

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

Taksigelse: Jeg takker de øvrige forfattere til originalartiklen i *Annals of Internal Medicine*: John P.A. Ioannidis, MD, Stephen J.W. Evans, MSc, Robert T. O'Neill, PhD, Douglas G. Altman, DSc, Kenneth Schulz, PhD og David Moher, PhD.

Fondsstøtte: Abbott Laboratories, Children's Hospital of Eastern Ontario Research Institute, Health Canada, The Lancet og Merck and Co., Inc., sponsorerede arbejds mødet. Douglas G Altman støttes af Cancer Research UK. Laurence Hirsch, MD, og Beate Stych, MD, (Merck) deltog i mødet som observatører.

This article is based on a study first reported in the *Annals of Internal Medicine* 2004;141:781-8.

**Litteratur**

1. Cuervo LG, Clarke M. Balancing benefits and harms in health care: we need to get better evidence about harms. *BMJ* 2003;327:65-6.
2. Altman DG, Schulz KF, Moher D et al for the CONSORT GROUP (Consolidated Standards of Reporting Trials). The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001;134:663-94.
3. Ioannidis JP, Lau J. Completeness of safety reporting in randomized trials: an evaluation of 7 medical areas. *JAMA* 2001;285:437-43.
4. Loke YK, Derry S. Reporting of adverse drug reactions in randomised controlled trials – a systematic survey. *BMC Clin Pharmacol* 2001;1:3.
5. Ioannidis JPA, Evans SJW, Gøtzsche PC et al for the CONSORT Group. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *Ann Intern Med* 2004;141:781-8.
6. Marshall M, Lockwood A, Bradley C et al. Unpublished rating scales: a major source of bias in randomised controlled trials of treatments for schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2000;176:249-52.
7. Common toxicity criteria, version 2. Bethesda, Md.: National Cancer Institute, 1999.
8. Gøtzsche PC. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. London: BMJ Publications, Clinical Evidence 2004;12:1702-10.
9. Chan A-W, Hróbjartsson A, Haahr MT et al. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA* 2004;291:2457-65.
10. Clarke M, Alderson P, Chalmers I. Discussion sections in reports of controlled trials published in general medical journals. *JAMA* 2002;287:2799-801.

## Beslutninger om behandlingsniveau på intensive afdelinger i Europa – Sekundærpublikation

Overlæge Hans Henrik Bülow, overlæge Anne Lippert, professor Charles Sprung, MB Simon L. Cohen, MD Peter Sjøkvist †, ph.d. Mario Baras, MD Seppo Hovilehto, MD Didier Ledoux, MD Paulo Maia, consultant Dermot Phelan, MD Wolfgang Schobersberger, ass. professor Elisabet Wennberg, MD Tom Woodcock & the ETHICUS Study Group

Amtssygehuset i Glostrup, Intensiv Afdeling, og Amtssygehuset i Herlev, Intensiv Afdeling

**Resumé**

**Introduktion:** Formålet med dette multicenterstudie var at observere, beskrive og sammenligne beslutningsprocesser, der førte til begrænsninger i eller ophør med behandling på intensivafdelinger i Europa.

**Materiale og metoder:** Alle voksne patienter indlagt på 37 intensivafdelinger i 17 europæiske lande fra den 1. januar 1999 til den 30. juni 2000 blev registreret. De patienter, der fik lagt begrænsninger i behandlingen eller døde under opholdet på en intensivafdeling, indgik i et prospektivt, observationelt studie. Patienterne blev delt i fem kategorier efter beslutning om behandlingsniveau, de 17 lande blev delt i tre europæiske regioner (nord, central og syd), og det blev også registreret, hvilken religion patienten og lægen tilhørte.

