblioteket ofte, og at ca. halvdelen aldrig havde benyttet det (82).

Internationalt har konstateringen af, at læger ikke følger kliniske retningslinier, ført til anbefalinger om omfattende nationale implementeringsprogrammer, hvor klinisk og økonomisk effektive interventioner, der kun sjældent anvendes i klinisk praksis, søges implementeret via en række forskellige teknologier, som blandt andet tæller uddannelsesmateriale, uddannelsesbesøg, opinionsdannere, audit og påmindelser (5;81;83).

GRIP projektet kan ses som eksempel på et sådant implementeringsprogram, hvor de første fire faser frem til design af et implementeringsprogram er gennemført. Se tabel 6-1.

Tabel 6-1. GRIP projektet som implementeringsprogram

Fase	Beskrivelse
1	Systematisk bedømmelse af kliniske interventioner
2	Omkostningseffektivitetsanalyse af interventioner med gavnlige effekt
3	Kortlægning af klinisk praksis
4	Analyse af barrierer og broer for implementering
5	Design af et implementeringsprogram
6	Implementering

Efter klinisk og økonomisk evaluering og kortlægning af klinisk praksis er der i GRIP projektet identificeret to interventioner, i forhold til hvilke et implementeringsprogram kan være relevant, nemlig:

- 1) antibiotikaprofylakse ved cirrosepatienter med gastrointestinal blødning
- 2) screening for leverkræft blandt asymptomatiske bærere af hepatitis B.

Efter spørgeskema og casestudie er der i GRIP projektet identificeret en række specifikke barrierer og broer for anvendelse af de pågældende interventioner, som kan anvendes som udgangspunkt for tilrettelæggelsen af et egentligt implementeringsprogram.

- Det fremgår af spørgeskemaundersøgelse og casestudie, at barrierer for anvendelse af antibiotika er manglende viden, særligt på mindre sygehuse, samt at hverken nationale meningsdannere eller medicinalindustrien har involveret sig aktivt i udbredelse af behandlingen. Broer er det entydige evidensgrundlag og muligheden for at engagere danske meningsdannere i udbredelsen af interventionen.
- Der er ikke gennemført et casestudie af dansk klinisk praksis ved screening af leverkræft blandt asymptomatiske bærere af hepatitis B virus, og der kan således heller ikke gøres lige så detaljerede handlingsanvisninger for (de)implementering af denne intervention. Spørgeskemaundersøgelsen peger på, at det særligt er de mindre sygehuse, der anvender interventionerne, og at årsagen er en opfattelse af, at interventionerne har effekt på betydelige kliniske effektmål, trods dette ikke er påvist i adækvat udførte randomiserede kliniske forsøg.

GRIP projektet viser, at implementering af visse interventioner kan være hensigtsmæssig. Ved generel indførelse af antibiotikaprofylakse er der i henhold til den sundhedsøkonomiske analyse ikke bare liv, men også penge at spare (omkring 10 mio. kr.). Ved at indstille screening for leverkræft vil der ligeledes frigives ressourcer til at indføre effektive interventioner andre steder i sundhedsvæsenet.

Problemet ved at anvende centralt initierede implementeringsprogrammer til sikring af en forskningsbaseret klinisk praksis er imidlertid, at de kun kan målrettes de tilfælde, hvor den kliniske og/eller økonomiske evidens entydigt foreskriver, hvilken behandling der er hensigtsmæssig at anvende. GRIP projektet demonstrerer, at dette kriterium ikke nødvendigvis opfyldes for alle interventioner – og heller ikke for de interventioner, der umiddelbart på baggrund af systematiske Cochrane-oversigter fremstår som effektive (se evt. afsnit 6.1.1. ovenfor).

GRIP projektets resultater afspejler den mere generelle problemstilling, at klinisk forskning repræsenterer en idealiseret virkelighed, der skal ses i modsætning til klinisk praksis. I kliniske forsøg indgår typisk selekterede homogene patientgrupper, og det er ofte (men ikke nødvendigvis) enkeltstående kliniske procedurer, der vurderes. I klinisk praksis findes oftest heterogene patientgrupper, og de anvendte procedurer består af ofte (men ikke nødvendigvis) af sammensatte kliniske procedurer.

6.2.2. Nye strukturer for opdatering af viden

Skal der mere generelt sikres en forskningsbaseret klinisk praksis, er der behov for mere gennemgribende ændringer i den måde, hvorpå danske klinikere løbende forholder sig til nye behandlinger og søger information herom. De nuværende strukturer for opdatering af viden, hvor mange læger kun langsomt og vilkårligt søger information om nye behandlinger og i vid udstrækning lader sig vejlede af nationale meningsdannere, inklusive medicinalindustrien, synes ikke at sikre forskningsbaseret klinisk praksis.

