

VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

Antaget: 9. januar 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Wald H, Shojania KG. Strategies to avoid wrong-site surgery. I: Shojania KG, Duncan BW, McDonald KM et al. Making health care safer: a critical analysis of patient safety practices. Evidence report/technology assessment nr. 43, 2001:494-9.
2. Schwesinger WH. Wrong-site surgery: avoiding the obvious. *Curr Surg* 2004; 61:411-3.
3. Sundhedsstyrelsen. Dansk Patient-Sikkerheds-Database. Årsrapport 2004. København: Sundhedsstyrelsen, 2005.
4. Degn JDM, Gjerris F. Operation for lumbal diskusprolaps. *Ugeskr Læger* 2004;19:1757-9.
5. Goodkin R, Laska LL. Wrong disc space level surgery: medicolegal implications. *Surg Neurol* 2004;61:323-42.
6. Meinberg EG, Stern PJ. Incidence of wrong-site surgery among hand surgeons. *J Bone Jt Surg* 2003;85:193-7.
7. American Academy of Orthopaedic Surgeons. Report of the task force on wrong-site surgery. www.aaos.org/wordhtml/meded/tasksite.htm 1997 og 1998 (rev.)/ juni 2005.
8. Håndbog i kerneårsagsanalyse. København: H:S Direktionen, 2003.
9. VHA Directive 2002-070: Ensuring Correct Surgery. Ann Arbor: Department of Veterans Affairs, Veterans Health Administration, 2003.
10. VHA Directive 2004-028: Ensuring correct surgery and invasive procedures. Ann Arbor: Department of Veterans Affairs, Veterans Health Administration, 2004.
11. Sygehusstatistik 2002. København: Sundhedsstyrelsen, 2005.

Behandling af kronisk hepatitis C – ribavirin plus interferon versus interferon

En analyse af et systematisk Cochrane-review

Overlæge Alex Lund Laursen &
professor Hendrik Vilstrup

Århus Universitetshospital, Skejby Sygehus,
Infektionsmedicinsk Afdeling Q, og
Århus Universitetshospital, Århus Sygehus,
Medicinsk Hepato-gastroenterologisk Afdeling V

Globalt er mindst 170 mio. mennesker kronisk inficerede med hepatitis C-virus [1], og i USA er sygdommen den førende årsag til død af leversygdom [2]. Screening af bloddonorer tyder på, at ca. 15.000 er smittede i Danmark [3], men prævalensen er sandsynligvis højere uden for donorkorpset. Infektionen smitter overvejende med blod og ses især blandt tidlige eller nuværende intravenøse stofmisbrugere, hæmofilipatienter og multitransfunderede fra før 1992.

Akut infektion er oftest symptomfattig eller -fri [4], så kun få kender smittetidspunktet. Risikoen for kronicitet er gennemsnitlig ca. 75% og størst såfremt den akutte fase er asymptomatisk [5].

Forløbet er sædvanligvis fredeligt de første dekader efter smitten, men det er usikkert pga. uklarheden om smittetidspunktet. Risikoen for udvikling af cirrose over en tyveårig periode angives således meget forskellig, fra 5% til mere end 20% [4, 6]. Smitte efter 40-års-alderen, større alkoholforbrug og mandligt køn øger risikoen [7] for at få cirrose. Der er endnu ikke mulighed for vaccination.

Diagnosen stilles ved påvisning af antistoffer og konfirmering af igangværende infektion med polymerasekædereaktion

for hepatitis C-virus-RNA. Patienterne vurderes mhp. fremskreden leversygdom. Leverbiopsi anvendes indtil videre til vurdering af behandlingsbehov. Her tillægges især graden af fibrose betydning.

Kronisk hepatitis C blev i starten behandlet med interferon som monoterapi med begrænset effekt. To store placebo-kontrollerede studier fra 1998 viste dog klart bedre effekt af kombinationen konventionel interferon og ribavirin end med interferon alene [8, 9], og dette har siden været standardbehandlingen. Pegyleret interferon har i dag erstattet konventionel interferon pga. bedre effekt, og i kombination med ribavirin kan ca. halvdelen af alle patienter behandles. Behandlingsresponsen afhænger af genotype og i nogen grad af virusmængde og fibrotestadium. Behandlingen er dog behæftet med betydelige bivirkninger. Således giver interferon knoglemarvshæmning og kan ofte ikke anvendes ved fremskreden leversygdom. Ribavirin, som primært synes at modvirke tilbagefald efter endt behandling, giver i en del tilfælde anæmi på hæmolytisk basis.