**Resultater:** Af 31.417 patienter indlagt på intensivafdelinger fik i alt 4.248 lagt begrænsning i behandlingen og/eller døde. Hos 73% var der besluttet begrænsning i eller ophør med intensiv behandling. I alt blev 1.265 danske patienter indlagt, og 320 indgik i undersøgelsen. Af disse fik 295 (92%) lagt begrænsninger i eller der blev besluttet ophør af behandlingen. Beslutninger om begrænsning i behandlingsniveau blev taget signifikant hurtigere i

den nordlige region end i den centrale og sydlige, og indlæggelsestiden var også gennemsnitlig signifikant kortere i nord. Beslutninger om begrænsninger i terapi blev foretaget på baggrund af patienternes alder, akutte og kroniske diagnoser, opholdstid på intensivafdelingen, region og den behandlende læges religion. Således tog protestantiske læger, katolske læger og læger uden religiøs tilhørsforhold hyppigere beslutning om behandlingsophør end muslimske, jødiske og græsk-ortodokse læger.

**Diskussion:** Der er store regionale forskelle i Europa på, hvor ofte og hvornår der på intensivafdelinger tages beslutninger om begrænsninger i behandlingsniveau.

Hvor ofte, der tages beslutning om ændring af behandlingsniveau på intensivafdelinger i Europa, vides ikke, men i observationsstudier fra forskellige lande er der fundet begrænsninger eller ophør af livsforlængende behandling hos 6-13% af de patienter, der indlægges på en intensivafdeling, eller hos 35-93% af de patienter, der dør på en intensivafdeling [1-11].

Formålet med dette multicenterstudie var at observere og beskrive disse beslutningsprocesser i Europa, at fastslå incidensen, at dokumentere variationer imellem lande/regioner og søge at forklare disse variationer ud fra diverse faktorer. Her beskrives dette studie og enkelte separate resultater fra de to deltagende danske afdelinger.

**Metode**

Fra den 1. januar 1999 til den 30. juni 2000 blev samtlige voksne patienter på 37 intensivafdelinger i 17 europæiske

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

Tabel 1. Antal og typer af begrænsninger. Danmark i relation til det øvrige Europa.

Region	Begrænset behandling n (%)	Ophørt behandling n (%)	Forkortet dødsproces n (%)	Mislykket kardiopulmonal resuscitatio n (%)	Hjernerød n (%)
Danmark . . . . .	103 (35)	187 (63)	5 (2)	23 (7)	2 (0,6)
Nordregion . . . . .	575 (38)	714 (48)	14 (1)	154 (10)	48 (3)
Centralregion . . . . .	412 (34)	409 (34)	79 (6)	217 (18)	92 (8)
Sydregion . . . . .	607 (40)	275 (18)	1 (0)	61 (30)	190 (12)
I alt . . . . .	1.594 (38)	1.398 (33)	94 (2)	832 (20)	330 (8)

lande registreret prospektivt og konsekutivt. Alle centre var ikke aktive i hele studieperioden. Inkluderet blev alle patienter, hos hvem en eller flere begrænsninger blev lagt i behandlingsniveauet, og patienter, som døde under indlæggelsen på intensivafdelingen. Followuptiden var til udskrivelse fra sygehuset (alternativt to måneder efter udskrivelse fra intensivafdelingen) eller til dødstidspunktet.

Patienterne blev inddelt i fem indbyrdes uafhængige *end-of-life*-kategorier: hjernerød, mislykket kardiopulmonal resuscitatio (CPR), begrænset behandlingstilbud, behandlingsophør eller forkortelse af dødsprocessen.

Patienterne kunne kun indgå i en kategori, og den mest vidtgående blev altid valgt. »Hjernerød« udelukkede f.eks. alle andre kategorier, og patienter, for hvem der var taget beslutning om »begrænset behandling« og senere »behandlingsophør«, blev kategoriseret som sidstnævnte. »Begrænset behandling« blev defineret som en beslutning om ikke at påbegynde eller ikke at øge en given livsforlængende intervention. Patienter, for hvem det var besluttet ikke at forsøge genoplivning ved eventuelt hjertestop, indgik i denne kategori. »Behandlingsophør« blev defineret som et aktivt stop af en eller flere igangværende livsforlængende behandling(er). »Forkortelse af dødsprocessen« blev defineret som en handling med det (specifikke) formål at forkorte dødsprocessen. Denne handling inkluderede således hverken begrænset behandling eller ophørt behandling, men var defineret som en bevidst overdosering med smertestillende eller anæstetiske medikamina.