Ændring i strukturerne for opdatering af viden fordrer en sammenhængende indsats på alle niveauer i sundhedsvæsenet, dvs.:

- hos den enkelte læge
- inden for den enkelte gruppe læger/den enkelte afdeling
- på det enkelte hospital
- regionalt og
- nationalt i sundhedsvæsenet.

Ændringer hos den enkelte læge

Casestudiet udpeger tre kritiske punkter for ændring, nemlig 1) om lægen bliver konfronteret med at der foreligger ny viden, 2) om lægen overbevises om at den nye viden er korrekt, når han søger information om emnet, og 3) om lægen implementerer denne. Lægen kan gøre en aktiv indsats for at sikre en mere forskningsbaseret praksis i forhold til alle disse tre punkter. Han kan indføre rutiner, hvormed han systematisk opsøger ny viden; han kan udsøge de mest troværdige kilder til viden, når han søger sin viden bekræftet, og han kan arbejde strategisk mod at implementere den viden, han har indhentet. Såfremt lægen føler en utilstrækkelig viden om evidens-

baserede termer (82), kan han søge denne viden opdateret på kurser eller via selvstudier.

Ændringer hos den enkelte gruppe læger / i den enkelte afdeling

Lokalt hos den enkelte gruppe af læger/i den enkelte afdeling kan der ligeledes gøres en målrettet indsats for at sikre en forskningsbaseret klinisk praksis i forhold til hvert af de punkter, der er nævnt ovenfor. Hertil kommer et fjerde og særdeles væsentligt punkt, som vedrører overførelsen af viden fra læge til læge. I det omfang der foretages en arbejdsdeling mellem lægerne, hvor der er forskel på, hvilke læger der søger information, og hvilke læger der konkret forestår behandlingen, vil der være endnu større behov for at sikre, at den viden, der genereres, også omsættes i praksis.

Der er ingen tvivl om, at der vil være forskellige vilkår for at understøtte en forskningsbaseret klinisk praksis fra afdeling til afdeling som følge af (især), hvor mange læger med ansvar for det aktuelle behandlingsområde der er ansat. Gennem aktivt samarbejde og ledelsesmæssig støtte vil alle afdelinger imidlertid kunne arbejde hen imod en større forskningsbaseret udvikling af rutiner til sikring af en højere forskningsmæssig overensstemmelse.

Som ideer til udvikling af en mere forskningsbaseret klinisk praksis på afdelingsniveau kan blandt andet overvejes:

- udpegning af én person med særligt ansvar for opdatering på specifikke kliniske områder
- faste tidspunkter for opdatering af kliniske retningslinier
- videreuddannelse i afdelingen
- videreuddannelse udenfor afdelingen.

Ændringer på det enkelte hospital

Det enkelte hospital har ansvaret for at skabe den nødvendige infrastruktur, som muliggør at forskningsresultater kan indarbejdes i klinisk praksis. Følgende vil kunne overvejes:

- nem adgang til informationen, fx via håndholdte computere
- nem adgang til afdelings- og ambulatoriebaserede stationære computere med adgang til Cochrane-biblioteket, PubMed, Embase mv.
- efteruddannelsesprogrammer i evidensbaseret medicin.

Ændringer regionalt/nationalt

Regionalt og nationalt vil der også kunne gøres en indsats i forhold til hvert af de punkter, der er nævnt ovenfor. Det handler om at stille det fornødne beslutningsgrundlag til rådighed for lægerne, fx i form af systematiske oversigter og sundhedsøkonomiske analyser af høj kvalitet, som er let tilgænge-

lige for lægen i hans kliniske hverdag, men det handler også om at give støtte og ressourcer til lokale initiativer til udvikling af nye rutiner for løbende faglig opdatering.

Udvikling af elektroniske beslutningsstøtteværktøjer vil på sigt være en oplagt mulighed for at gøre den forskningsmæssige evidens tilgængelig for lægen i hans kliniske hverdag. I Danmark kunne den elektroniske patientjournal udvikles, så den medvirkede til at understøtte en mere forskningsbaseret klinisk praksis. Når lægen udfører sin ordination (*intervention til sygdom*) vil han blive præsenteret for den eksterne evidens, hvormed der vil foregå en automatisk og løbende opdatering. I de tilfælde, hvor den eksterne evidens entydigt foreskriver, hvilken praksis der er hensigtsmæssig, vil en central registrering af handlingsmønstret desuden kunne identificere manglende overensstemmelse mellem forskning og praksis, således at det er muligt at gøre en korrigerende indsats.