Behandlingsstandarder er således fastlagt ud fra de to omtalte studier, men som sædvanlig kan der være brug for at vurdere den samlede informationsmængde om emnet for at sikre standardens holdbarhed.

Cochrane-bedømmelsen

Kombinationsbehandling med interferon-alfa og ribavirin har derfor været genstand for et nyligt offentliggjort Cochrane *review*. Kombinationsbehandlingen blev her sammenlignet med interferon-alfa-monoterapi.

I alt 72 arbejder – abstrakter og publicerede artikler – med

VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

ca. 10.000 patienter blev inkluderet i analysen efter søgning i The Cochrane Hepato-Biliary Group Trials Register, The Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central), MEDLINE og Embase. Kun randomiserede behandlingsstudier, hvor interferonmonoterapi blev sammenlignet med kombinationen interferon og ribavirin, indgik i *review*'et. Blinding var ikke et krav. Såvel Pegyleret interferon som forskellige undertyper af interferon-alfa blev anvendt, ligesom der i 13 studier blev brugt forskellig interferondosis i de to arme. Ribavirindøgndosis varierede mellem 1.000 og 1.200 mg (52 studier), 800 og 1.000 mg (11 studier), 14-15 mg pr. kg (seks studier), 600 mg (to studier) og i et studie var dosis ikke angivet. Behandlingsvarigheden varierede mellem seks og 78 uger. I 16 af de vurderede arbejder var der kun oplysninger om respons ved afslutning af behandlingen, mens der i de resterende var en vurdering af behandlingseffekten 4 til 96 uger efter behandlingsophør.

Patienterne udgjorde en heterogen gruppe. I 28 studier var de behandlingsnaive, i ni havde de tilbagefald efter behandling, i 21 var de nonrespondere, et studie omfattede naive patienter og patienter med tilbagefald, i 11 tilfælde behandlede både patienter med tilbagefald og nonrespons, og i to studier var der ikke klare oplysninger om evt. tidligere behandling. Genotypen var angivet i 61 studier, og genotype 1 forekom hos 66%. I 51 studier var hyppigheden af cirrose anført med en median på 13%.

De primære effektmål var vedvarende tab af hepatitis C-virus (HCV)-RNA i blodet 24 uger efter behandlingsophør og en kombination af leverrelateret morbiditet og mortalitet af alle årsager. Desuden analyseredes effekten af de to behandlinger på leverhistologi, livskvalitet, bivirkninger og frekvens af de anførte bivirkninger.

Forskelle i behandlingseffekter blev beregnet som relativ risiko for manglende opnåelse af det pågældende effektmål.

Resultater

Kombinationsbehandlingen var bedre end monoterapi med interferon-alfa til at opnå vedvarende tab af HCV-RNA. Den relative risiko for ikke at opnå respons var 0,73% (konfidensinterval (KI) 0,71-0,75). Også analyseret i undergrupper var kombinationsbehandlingen bedre. Blandt de behandlingsnaive var risikoen 0,71 (KI 0,68-0,74), og varigt tab af HCV-RNA blev opnået af henholdsvis 42% og 17% af patienter i kombinations- og monoterapi. Blandt tilbagefaldspatienter var risikoen 0,60 (KI 0,55-0,65), og der var respons hos henholdsvis 49% og 13%. Blandt nonrespondere var risikoen 0,85 (KI 0,83-0,88), og der var respons hos henholdsvis 19% og 5%.

Det andet primære effektmål, leverrelateret morbiditet kombineret med total mortalitet, forekom med lavere hyppighed blandt patienter i kombinationsbehandling med en relativ risiko for ikke at opnå det på 0,46. Der var dog en kort opfølgingsperiode efter endt behandling (syv måneder median), få kliniske begivenheder og et bredt konfidensinterval

(0,22-0,96). Der var ikke forskel mellem de to behandlinger ved analyse i undergrupperne.