Studiet var et rent observationsstudie, helt uden indflydelse på det behandlingsniveau, patienterne fik tilbudt. Samtlige patient- og lægedata blev fremsendt til en internetbaseret database i anonymiseret form og derefter databehandlet.

Samtlige centre havde opnået tilladelse fra de nationale etiske komiteer.

### Statistik

De 17 deltagende lande blev inddelt i tre regioner før den statistiske analyse. Dette skete dels for at sikre centrenes og lægernes anonymitet, men også ud fra en a priori-antagelse om, at centrene i de tre regioner ville være relativt lig hinanden, men at regionerne indbyrdes ville være forskellige. Nord omfatter Danmark, Finland, Sverige, Irland, Holland og England, central omfatter Belgien, Tyskland, Tjekkiet, Østrig og Schweiz, og syd omfatter Italien, Portugal, Spanien, Græken-

land, Tyrkiet og Israel. Mht. de statistiske værktøjer og test, der blev anvendt, henvises til originalartiklen.

### Resultater

I alt 31.417 patienter (spændvidde 111-3.118) blev indlagt på de 37 deltagende afdelinger i undersøgelsesperioden. Af de 31.417 patienter indgik 4.248 (13,5%) (heraf 320 danske) i denne undersøgelse, idet der for disse 4.248 patienter blev truffet beslutning(er) om en behandlingsbegrænsning i deres sygdomsforløb, og/eller de døde. Af **Tabel 1** fremgår det, hvilke begrænsninger, der blev foretaget i Danmark og i de tre regioner. I populationen (minus Danmark) på 3.928 valgte man begrænsninger hos 2.791 (73%), mens de resterende 27% enten blev erklæret hjernerød eller genoplivning mislykkedes. På de to danske afdelinger valgte man begrænsninger hos 295 (92%) af de 320. Denne forskel er signifikant  $p = 0,01$  ( $\chi^2$ -test).

Ud fra Tabel 1 kan det beregnes, at i resten af Europa døde der 3.764 patienter af de inkluderede 3.928 (95,9%). Det tilsvarende danske tal var 293 ud af 320 (91,5%). Denne forskel er signifikant  $p < 0,01$  ( $\chi^2$ -test). Sammenligner man den nordlige region med de to andre, ses det, at beslutninger om begrænsning af behandling blev taget signifikant hurtigere her end i central- og sydregionen: nemlig efter 1,6 dage mod hhv. 3,3 dage og 5,7 dage,  $p < 0,001$ . Ligeledes var patienternes mediane indlæggelsestid på intensivafdeling signifikant kortere i nord: 2,3 dage mod hhv. 5,0 dage og 5,9 dage i central- og sydregionen,  $p < 0,001$ .

En multivariantanalyse viste, at beslutninger om begrænsninger i terapi blev foretaget på baggrund af patienternes alder, akutte og kroniske diagnoser, opholdstid på intensivafdelingen, region og den behandlende læges religion. Beslutninger om »behandlingsophør« blev f.eks. hyppigere foretaget af protestantiske læger (44%), katolske læger (41%) og læger uden religiøst tilhørsforhold (36%) end af muslimske læger (24%), jødiske læger (16%) eller græsk-ortodokse læger (13%).

Hovedårsagerne til en beslutning om begrænsning eller ophør af behandling i Danmark var: maksimal terapi var virningsløs (51%), kronisk sygdom (24%) og neurologi (10%). Alle øvrige hovedårsager udgjorde 5% eller mindre. Som regel indgik der dog mere end en grund, når en beslutning blev truffet, bl.a. indgik patientens eller familiens ønske som et delelement i 15% af beslutningerne.

## Diskussion

Dette er det første observationsstudie, hvori man sammenligner flere europæiske landes praksis inden for intensivbehandling mht. *end-of-life*-beslutninger.

Det fremherskende etiske synspunkt er, at der ingen moralsk forskel er på at undlade at påbegynde en livsforlængende behandling og aktivt at ophøre med en sådan behandling [12, 13]. Dette synspunkt deles dog ikke af alle [2], og der er undersøgelser blandt sundhedspersonale, hvori man har vist større tilbageholdenhed med afslutning af aktiv behandling end med »blot« at undlade at påbegynde denne [14, 15].