6.3. Konklusion

GRIP projektet viser, at der er forskel mellem forskningsbaseret viden og klinisk praksis i behandlingen af leverpatienter, og at medicinsk praksis variation er almindeligt forekommende. Forklaringer findes i, at ansvarshavende lægers kliniske praksis ikke altid er forskningsbaseret, at den kliniske forskning i mange tilfælde er mangelfuld, og at der er ikke klare kriterier for, hvornår kliniske interventioner er hensigtsmæssige at anvende.

Skal der sikres en mere forskningsbaseret klinisk praksis, kan det være relevant med en strategisk indsats mod implementering af de interventioner, der er kendetegnet ved et entydigt evidensgrundlag og stor uoverensstemmelse mellem forskningsbaseret viden og klinisk praksis. Implementering af udvalgte interventioner løser dog ikke det grundlæggende problem, at danske læger ikke baserer deres kliniske beslutninger på klinisk evidens. Der er behov for at udvikle nye rutiner til faglig opdatering. Det kræver en sammenhængende indsats fra den enkelte læge, den enkelte afdeling, det enkelte sygehus, regionalt og nationalt.

Bilag A.

Eksempel på spørgeskemaets design

Spørgeskemaet var struktureret i de seksten diagnoser, der er vurderet af CHBG og gennemgået i kapitel 2. Nedenfor gengives som eksempel de spørgsmål der blev stillet i forbindelse med diagnosen: Cirrosepatienter med gastrointestinal blødning.

Diagnose 12. Cirrosepatient med gastrointestinal blødning

Hvor ofte anvender du følgende forebyggende intervention til cirrosepatienter med gastrointestinal blødning?

	Aldrig	Sjældent	Sommetider	Ofte	Altid	Ved ikke
Antibiotisk profylakse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Angiv hvilke/n antibiotikum/a du anvender:

Hvilke effektmål mener du, at interventionen påvirker?
(Skal besvares uanset om interventionen anvendes)

	Nej	Ja	Ved ikke
Nedsat dødelighed	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Færre sygdomskomplikationer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Svind af bakteriel infektion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Andre (angiv hvilke)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Aldrig	Sjældent	Sommetider	Ofte	Altid	Ved ikke
Anden intervention (angiv hvilke/n)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Bilag B. Effektmål i spørgeskemaet

I spørgeskemaet blev lægerne bedt om at anføre hvilke effektmål de mente interventionerne påvirkede (se evt. bilag A). Effektmålene var de samme for hver diagnose. Et effektmål vedrørte dødelighed, et vedrørte sygelighed og ét eller to vedrørte surrogat-effektmål. Hertil var der en åben kategori, som vedrørte evt. andre effektmål end dem, der var nævnt.

Tabel B-1 viser de effektmål, der var specificeret for hver diagnose.

Tabel B-1. Effektmål vedrørende dødelighed, sygelighed, surrogat-effektmål eller "andet" (efter diagnose)

