

9. Jensen P, Groenvold M, Klee MC et al. Early-stage cervical carcinoma, radical hysterectomy, and sexual function. *Cancer* 2004;100:97-106.
10. Bjørner JB. Dansk manual til SF-36. Et spørgeskema til helbredsstatus. København: Lægemedelindustriforeningen, 1997:1-137.
11. Antonowsky A. Helbredets mysterium. København: Hans Retizels Forlag, 2000:9-219.
12. Kjølner M, Rasmussen NK, eds. Sundhed og sygelighed i Danmark 2000 og udviklingen siden 1987. København: Statens Institut for Folkesundhed, 2002.
13. Due P, Holstein BE. »Sense of coherence«, socialgruppe og helbred i en dansk befolkningsundersøgelse. *Ugeskr Læger* 1998;160:7424-9.
14. Langius A, Björvell H. Den salutogena modellen och användning av KASAM-formuläret i omvårdnadsforskning – en metodredovisning. *Vård i Norden* 1996;16:28-32.
15. Otto L. Rask eller lykkelig. Sundhed som diskurs i det 20. Århundrede. København: Komiteen for Sundhedsoplysning, 1998: 1-156.
16. Henderson V. The nature of nursing – overvejelser efter 25 år. København: Munksgaard, 2000:24-47.

## Forbedret rapportering af skadevirkninger i randomiserede forsøg: udvidelse af CONSORT-vejledningen – Sekundærpublikation

Overlæge Peter C. Gøtzsche for CONSORT-gruppen

### Resumé

Der er omfattende evidens for, at rapporteringen af resultater af randomiserede forsøg er af dårlig kvalitet. For at rette op på dette henviser mange medicinske tidsskrifter til CONSORT-vejledningen (Consolidated Standards of Reporting Trials), som består af en checkliste med 22 punkter og et flowdiagram. Det er også vel-dokumenteret, at der er et påtrængende behov for at forbedre rapporteringen af skadevirkninger i randomiserede forsøg. Medlemmer af CONSORT-gruppen, inklusive tidsskriftsredaktører og forskere, mødtes i Canada i maj 2003 for at diskutere dette problem. Resultatet blev, at checklisten for CONSORT blev udvidet med ti anbefalinger om skadevirkninger med forklaringer og eksempler for at belyse specielle aspekter af god rapportering. Vi håber, at denne udvidelse af CONSORT-vejledningen kan hjælpe forfattere til at forbedre kvaliteten af rapportering af data om skadevirkninger fra randomiserede forsøg, så læserne bedre kan vurdere og fortolke sådanne data. Tidsskrifter kan også støtte formålet ved at henviser forfattere til det udvidede dokument i deres manuskriptvejledninger ([www.consort-statement.org](http://www.consort-statement.org)).

*Reporting harms may cause more trouble and discredit than the fame and glory associated with successful reporting of benefits* [1].

CONSORT-vejledningens formål er at standardisere og forbedre artikler om randomiserede forsøg. Den består af en checkliste og et flowdiagram [2], publiceret første gang i 1996. Medlemmer af CONSORT-gruppen, inklusive tidsskriftsredaktører og forskere, mødtes i Canada i maj 2003 for at diskutere den mangelfulde rapportering af skadevirkninger [3, 4]. Herefter blev checklisten udvidet med ti anbefalinger om skadevirkninger med forklaringer og eksempler [5].

Terminologien er ofte vildledende. I forsøgsregistret i

Cochrane-biblioteket (nr. 3, 2003) gav søgetermen *efficacy* 55.374 referencer, *safety* 23.415, og *harm* OR *harms* kun 337, af hvilke mange var irrelevante artikler f.eks. om selvpåførte skadevirkninger. *Safety* er en beroligende term, som tilslører det faktum, at lægemidler og andre interventioner kan forårsage reelle – og potentielt alvorlige – skadevirkninger. Vi opfordrer derfor forfattere til at tale om *harms* i stedet for *safety*.

Nedenfor gives et resume af vore anbefalinger, som er publiceret andetsteds [5] og på vor hjemmeside ([www.consort-statement.org](http://www.consort-statement.org)). Vi opfordrer interesserede til at indsende forslag til forbedringer til hjemmesiden, og vi håber, at tidsskrifter, der henviser til CONSORT, vil støtte vort forsøg på at forbedre rapporteringen af skadevirkninger, f.eks. ved at citere anbefalingerne i manuskriptvejledningerne.

### Titel og abstrakt

Hvis man i forsøget indsamlede data om skadelige og gavnlige virkninger, bør dette fremgå af titlen eller resumeet. Hvis der ikke var nogen vigtige skadevirkninger, bør dette noteres.

### Baggrund

Hvis man i forsøget undersøger både skadelige og gavnlige virkninger, bør dette fremgå, og balancen mellem dem overvejes.

### Effektmål

De undersøgte skadevirkninger, kliniske såvel som laboratoriemæssige, skal anføres med definitioner og graduering for hver af dem og en beskrivelse af, om data omfatter alle skadevirkninger eller et udvalg (i givet fald hvordan, hvorfor og hvem, der foretog udvælgelsen). Forfatterne bør gøre rede for, om måleinstrumenterne var standardiserede og validerede [6, 7] med referencer, og nye definitioner bør være eksplicite og anvise, hvordan den foreslåede skala er udviklet og valideret.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

Forfatterne bør gøre rede for, hvordan data blev indsamlet, inkl. måletidspunkter for monitorering og stopperegler for skadevirkninger, hvis det er relevant, samt hvordan man afgjorde, om skadevirkningerne var relateret til behandlingen. Når patienter stopper behandlingen før planlagt tid, bør det fremgå, hvem (patienter og/eller læger) der besluttede, hvad årsagen til ophøret var (f.eks. toksicitet, manglende effekt, andre årsager eller kombinationer af årsager) og hvordan (blindet eller ej).