Det sekundære effektmål omfattede betændelsesaktivitet og fibrose i leverbiopsier, og for begges vedkommende var der bedre effekt af kombinationsbehandlingen. Forskellen sås både i gruppen som helhed og i hver af de tre undergrupper.

Livskvalitet var kun beskrevet i et arbejde; kombinationsbehandlingen havde her større effekt på målene generel sundhed, social funktion og mental sundhed.

Med hensyn til bivirkninger var anæmi, leukopeni, men ikke neutropeni eller trombocytopeni, mere udtalt blandt patienter i kombinationsbehandling. Samme gruppe havde også øget hyppighed af dermatologiske problemer (udslæt, tørhed og kløe) og gastrointestinale problemer (dyspepsi og kvalme). Der var derfor også en klart øget hyppighed af dosisreduktion og behandlingsophør.

Diskussion

Behandlingen af hepatitis C er blevet kraftigt forbedret gennem de seneste 15 år. Dette er opnået gennem modificering af interferonmolekylet ved kobling til poly-ethylen-glycol (Pegylering), som forlænger midlets halveringstid, og ved kombination med det antivirale kemoterapeutikum ribavirin. I denne analyse vurderes den additive effekt af forskellige doser ribavirin lagt til forskellige typer interferonbehandling.

Metaanalysen påviser en bedre effekt af kombinationsbehandling med ribavirin på det virologisk respons ved behandlingsophør og efter endt behandling. Resultatet kan ikke siges at være uventet og er i overensstemmelse med resultaterne af de studier, der førte til registrering af ribavirin til behandling af kronisk hepatitis C sammen med interferon.

Faktorer som genotype, udvikling af cirrose, behandlingsvarighed og ribavirindosis var derimod overraskende nok ikke af betydning for vedvarende virologisk respons i nogen af de behandlede grupper. Dette er ikke i overensstemmelse med resultaterne af de fleste publicerede studier set enkeltvis. Heterogeniteten i de analyserede arbejder er dog betydelig, såvel hvad angår interferondosis, type af interferon, ribavirindosis, behandlingsvarighed som opfølgning efter endt behandling. Interferondosis varierede desuden i nogle af arbejderne mellem de to arme. Dette hindrer formentlig, at ovenstående faktorer kan vurderes som prædiktorer for behandlingsrespons, og den store heterogenitet begrænser i det hele taget de konklusioner, der kan drages af analysen.

Behandlingen med PEG-interferon giver i de hidtil publicerede studier et bedre resultat end behandling med umodificeret interferon og anvendes næsten udelukkende i dag. De fleste af de behandlinger, der danner baggrund for metaanalysen, er udført med ikke-PEGyleret interferon og er således ikke repræsentative for den behandling, der anvendes til behandling af kronisk hepatitis C i dag.

Selv om resultatet af analysen ikke er uventet, er det alligevel bemærkelsesværdigt, at den bedre effekt af kombinations-

Abstract

Ribavirin plus interferon versus interferon for chronic hepatitis C*Brok J, Gluud LL, Gluud C**The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 2 Copyright 2006 The Cochrane Collaboration.**Published by John Wiley & Sons, Ltd.**DOI: 10.1002/14651858.CD005445**This version first published online: 20 April 2005 in Issue 2, 2005**Date of Most Recent Substantive Amendment: 8 February 2005.**This record should be cited as: Brok J, Gluud LL, Gluud C. Ribavirin plus interferon versus interferon for chronic hepatitis C. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 2. Art. No.: CD005445. DOI: 10.1002/14651858.CD005445.***Background**

Hepatitis C is a major cause of liver-related morbidity and mortality. The disease progresses without symptoms for several decades and most patients are diagnosed based on the presence of hepatitis C virus ribonucleic acid and elevated transaminases

Objectives

To assess the beneficial and harmful effects of ribavirin and interferon combination therapy versus interferon monotherapy for chronic hepatitis C.

Search strategy

We identified trials through electronic databases, manual searches of bibliographies and journals, approaching authors of trials and pharmaceutical companies, until May 2004.