Diagnose	Dødelighed	Sygelighed	Surrogat-effektmål	"Andet"
Kronisk hepatitis B	Nedsat dødelighed	Færre sygdoms-komplikationer	Svind af virus Bedring af leverbiokemi	Andre (angiv hvilke)
Forebyggelse af hepatitis B hos sundhedsprofessionelle	Nedsat dødelighed	Færre sygdoms-komplikationer	Udvikling af anti-HBs antistoffer	Andre (angiv hvilke)
Asymptomatiske bærere af hepatitis B virus	Nedsat dødelighed	Færre sygdoms-komplikationer	-	Andre (angiv hvilke)
Akut hepatitis C	Nedsat dødelighed	Færre sygdoms-komplikationer	Svind af virus Bedring af leverbiokemi	Andre (angiv hvilke)
Kronisk hepatitis C	Nedsat dødelighed	Færre sygdoms-komplikationer	Svind af virus Bedring af leverbiokemi	Andre (angiv hvilke)
Paracetamol overdosis	Nedsat dødelighed	Færre sygdoms-komplikationer	Bedring af leverbiokemi	Andre (angiv hvilke)
Fibrose og cirrose	Nedsat dødelighed	Færre sygdoms-komplikationer	Bedring af leverbiokemi	Andre (angiv hvilke)
Alkoholisk cirrose	Nedsat dødelighed	Færre sygdoms-komplikationer	Bedring af leverbiokemi	Andre (angiv hvilke)
Primær bilier cirrose	Nedsat dødelighed	Færre sygdoms-komplikationer	Bedring af leverbiokemi	Andre (angiv hvilke)
Spontan bakteriel peritonitis	Nedsat dødelighed	Færre sygdoms-komplikationer	Svind af bakteriel infektion	Andre (angiv hvilke)
Akut blødning fra esophagusvaricer	Nedsat dødelighed	Færre sygdoms-komplikationer	Blødningsophør	Andre (angiv hvilke)
Forebyggelse af gentagen blødning fra esophagusvaricer	Nedsat dødelighed	Færre sygdoms-komplikationer	Forebyggelse af gentagen blødning	Andre (angiv hvilke)
Cirrosepatienter med gastrointestinal blødning	Nedsat dødelighed	Færre sygdoms-komplikationer	Svind af bakteriel infektion	Andre (angiv hvilke)
Leverinsufficiens	Nedsat dødelighed	Færre sygdoms-komplikationer	Svind af hepatisk encefalopati Bedring af leverbiokemi	Andre (angiv hvilke)
Hepatisk encefalopati	Nedsat dødelighed	Færre sygdoms-komplikationer	Svind af hepatisk encefalopati Bedring af leverbiokemi	Andre (angiv hvilke)
Leverkræft	Nedsat dødelighed	Færre sygdoms-komplikationer	Bedring af leverbiokemi	Andre (angiv hvilke)

Bilag C.

Regressionsanalysernes tre modelspecifikationer

I dette bilag gengives de tre modelspecifikationer, der blev udarbejdet i regressionsanalyserne.

Model 1 inkluderer alle variable.

Model 2 inkluderer alle variable minus sygehusets geografiske placering.

Model 3 inkluderer alle signifikante variable fra model 1.

Tabel C-1 indeholder modelspecifikationerne for de tre effektive interventioner.

Tabel C-2 indeholder modelspecifikationerne for de fjorten interventioner uden dokumenteret effekt.

Tabel C-1. Resultater fra regressionsanalyse af effektive interventioner (n = 170)

		Model 1	Model 2	Model 3
Forklaring	Variabel	Estimeret koefficient (β) (Signifikans- niveau (p))	Estimeret koefficient (β) (Signifikans- niveau (p))	Estimeret koefficient (β) (Signifikans- niveau (p))
Lægens viden om interventionens effekt	Forventet effekt	-0,58 (0,00)	-0,55 (0,00)	-0,70 (0,00)
Lægens titel	Overlæge	-0,81 (0,10)	-0,67 (0,21)	
	Ikke overlæge	- (-)	- (-)	
Lægens speciale	Hepatologi	-0,39 (0,59)	-0,76 (0,28)	
	Gastroenterologi	0,67 (0,27)	0,55 (0,36)	
	Infektionsmedicin	1,83 (0,07)	1,62 (0,15)	
	Intern medicin	0,28 (0,56)	0,19 (0,70)	
	Andet	- (-)	- (-)	
Lægens anciennitet	År i afdelingen	0,24 (0,01)	0,21 (0,02)	0,15 (0,08)
	År som cand.med.	-0,19 (0,03)	-0,19 (0,03)	-0,15 (0,04)
Sygehusets specialisering	101	-1,37 (0,00)	-1,54 (0,00)	-1,24 (0,00)
	102	0,08 (0,83)	-0,06 (0,88)	
	103	0,02 (0,98)	-0,46 (0,24)	
	104	- (-)	- (-)	- (-)
Sygehusets geografiske placering	Jylland	0,47 (0,20)		
	Fyn	0,42 (0,31)		
	Sjælland	- (-)		
Interventioner	Terlipressin	2,79 (0,00)	2,73 (0,00)	2,32 (0,00)
	Antibiotika	3,06 (0,00)	3,01 (0,00)	2,58 (0,00)
	N-acetylcystein	- (-)	- (-)	- (-)

Table C-2. Resultater fra regressionsanalyse af fjorten interventioner uden dokumenteret effekt (n = 712)