Resultaterne af denne undersøgelse dokumenterer, at begrænsninger i behandling og aktivt ophør sker hyppigt i Europa, men frekvensen varierer betydeligt mellem regionerne. Der var signifikant flere, som blev forsøgt genoplivet i den sydlige region end i den centrale og nordlige del af Europa, og dermed var der også signifikant flere patienter i syd, hos hvem igangværende behandling ikke blev begrænset eller aktivt afsluttet.

De to danske afdelinger skiller sig ud ved at have en højere frekvens af »behandlingsophør«, hvilket kan skyldes, at de to deltagende afdelinger var universitetsafdelinger, hvor frekvensen af meget syge patienter må formodes at være højere end på centralsygehuse. De danske afdelinger adskiller sig også ved, at signifikant flere patienter overlevede, efter at der var opstillet begrænsninger i terapien. Dette er næppe et tegn på, at man tog fejl, da man satte begrænsningen, men snarere på, at man i Danmark oftere fravælger f.eks. forsøg på genoplivning efter hjertestop hos svært septiske patienter, idet det er praktisk talt umuligt at opnå et godt resultat.

Den samlede undersøgelse viser signifikante regionale forskelle på, hvor hurtigt en beslutning om begrænsninger i behandlingen tages, hvilket formentlig også er årsagen til, at patienterne fra den nordlige region har signifikant kortere indlæggelsestid end patienterne fra den centrale region og den sydlige region. Nordeuropa ligger her tilsyneladende på linje med USA, hvor beslutninger om behandlingsophør generelt tages tidligere i forløbet nu end før [1].

Begrænsning af og ophør med behandling var i undersøgelsen afhængig af følgende faktorer: patientens alder, akutte og kroniske diagnoser, antallet af indlæggelsesdage på intensivafdelingen, og hvor stor udskiftning der var i patientklientellet på afdelingen. En del af disse resultater har andre vist tidligere: Der sker oftere begrænsninger ved høj alder [5, 6, 8, 11], når patienterne er svært syge [6, 7, 11], ved langvarigt intensiv ophold [5, 8, 11] og afhængig af grundmorbus [7, 8].

De store regionale forskelle kan ligge i de forskellige religiøse forhold. Der var signifikant færre jødiske, græsk-ortodokse og islamiske læger, som valgte aktivt at ophøre med behandling. I et israelsk studie har man fundet, at jødiske læger kun anvender begrænsninger i behandlingstilbud, men aldrig vælger aktivt ophør [10], og religiøse tilhørsforhold er tidligere vist at have indflydelse på lægers holdning til aktivt be-

handlingsophør i hypotetiske situationer [14, 16, 17]. Dette er et faktum, vi må forholde os til i Danmark med den stigende procentdel af læger af anden etnisk afstamning og andet religiøst tilhørsforhold i det danske sygehusvæsen.

Det er kendt, at der er betydelige forskelle fra land til land på, hvor ofte der tages beslutninger om behandlingsniveau [14, 18, 19], og i dette studie konfirmeres de regionale forskelle. Frekvensen af patienter, der døde trods forsøg på genoplivning, svingede mellem 5% og 48%, mens frekvensen af patienter, der døde efter behandlingsophør svingede mellem 5% og 69% i de deltagende centre. At der er centre, hvor man forsøger at genoplive 48% af intensivpatienterne, tyder på overdreven fortsættelse af behandlingen, mens omvendt 69% behandlingsophør måske signalerer, at man ikke er energisk nok i sine behandlingstilbud.

Mange andre faktorer end religion kan influere på disse beslutningsprocesser. Det er vist, at selv inden for samme by kan der være forskel på de enkelte afdelingers holdninger til behandlingsniveau (personbestemt?) [6], forskellene kan også skyldes forskelligt casemiks i de enkelte centre, og endelig kan forskellene skyldes den fortløbende evolution, der sker med forskellig hastighed og i forskellig grad i de enkelte lande og centre.