Selection criteria

We included randomised trials, irrespective of blinding, language, or publication status, comparing ribavirin plus interferon versus interferon alone for treatment of chronic hepatitis C.

Data collection and analysis

The primary outcome measures were the sustained loss of hepatitis C virus and liver-related morbidity plus all-cause mortality. We separately analysed patients who were naive, relapsers, or non-responders to previous antiviral treatment. Random-effects and fixed-effect model meta-analyses were performed for all outcomes. We used Peto odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI) for analysis of morbidity plus mortality. The remaining outcomes were presented as relative risks (RR).

Main results

We included 72 randomised trials with 9991 patients. Most trials had low methodological quality. We did not find any significant influence of quality on our results. Compared with interferon, combination therapy had a significant beneficial effect on sustained virological response (RR 0.73, 95% CI 0.71 to 0.75) and in subgroups of naive patients (RR 0.72, 95% CI 0.68 to 0.76), relapsers (RR 0.63, 95% CI 0.54 to 0.73), and non-responders (RR 0.89, 95% CI 0.84 to 0.94) individually. Combination therapy significantly reduced morbidity plus mortality (Peto OR 0.46, 95% CI 0.22 to 0.96), but not in naive, relapsers, or non-responders individually. Combination therapy also had a significant beneficial effect on the histological response. Combination therapy significantly increased the risk of anaemia (RR 10.48, 95% CI 5.34 to 20.55), which occurred in 22% of patients on combination therapy. Combination therapy significantly increased the risk of dermatological, gastrointestinal, infectious, and miscellaneous (cough, dyspnea, fatigue) adverse events. Accordingly, combination therapy significantly increased the risk of treatment discontinuation (RR 1.19, 95% CI 1.01 to 1.39).

Authors' conclusions

Compared with interferon alone, ribavirin plus interferon is more effective in clearing hepatitis C virus and improving liver histology. This may lead to reduced morbidity and mortality. However, combination therapy significantly increased the risk of several adverse events.

behandlingen overhovedet kan genfindes ved metaanalyse af disse overordentlig inhomogene arbejder. Det kan enten skyldes, at effekten er robust og ikke dosisafhængig, eller at der er en bias pga. f.eks. manglende blinding eller uens interferonbehandling i sammenlignede grupper. Det kan være vigtigt at få afklaret for at tage stilling til, om det er muligt at anvende mindre doser af begge midler.

Under alle omstændigheder er det værd at huske, at effek-

ten af behandlingen på viræmien er et proxyeffekt mål. Det er mere væsentligt at få afklaret, om behandlingen fører til en bedre overlevelse for patienten. Derfor er analysen af overlevelses- og sygelighedsdata særlig interessant. Den lavere leverrelaterede morbiditet og totale mortalitet blandt patienter i kombinationsbehandling er uventet i betragtning af den korte opfølgningstid. En betydelig del af den totale mortalitet synes dog heller ikke at have relation til infektionen, og der

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

var få dødsfald. Effekten af behandlingen på disse mål er derfor endnu mere usikker. For at vurdere, om der er en konsistent effekt, er det nødvendigt med længere tids opfølgning og korrekt blinding.

Konklusion

Det er betryggende, at den foreliggende metaanalyse af alle tilgængelige studier til og med maj 2004 er i overensstemmelse med det gældende behandlingsprincip ved kronisk hepatitis C, hvor interferon altid kombineres med ribavirin. De analyserede arbejder er dog på flere måder meget inhomogene, og det slår igennem på analysens anvendelighed. Derudover anvendes PEG-interferon kun i et fåtal af de analyserede arbejder, hvorfor den aktuelle behandlingspraksis ikke belyses i *review*'et, hvilket yderligere begrænser anvendeligheden. En mulig effekt af kombinationsbehandlingen på morbiditet og mortalitet kan kun afklares ved længere tids opfølgning af patienterne, end der hidtil foreligger.