		Model 1	Model 2	Model 3
Forklaring	Variabel	Estimeret koefficient (β) (Signifikansniveau (p))	Estimeret koefficient (β) (Signifikansniveau (p))	Estimeret koefficient (β) (Signifikansniveau (p))
Lægens viden om interventionens effekt	Forventet effekt	-0,33 (0,00)	-0,36 (0,00)	-0,38 (0,00)
Lægens titel	Overlæge	-0,04 (0,92)	-0,12 (0,71)	
	Ikke overlæge	- (-)	- (-)	
Lægens speciale	Hepatologi	0,78 (0,28)	0,37 (0,58)	
	Gastroenterologi	0,42 (0,40)	0,22 (0,36)	
	Infektionsmedicin	0,88 (0,16)	0,60 (0,34)	
	Intern medicin	0,07 (0,87)	0,07 (0,87)	
	Andet	- (-)	- (-)	
Lægens anciennitet	År i afdelingen	-0,06 (0,39)	-0,07 (0,35)	
	År som cand.med.	0,04 (0,58)	0,05 (0,48)	
Sygehusets specialisering	101	1,17 (0,00)	0,90 (0,01)	0,52 (0,00)
	102	0,60 (0,11)	0,50 (0,17)	
	103	0,69 (0,13)	0,25 (0,46)	
	104	- (-)	- (-)	- (-)
Sygehusets geografiske placering	Jylland	0,48 (0,10)		
	Fyn	-0,02 (0,96)		
	Sjælland	- (-)		
Interventioner	Screening for leverkræft	2,34 (0,00)	2,28 (0,00)	1,89 (0,00)
	Øvrige interventioner	- (-)	- (-)	- (-)
Screening for leverkræft* Overlæge		0,40 (0,14)	0,43 (0,13)	
Screening for leverkræft* 101		-1,03 (0,03)	-1,04 (0,03)	-0,44 (0,21)
Screening for leverkræft* 102		-1,60 (0,00)	-1,56 (0,00)	-0,78 (0,02)
Screening for leverkræft* 103		-0,38 (0,44)	-0,39 (0,43)	

Referencer

- (1) Vejledning om indførelse af nye behandlinger i sundhedsvæsenet. 1999. København, Sundhedsstyrelsen. Vejledning af 2. juli 1999.
- (2) Shaneyfelt TM, Mayo-Smith MF, Rothwangl J. Are guidelines following guidelines? The methodological quality of clinical practice guidelines in the peer-reviewed medical literature. *JAMA* 1999; 281(20):1900-1905.
- (3) Grilli R, Magrini N, Penna A, Mura G, Liberati A. Practice guidelines developed by specialty societies: the need for a critical appraisal. *LANCET* 2000; 355(9198):103-106.
- (4) Grimshaw JM, Russell IT. Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluations. *LANCET* 1993; 342(8883):1317-1322.
- (5) Grol R, Grimshaw J. Evidence-based implementation of evidence-based medicine. *Jt Comm J Qual Improv* 1999; 25(10):503-513.
- (6) Middellevetidsudvalget. Middellevetid og dødelighed. 1994. DIKE. Sundhedsministeriet.
- (7) Gluud C, Als-Nielsen B, D'Amico G, Frederiksen S, Gluud L, Khan S et al. Hepato-Biliary Group. *The Cochrane Library* [1]. 2004. Chichester, UK, John Wiley & Sons Ltd.
- (8) Als-Nielsen B, Kjaergaard LL, Gluud C. Benzodiazepine antagonists for acute and chronic hepatic encephalopathy. *The Cochrane Library* [4]. 2001. Oxford, Update Software.
- (9) Als-Nielsen B, Koretz RL, Kjaergaard LL, Gluud C. Branched-chain amino acids for hepatic encephalopathy. *The Cochrane Library* [2]. 2003. Oxford, Update Software.
- (10) Brok J, Buckley N, Gluud C. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdoses. *The Cochrane Library* [3]. 2002. Oxford, Update Software.
- (11) Chan ES-Y, Chow PK-H, Tai B-C, Machin D, Soo K-C. Neoadjuvant and adjuvant therapy for operable hepatocellular carcinoma. *The Cochrane Library* [2]. 1999. Oxford, Update Software.
- (12) Chen W, Gluud C. Vaccines for preventing hepatitis B in health-care workers. *The Cochrane Library* [3]. 2005. Oxford, Update Software.
- (13) Chen WD, Liu JP, Gluud C. Bile acids for viral hepatitis. *The Cochrane Library* [2]. 2002. Oxford, Update Software.
- (14) D'Amico G, Pietrosi G, Tarantino I, Pagliaro L. Emergency sclerotherapy versus medical interventions for bleeding oesophageal varices in cirrhotic patients. *The Cochrane Library* [1]. 2002. Oxford, Update Software.
- (15) Galandi D, Antes G. Radiofrequency thermal ablation versus other interventions for hepatocellular carcinoma. *The Cochrane Library* [3]. 2002. Oxford, Update Software.
- (16) Gluud C, Christensen E. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *The Cochrane Library* [1]. 2002. Oxford, Update Software.
- (17) Gotzsche PC. Somatostatin analogues for acute bleeding oesophageal varices. *The Cochrane Library* [3]. 1997. Oxford, Update Software.
- (18) Ioannou G, Doust J, Rockey DC. Terlipressin for acute esophageal variceal hemorrhage. *The Cochrane Library* [1]. 2001. Oxford, Update Software.
- (19) Jefferson T, Demicheli V, Deeks J, MacMillan A, Sassi F, Pratt M. Vaccines for preventing hepatitis B in health-care workers. *The Cochrane Library* [3]. 1997. Oxford, Update Software.
- (20) Khan S, Tudur Smith C, Williamson P, Sutton R. Shunts versus endoscopic therapy for long-term management of variceal haemorrhage. *The Cochrane Library*. In press.