Forsøg med nonsteroidale, antiinflammatoriske stoffer (NSAIDs) viser, hvor vigtige metoderne kan være. Der blev rapporteret om over ti gange så mange mavesår i forsøg, hvor selektive NSAIDs med færre gastrointestinale skadevirkninger blev sammenlignet med gamle NSAIDs, end i forsøg, hvor gamle NSAIDs blev sammenlignet med placebo [8]. I de nyere forsøg blev patienterne udsat for regelmæssig endoskopi, og definitionen af mavesår savnede ofte klinisk relevans.

### Statistiske metoder

Når skadevirkninger er vigtige effektmål, bør forfatterne beskrive planer for præsentation og formelle, statistiske analyser og tolkninger (inkl. kategorisering, håndtering af gentagne be- givenheder, kontinuerte data og tidsaspektet) og gøre rede for, hvilke analyser der er præspecificerede, og hvilke der er post hoc-specificerede.

Når forskere kombinerer data for forskellige skadevirkninger, bør de angive, hvilke kombinationer de benytter, citere relevante referencer og gøre klart rede for, om de besluttede sig for samlingen (eller splittelsen) post hoc eller a priori.

For kontinuerte variabler, f.eks. mange laboratorieundersøgelser, kan gennemsnit og standardafvigelser eller medianer og interpercentile spændvidder give et samlet billede, men man kan overse ekstreme værdier, der svarer til alvorlig toksicitet.

### Resultater

For hver behandlingsgruppe beskrives de frafald, der skyldes skadevirkninger, og erfaringen med behandlingen. Dødsfald anføres altid for hver behandlingsgruppe, uanset om død var et effektmål eller ej, og hvad man anser for at være årsagssammenhængen.

Nævneren for analyser af skadevirkninger skal opgives, især fordi terminologien er forvirrende, f.eks. *intention-to-treat*-, *modified intention-to-treat*- og *on-treatment*-analyser. *Intention-to-treat* må foretrækkes, idet den overholder randomiseringen.

Den absolutte risiko pr. behandlingsgruppe for hver type, grad og alvorlighed af skadevirkninger anføres, og resultat- afsnittet bør svare til, hvad der loves i metodeafsnittet [9]. Fra- vigelse fra denne symmetri bør forklares. Hvis der ikke var nogen skadevirkninger af en given type og alvorlighedsgrad, bør dette nævnes.

- 1) Brug af generiske eller vage vendinger, f.eks. »stoffet tåltes generelt godt« eller »sammenligningsstoffet tåltes ret dårligt«.
- 2) Manglende angivelse af data for hver behandlingsarm.
- 3) Angivelse af det totale antal skadevirkninger for hver arm, uden separate data for hver type af skadevirkning.
- 4) Angivelse af antal af en bestemt type skadevirkning uden angivelse af sværhedsgrad eller risiko.
- 5) Angivelse kun af de skadevirkninger, som er observeret med en vis hyppighed, f.eks. hos over 3% eller 10% af deltagerne.
- 6) Angivelse kun af de skadevirkninger, hvis hyppighed overskrider en vis p-værdi, f.eks.  $p < 0,05$ , ved sammenligning af behandlingsgrupperne.
- 7) Angivelse af gennemsnit eller medianer for kontinuerte variabler uden information om ekstreme værdier.
- 8) Manglende hensyn til tidsfaktoren, når tiden er en vigtig prædikator for den pågældende skadevirkning.
- 9) Manglende skelnen mellem patienter med en og patienter med flere skadevirkninger.
- 10) Angivelser om statistisk signifikans uden tal for hyppighederne.
- 11) Manglende data om skadevirkninger for alle randomiserede patienter.

Figur 1. Hyppige eksempler på dårlig rapportering af skadevirkninger.

Eventuelle subgruppeanalyser og eksploratoriske analyser beskrives, og forfatterne bør angive hvordan, hvorfor og hvornår de planlagde subgruppeanalyserne (a priori eller post hoc).

I **Figur 1** vises almindelige eksempler på dårlig rapporteringspraksis, som bør undgås.

### Diskussion

Der bør gives en afbalanceret diskussion af gavnlige og skadelige virkninger med henvisning til forsøgets begrænsninger, generaliserbarhed og andre kilder til information. Almindelige begrænsninger er kort eksponering, især ved kroniske sygdomme, og at forsøgsdeltagerne ofte er raske, bortset fra den sygdom, man er interesseret i, hvilket ikke afspejler den måde, de fleste behandlinger bruges på.

Overfortolkning af fundene må undgås, og forfatterne bør systematisk integrere anden viden om skadevirkninger, når det er muligt, f.eks. data fra spontan rapportering, databaser, case-kontrol-forsøg og kasuistikker [10]. Hvis der ikke findes en systematisk oversigt, bør dette nævnes, så der kan rettes op på denne mangel i fremtiden.

### Længden af manuskriptet

Hvis en rapport om skadevirkninger publiceres separat i et andet manuskript, fortabes muligheden for at vurdere balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger. Forfattere bør rapportere begge virkninger i samme manuskript og overveje at publicere yderligere data på tidsskriftets hjemmeside. Diskussionen er det dårligst strukturerede afsnit i artikler og kan forkortes for at få plads til passende rapportering af skadevirkninger.

Korrespondance: Peter Gøtzsche, Det Nordiske Cochrane Center, afsnit 7112, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø.  
E-mail: pcg@cochrane.dk

Antaget: 22. november 2004  
Interessekonflikter: Ingen angivet

## 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