Korrespondance: Alex Lund Laursen, Infektionsmedicinsk Afdeling Q, Skejby Sygehus, DK-8200 Århus N. E-mail: ALE@sks.aaa.dk

Antaget: 15. maj 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. World Health Organisation: Hepatitis C: global prevalence. Weekly epidemiological record. Geneva: WHO, 1997;46:341-4.
2. Kim WR. The Burden of hepatitis C in the United States. Hepatology 2002;36(suppl 1):S30-S34.
3. Wantzin PS, Krogsgaard K & Dickmeiss E. Screening af danske bloddonorer for antistof rettet mod Hepatitis C virus. Ugeskr Læger 1990;152:2846-8.
4. Wiese M, Grungreiff K, Güthoff W et al. Outcome in a hepatitis C (genotype 1b) single source outbreak in Germany – a 25-year multicenter study. J Hepatol 2005;43:590-8.
5. Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R. et al. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. Gastroenterology 2003;125:80-8.
6. Seeff LB, Hollinger FB, Alter HJ et al. Long-term mortality and morbidity of transfusion-associated non-A, non-B, and type C hepatitis: a national heart, lung, and blood institute collaborative study. Hepatology 2001;33:455-63.
7. Poynard T, Bedossa P, Opolon P for The OBSVIRC, METAVIR, CLINVIR and DODVIRC groups. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. Lancet 1997;349:825-32.
8. Poynard T, Marcellin P, Lee SS et al. Randomised trial of interferon 2b plus ribavirin for 48 weeks or 24 weeks versus interferon 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. Lancet 1998;352:1426-32.
9. Hutchison JG, Gordon SC, Schiff ER et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. NEJM 1998;339:1485-92.

Kvaliteten af diagnose- og procedurekodning i Ortopædkirurgi Nordjylland

Overlæge Preben Lass, økonomi- og planlægningschef Jan Lilholt, sygeplejerske Lena Thomsen, lektor Søren Lundbye-Christensen, lægesekretær Hanne Enevoldsen & overlæge Ole H. Simonsen

Ortopædkirurgi Nordjylland, og
Aalborg Sygehus, Ortopædkirurgisk Klinik

Resume

Introduktion: På baggrund af ønsket om høj kvalitet, effektivitet og balanceret resursetildeling i sundhedsvæsenet er der et stadigt behov for optimering af registreringskvaliteten vedrørende diagnose, behandling og diagnoserelaterede grupper (DRG)-værdi.

DRG-systemet har siden midten af 1990'erne været anvendt til at belyse danske sygehuses produktivitet. Herværende arbejde er udført som en kontrolundersøgelse af registreringskvaliteten efter indførelsen af en registreringsorganisation i Nordjyllands Amt.

Materiale og metoder: I en tougersperiode blev registreringerne på alle 554 stationære og sammedagskirurgiske behandlingsforløb Ortopædkirurgi Nordjylland gennemgået kritisk og ændret i forhold til det, en ekspertgruppe ud fra en journalgennemgang fandt korrekt.

Resultater: I 37% af behandlingsforløbene fandtes registreringerne mangelfulde eller fejlagtige. I 27% var der behov for

ændring af en aktionsdiagnose, en bidiagnose eller en behandlingsregistrering. 10% fik ændret to eller tre parametre. I 11% af behandlingsforløbene blev DRG-værdien ændret. Den gennemsnitlige ændring var et tillæg på 974 kr., hvilket i alt kun udgjorde 0,4% af den samlede DRG-værdi, men der observeredes en variation på fradrag på 56.000 kr. til tillæg på 39.000 kr. pr. behandlingsforløb. Årsagerne til de største fejl blev belyst.

Konklusion: Der er lokalt behov for løbende undervisning af læger og sekretærer i korrekt diagnose- og behandlingsregistrering og for forbedring af registreringsfaciliteterne. Inden for de lægelige specialer er der behov for præciseringer for på landsplan at sikre entydig registrering.

Korrekt registrering af diagnose og behandling er afgørende bl.a. på grund af tiltagende kompleksitet i sundhedsvæsenet og øget fokus på optimering af kvalitet og resurseforbrug. Diagnose- og behandlingskoder indberettes til Landspatientregisteret (LPR) og indgår i forskning, monitorering, politiske overvejelser og strukturændringer samt i produktivitetsanalyser og økonomistyring inden for sundhedsvæsenet, sidstnævnte via diagnoserelaterede grupper (DRG)-systemet, som