- (21) Kjaergaard LL, Krogsgaard K, Gluud C. Ribavirin plus interferon versus interferon for chronic hepatitis C. *The Cochrane Library* [1]. 2002. Oxford, Update Software.
- (22) Liu J.P, McIntosh H, Lin H. Chinese medicinal herbs for asymptomatic carriers of hepatitis B virus infection. *The Cochrane Library* [2]. 2001. Oxford, Update Software.
- (23) Liu J.P, Kjaergaard LL, Als-Nielsen B, Gluud C. Extracorporeal liver support systems for liver failure. *The Cochrane Library* [2]. 2002. Oxford, Update Software.
- (24) Liu JP, McIntosh H, Lin H. Chinese medicinal herbs for chronic hepatitis B. *The Cochrane Library* [1]. 2001. Oxford, Update Software.
- (25) Liu JP, Manheimer E, Tsutani K, Gluud C. Medicinal herbs for hepatitis C virus infection. *The Cochrane Library* [4]. 2001. Oxford, Update Software.
- (26) Mellerup MT, Krogsgaard K, Mathurin P, Gluud C, Poynard T. Sequential combination of glucocorticosteroids and alfa interferon versus alfa interferon alone for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *The Cochrane Library* [2]. 2002. Oxford, Update Software.
- (27) Myers RP, Regimbeau C, Thevenot T, Leroy V, Mathurin P, Opolon P et al. Interferon for acute hepatitis C. *The Cochrane Library* [1]. 2002. Oxford, Update Software.
- (28) Myers RP, Regimbeau C, Thevenot T, Leroy V, Mathurin P, Opolon P et al. Interferon for interferon naive patients with chronic hepatitis C. *The Cochrane Library* [2]. 2002. Oxford, Update Software.
- (29) Myers RP, Poynard T. Interferon for interferon nonresponding and relapsing patients with chronic hepatitis C. *The Cochrane Library* [4]. 2002. Oxford, Update Software.
- (30) Rambaldi A, Gluud C. S-adenosyl-L-methionine for alcoholic liver diseases. *The Cochrane Library* [4]. 2001. Oxford, Update Software.
- (31) Rambaldi A, Gluud C. Colchicine for alcoholic and non-alcoholic liver fibrosis and cirrhosis. *The Cochrane Library* [3]. 2001. Oxford, Update Software.
- (32) Rambaldi A, Gluud C. Propylthiouracil for alcoholic liver disease. *The Cochrane Library* [2]. 2002. Oxford, Update Software.
- (33) Rambaldi A, Iqbal G, Gluud C. Anabolic-androgenic steroids for alcoholic liver disease. *The Cochrane Library* [2]. 2002. Oxford, Update Software.
- (34) Soares-Weiser K, Brezis M, Leibovici L. Antibiotics for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotics. *The Cochrane Library* [3]. 2001. Oxford, Update Software.
- (35) Soares-Weiser K, Brezis M, Tur-Kaspa R, Leibovici L. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding. *The Cochrane Library* [2]. 2002. Oxford, Update Software.
- (36) Wun YT, Dickinson JA. Alpha-fetoprotein and/or liver ultrasonography for liver cancer screening in patients with chronic hepatitis B. *The Cochrane Library* [2]. 2003. Oxford, Update Software.
- (37) Kjaergaard LL, Villumsen J, Gluud C. Reported methodologic quality and discrepancies between large and small randomized trials in meta-analyses. *Ann Intern Med* 2001; 135(11):982-989.
- (38) Zakim D, Boyer TD. *Hepatology. A Textbook of Liver Disease*. 3. 1996. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, W.B. Saunders Company.
- (39) Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 34(6):1225-1241.
- (40) *Medicinsk Kompendium*. Lorenzen I, Bendixen G, Hansen NE, editors. 15. 1999. København, Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck.
- (41) James OF, Bhopal R, Howel D, Gray J, Burt AD, Metcalf JV. Primary biliary cirrhosis once rare, now common in the United Kingdom? *Hepatology* 1999; 30(2):390-394.