Er resultaterne valide? Formentlig. Den stringente anonymisering af den enkelte læge og samling af data i regioner, så enkeltafdelinger ikke kan udpeges, gør, at besvarelsene formentlig er ærlige.

Er undersøgelsen repræsentativ for Europa? Næppe. Kun 1-4 centre i hvert land deltog, og i hvert center sad der personer med speciel interesse for det etiske aspekt.

Men undersøgelsen giver i hvert fald et nyt indblik i, hvordan, hvornår og på hvilket grundlag disse beslutninger træffes i Europa, og artiklen leder forhåbentlig til, at det etiske aspekt nu kan diskuteres på et bredere og mere validt grundlag på Europas intensivafdelinger. I originalartiklen diskuteredes det, om eutanasi anvendes på Europæiske intensivafdelinger, idet 94 patienter (2,2%) ud af totalen på 4.248 inkluderede patienter døde efter en forkortelse af dødsprocessen. Tallet bør ses i relief. Samtlige 94 forkortede dødsprocesser skete først efter, at der allerede var lagt begrænsninger i behandlingen, og der blev i næsten alle tilfælde anvendt morfin og/eller benzodiazepiner i doser, der ikke adskilte sig fra, hvad man i andre studier har anvendt ved ophør med aktiv behandling [3, 5]. Endelig viste det sig, at 79 af de 94 dødsfald skete i den centrale region i studiet. Selv om der indgik danske patienter i denne gruppe, er der ikke tale om eutanasi efter gældende dansk lov, som fastslår: »En uafvendeligt døende patient kan modtage de smertestillende, beroligende eller lignende midler, som er nødvendige for at lindre patientens tilstand, selv om dette kan medføre fremskyndelse af dødstidspunktet« [20]. Dette studie er i øvrigt et eksempel på, at it-teknologien åbner nye muligheder for multicenterstudier. Styregruppen på seks medlemmer er mødtes få gange, men den samlede for-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

fattergruppe har aldrig været samlet, al kommunikation er sket via e-mail, alle data er fremsendt via internettet til en central database, og hermed er det lykkedes med minimerede omkostninger på kort tid at samle et stort, repræsentativt materiale fra hele Europa.

Korrespondance: *Hans-Henrik Bülow*, Østervang 29, DK-4000 Roskilde.  
E-mail: hbbulow@dadlnet.dk

Antaget: 28. september 2004  
Interessekonflikter: Ingen angivet

This article is based on a study first published in the JAMA 2003;290:790-7.