- (42) Christensen E. Primary biliary cirrhosis (PBC) and primary sclerosing cholangitis (PSC): Which treatments are of value? 2002. EASL – IASL Postgraduate Course, Madrid, April 17-18 2002.
- (43) Jalan R, Hayes PC. UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. 2000. London, British Society of Gastroenterology. BSG Guidelines in Gastroenterology.
- (44) Pogue JM, Yusuf S. Cumulating evidence from randomized trials: utilizing sequential monitoring boundaries for cumulative meta-analysis. *Control Clin Trials* 1997; 18(6):580-593.
- (45) Indførelse af hepatitis B vaccination som en del af børnevaccinationsprogrammet i Danmark. En medicinsk teknologivurdering. 3[1]. 2003. København, Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering. Medicinsk Teknologivurdering – puljeprosjekter.
- (46) Forbrugerprisindeks. Danmarks Statistik. 2003.
- (47) Lægemedelkataloget. 2003. København, Dansk Lægemedel Information A/S.
- (48) Hansen HS. Behandling af paracetamol-forgiftning. Instruetsbog . 1998. Odense Universitetshospital, kirurgisk afdeling B.
- (49) Alban A, Keiding H, Søgaard J. Retningslinier for samfundsøkonomisk analyse af lægemidler. Udfordringer på lægemiddelområdet. Betænkning afgivet af Sundhedsministeriets Medicinudvalg. København: Sundhedsministeriet, 1998: 169-177.
- (50) Scroeder VT, Schulze S, Hilsted J, Aldershvile J. Basisbog i medicin og kirurgi. 2 ed. København: Munksgaard, 2001.
- (51) Grønbæk H, Dahlerup JF, Vilstrup H. Farmakologisk behandling eller endoskopisk skleroterapi som primær intervention ved variceblødning hos cirrosepatienter? *Ugeskrift for Læger* 2003; 165(11):1127-1130.
- (52) Takstsystemet 2003. http://drg.sst.dk/info/takster2003/Takster_Station%C3%A6r.XLS . 2003. Sundhedsstyrelsen.
- (53) Kjellberg J. Sundhedsøkonomisk analyse af esomeprazole vs. lansoprazole ved behandling af gastroesophageal refluxsygdom. 2001. København, DSI Institut for Sundhedsvæsen. Konsulentrapport.
- (54) Woolridge JM. Sample selection, attrition, and stratified sampling. *Econometric analysis of cross section and panel data*. Cambridge, London: The MIT Press, 2002: 551-602.
- (55) Virksomheden ved sygehuse 1999. *Sundhedsstatistikken 2001:2*. 2001. København, Sundhedsstyrelsen.
- (56) Lægeforeningens Vejviser 2002/2003. 2002. København, Lægeforeningens forlag.
- (57) Scott Long J. Ordinal outcomes: Ordered logit and ordered probit analysis. In: Scott Long J, editor. *Regression models for categorical and limited dependent variables*. Thousand Oaks, London, New Delhi: Sage Publications, 1997: 114-147.
- (58) Hjern B, Porter DO. Implementation structures: a new unit of administrative analysis. *Organization Studies* 1981; 2(3):211-227.
- (59) Yin RK. *Case study research. Design and methods*. 3 ed. Thousand Oaks, London, New Delhi: SAGE Publications, 2003.
- (60) Kvale S. *InterView. En introduktion til det kvalitative forskningsinterview*. København: Hans Reitzels Forlag, 1997.
- (61) The Annual Meeting of the American Gastroenterological Association and Digestive Disease Week. *Gastroenterology* 112[4]. 1997.
- (62) Bendtsen F, Becker U. Terlipressinacetat. *Ugeskrift for Læger* 1997; 159(36):5399-5402.

- (63) British Society of Gastroenterology Committee. Non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage: guidelines. *Gut* 2002; 51(Suppl IV):iv1-iv6.
- (64) de Franchis R. Developing consensus in portal hypertension. *Journal of Hepatology* 1996; 25:390-394.
- (65) Banares R, Albillos A, Rincon D, Alonso S, Gonzales M, Ruiz-del-Arbol L et al. Endoscopic treatment versus endoscopic treatment plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: A meta-analysis. *Hepatology* 2002; 35(3):609-615.
- (66) de Franchis R. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III Consensus Workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol* 2000; 33(5):846-852.
- (67) Bernard B, Grange J-D, Khac EN, Amiot X, Opolon P, Poynard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: A meta-analysis. *Hepatology* 1999; 2(6):1655-1661.
- (68) Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, Piddock LJV, Planas R, Bernard B et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *Journal of Hepatology* 2000; 32:142-153.
- (69) Mowat C, Stanley AJ. Review article: spontaneous bacterial peritonitis – diagnosis, treatment and prevention. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:1851-1859.
- (70) Antibiotic prophylaxis in gastrointestinal endoscopy. http://www.bsg.org.uk/clinical_prac/guidelines.htm. 2001. British Society of Gastroenterology. BSG Guidelines in Gastroenterology.
- (71) Haines A, Jones R. Implementing findings of research. *BMJ* 1994; 308(6942):1488-1492.
- (72) Rogers EM. *Diffusion of innovations*. New York: The Free Press, 1983.
- (73) Berwick DM. Disseminating innovations in health care. *JAMA* 2003; 289(15):1969-1975.
- (74) Coleman JS, Katz E, Menzel H. *Medical Innovation: A Diffusion Study*. New York: Bobbs-Merrill, 1966.
- (75) Soumerai SB, Avorn J. Principles of educational outreach ('academic detailing') to improve clinical decision making. *JAMA* 1990; 263(4):549-556.
- (76) Meyer JW, Rowan B. Institutionalized organizations. Formal structure as myth and ceremony. In: DiMaggio PJ, Powell WW, editors. *The new institutionalism in organizational analysis*. Chicago: The University of Chicago Press, 1991: 41-62.
- (77) Orton JD, Weick K. Loosely coupled systems. A reconceptualization. *Academy of Management Review* 1990; 15(2):203-219.
- (78) Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA* 1999; 282(15):1458-1465.
- (79) Wensing M, Hulscher ME, Laurant M, Grol R. Identifying barriers and facilitators for changing professional practice. 1999.
- (80) Greer AL. The state of the art versus the state of the science. The diffusion of new medical technologies into practice. *Int J Technol Assess Health Care* 1988; 4(1):5-26.
- (81) Getting evidence into practice. *Effective Health Care Bulletin on the effectiveness of health service interventions for decision makers* 1999; 5(1):1-15.
- (82) Oliveri R, Gluud C, Wille-Jørgensen P. Hospital doctors' self-rated skills in and use of evidence-based medicine – a questionnaire survey. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*. In press.
- (83) Grimshaw JM, Shirran L, Thomas R, Mowatt G, Fraser C, Bero L et al. Changing provider behavior: an overview of systematic reviews of interventions. *Med Care* 2001; 39(8 Suppl 2):II2-45.

Fra forskning til praksis

Der er få, der modsætter sig det synspunkt, at dansk klinisk praksis skal være baseret på den bedste kliniske evidens. Det er derfor nærliggende at spørge, om dansk klinisk praksis er evidensbaseret? Og hvis ikke, hvor meget den afviger fra evidensen? Og hvorfor? Hvad kan man gøre for at fremme en mere evidensbaseret klinisk praksis? De spørgsmål var udgangspunkt for et samarbejde mellem DSI Institut for Sundhedsvæsen og Cochrane Hepato-Biliær Gruppen i Copenhagen Trial Unit, H:S Rigshospitalet. Svarene er sammenfattet i aktuelle rapport.

Med udgangspunkt i en række almindelige leversygdomme som hepatitis, cirrose og komplikationer til cirrose beskriver rapporten:

- forskelle mellem forskningsbaserede anbefalinger og dansk klinisk praksis
- forskelle mellem danske klinikers praksis
- mulige faktorer til forklaring af påviste forskelle
- barrierer og broer for en forskningsbaseret klinisk praksis.

Rapporten giver ikke noget enkelt svar på, hvad der skal til for at fremme en mere evidensbaseret klinisk praksis. Skal lægernes faglige opdatering forbedres, synes flere virkemidler nødvendige. Der skal en indsats til fra lægerne selv. Men den måde viden og forskningsresultater spredes på – det være sig lokalt, regionalt eller nationalt – bør også underkastes en analyse og opdatering.

Rapporten henvender sig til alle, der arbejder med og interesserer sig for kvalitetsudvikling i det danske sundhedsvæsen. Specielt henvender rapporten sig til de læger, der gennem deres ansvar for patientbehandlingen er nøglepersoner i forhold til at sikre en forskningsbaseret klinisk praksis.