## Litteratur

- Prendergast TJ, Luce JM. Increasing incidence of withholding and withdrawal of life support from the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:15-20.
- Sprung CL, Eidelman LA. Worldwide similarities and differences in the forgoing of life-sustaining treatments. *Intensive Care Med* 1996;22:1003-5.
- Wilson WC, Smedira NG, Fink C et al. Ordering and administration of sedatives and analgesics during the withholding and withdrawal of life support from critically ill patients. *JAMA* 1992;267:949-53.
- Prendergast TJ, Claessens MT, Luce JM. A national survey of end-of-life care for critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1163-7.
- Keenan SP, Busche KD, Chen LM et al. A retrospective review of a large cohort of patients undergoing the process of withholding or withdrawal of life support. *Crit Care Med* 1997;25:1324-31.
- Cook DJ, Guyatt G, Rocker G et al. Cardiopulmonary resuscitation directives on admission to intensive care unit: an international observational study. *Lancet* 2001;358:1941-5.
- Ferrand E, Robert R, Ingrand P et al. Withholding and withdrawing of life support in intensive care units in France. *Lancet* 2001;357:9-14.
- Vincent JL, Parquier JN, Preiser JP et al. Terminal events in the intensive care unit: review of 258 fatal cases in one year. *Crit Care Med* 1989;17:530-3.
- Turner JS, Michell WL, Morgan CJ et al. Limitation of life support: frequency and practice in a London and a Cape Town intensive care unit. *Intensive Care Med* 1996;22:1020-5.
- Eidelman LA, Jakobson DJ, Pizov R et al. Forgoing life-sustaining treatment in an Israeli ICU. *Intensive Care Med* 1998;24:162-6.
- Esteban A, Gordo F, Solsona JP et al. Withdrawing and withholding life support in the intensive care unit: a Spanish Prospective multi-center observational study. *Intensive Care Med* 2001;27:1744-9.
- President's Commission for the Study of Ethical problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research. Deciding to forego life-sustaining treatment: ethical, medical and legal issues in treatment decisions. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office, 1983.
- American Thoracic Society. Withholding and withdrawing life-sustaining therapy. *Am Rev Resp Dis* 1991;144:726-31.
- Vincent JL. Forgoing life support in western European intensive care units: the results of an ethical questionnaire. *Crit Care Med* 1999;27:1626-33.
- The Society of Critical Care Medicine Ethics Committee. Attitudes of critical care medicine professionals concerning forgoing life-sustaining treatments. *Crit Care Med* 1992;20:320-6.
- Van der Maas BJ, van der Wal, Haver Kate I et al. Euthanasia, physician-assisted suicide and other medical practices involving end of life in the Netherlands, 1990-1995. *N Engl J Med* 1996;335:1699-705.
- Christakis NA, Asch DA. Physician characteristics associated with decisions to withdraw life support. *Am J Pub Health* 1995;85:367-72.
- Richter J, Eisenmann M, Zgonnik. Doctors' authoritarianism in end of life treatment decisions. A comparison between Russia, Sweden and Germany. *J Med Ethics* 2001;27:186-91.
- Klessig J. The effect of values and culture on life-support decisions. *West J Med* 1992;157:316-22.
- Lov om patienters retsstilling. Lov nr. 482 af 1. juli 1998. [www.retsinfo.dk](http://www.retsinfo.dk)

## Klatskin-tumorer

1. reservelæge Claus Anders Bertelsen & overlæge Flemming Burcharth

Amtssygehuset i Herlev, Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling D

## Resumé

**Introduktion:** Klatskin-tumorer er sjældne og har dårlig prognose. I denne artikel beskrives vores erfaringer med udredning og behandling af denne tumorform.

**Materiale og metoder:** Der blev foretaget en retrospektiv gennemgang af 113 konsekutive patientforløb fra vores afdeling i perioden 1976-1998. Toogtyve af disse patienter fik foretaget resektion af tumoren, af disse blev 15 vurderet at være mikroradikalt opereret. Overlevelser og recidivfrihed er beregnet på baggrund af informationer fra journaler, dødsattester og Det Centrale Personregister. Materialet er opgjort pr. 30. september 2003.

**Resultater:** Medianoverlevelsen for de 15 radikalt opererede patienter var 35 måneder og to- og femårsoverlevelsen var hhv. 67% og 20%. En patient var stadig recidivfri efter 12 år. De øvrige 14 døde med recidiv. De syv ikke-radikalt resecerede havde en medianoverlevelse på 14 måneder og to- og femårsoverlevelse

på 14% og 0%. Hos de 15 radikalt opererede patienter var der færre komplikationer postoperativt og mindre morbiditet end hos de syv ikke-radikalt resecerede. Medianoverlevelsen for de øvrige 91 patienter, der ikke fik foretaget resektion af tumoren, var to måneder. Alle disse døde. Treogfyre patienter fik foretaget unødigt eksplorativ laparotomi i kurativt øjemed.

**Konklusion:** Vores resultater svarer til resultaterne i lignende studier. Udredningen skal forbedres ved brug af magnetisk resonans-skanning og laparoskopisk og endoskopisk ultralydskanning, så man begrænser antallet af patienter, der får foretaget en unødigt laparotomi. Prognosen skal forbedres gennem mere aggressiv kirurgi af resecerbare tumorer og nye metoder for strålebehandling og kemoterapi.

Kolangiokarcinomer lokaliseret til bifurkaturen af ductus hepaticus og den øverste del af ductus hepaticus communis benævnes ofte Klatskin-tumorer efter *Gerald Klatskin*, der i 1965 beskrev 13 tilfælde, der var fundet ved sektion [1]. *Klatskin* beskrev disse tumorer som sjældent forekommende, men hyppigst hos midaldrende, små med langsom tumor-