

minutter for patienter med VF. Tidligere undersøgelser fra USA har vist lovende resultater ved anvendelse af AED-enheder, bl.a. i et kasino [2] og i Chicagos lufthavne [3]. Senest er der i en stor undersøgelse fundet øget overlevelse ved hjer-testop som følge af decentral AED-opsætning og træning af lægfolk i at benytte dem [1].

AED-enheder har vist sig at være meget sikre at anvende for selv udrænede lægfolk, bl.a. ved verbal instruktion fra enheden. En undersøgelse har vist, at børn på sjette klassetrin var i stand til at udføre behandlingen hurtigt og korrekt.

Internationalt er der udkommet retningslinjer for anvendelse af AED-enheder [4]. I disse anbefales det, at AED-enheder placeres på steder, hvor der skønmæssigt indtræder hjer-testop mindst en gang hvert femte år, og som samtidig er uden for etableret ambulancetjeneste med ankomst inden for fem minutter.

I Danmark er der ikke officielle retningslinjer eller rekommandationer vedrørende offentlig opstilling og anvendelse af AED-enheder. Sundhedsstyrelsen har den opfattelse, at anvendelse af AED-enheder ikke er en lægefaglig handling [5]. Dette åbner muligheden for øget opsætning og udbredelse af AED-enheder, som kan anvendes af lægfolk. Det samfundsmæssige økonomiske perspektiv er i denne forbindelse ikke nærmere undersøgt, og der er endvidere rejst spørgsmål af etisk karakter. Eksempelvis nævner *Pehrson & Haarbo* muligheden for, at man påfører personer og faggrupper i samfundet en behandlerrolle af en hyperakut tilstand med meget høj

mortalitet, hvilket nogle formentlig vil opleve som en psykisk belastning [5].

Offentlig opsætning og anvendelse af AED-enheder er et led i genoplivningskæden, hvor der kan sættes ind med dokumenteret effekt [1]. Fortsat opmærksomhed på forbedring af alle elementer i genoplivningskæden (erkendelse og alarmering, basal genoplivning, tidlig defibrillering og sikker transport til rette sted) er essentiel i bestræbelsen på fortsat at bedre prognosen for hjer-testop uden for hospital. Der pågår for tiden projekter med placering af AED-enheder uden for hospital bl.a. ved metroen i København, hvor der nu er opsat mindst en AED-enhed på hver station.

Korrespondance: *Morten Bundgaard-Nielsen*, Anæstesiologisk Afdeling, H:S Hvidovre Hospital, DK-2650 Hvidovre. E-mail: m.bundgaard@dadlnet.dk

Antaget: 24. januar 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. The public access defibrillation trial investigators. Public-access defibrillation and survival after out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2004;351:637-46.
2. Valenzuela TD, Roe DJ, Nichol G et al. Outcomes of rapid defibrillation by security officers after cardiac arrest in casinos. *N Engl J Med* 2000;343:1206-9.
3. Caffrey SL, Willoughby PJ, Pepe PE et al. Public use of automated external defibrillators. *N Engl J Med* 2002;347:1242-7.
4. Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. An International Consensus on Science. *Resuscitation* 2000;46:73-91.
5. Pehrson S, Haarbo J. Hjer-testop uden for hospital: mekanismer og behandling med automatisk ekstern defibrillering. *Ugeskr Læger* 2003;165:1009-12.

Forudsigelse af individuelle levetider ved hjælp af statistiske modeller

Professor Robin Henderson & professor Niels Keiding

Lancaster University, Mathematics and Statistics, Storbritannien, og Københavns Universitet, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Biostatistisk Afdeling

Klinikere får mange henvendelser fra patienter og pårørende, som beder om forudsigelse af individuelle levetider efter diagnose af en mulig terminal lidelse. *Christakis & Lamont* [1] og *Glare et al* [2] undersøgte nøjagtigheden af klinisk forudsigelse af overlevelse og fandt dårlig overensstemmelse med faktisk overlevelse. I en kommentar til [1] hævdede kirurgen *Parkes* (som har arbejdet med disse ting i over 30 år) [3], at brugen af omhyggeligt udviklede statistiske indices ville kunne forbedre denne situation betragteligt.

Hovedtesen i dette bidrag er en understregning af, at i alle realistiske situationer, som vi kan forestille os, vil den iboende statistiske variation i levetiderne være så stor, at forudsigelser baseret på statistiske modeller og indices har meget begrænset nytte for den enkelte patient. Den ovenfor citerede usikkerhed i klinisk forudsigelse af overlevelse [1, 2] er ikke meget værre, end hvad man ville få ved brug selv af den teoretisk bedst mulige forudsigelse baseret på statistiske modeller, i det mindste for de overlevelsesmønstre, som vi har erfaring med.

Selv om dette kan være en trøst for en kliniker, som står over for urealistiske krav om præcision fra bekymrede patienter og pårørende, er der adskillige sammenhænge hvori denne iboende variabilitet kan have konsekvenser, som kræver nærmere overvejelse. Blandt disse er, hvordan man kan formulere forebyggelseskampagner i folkesundheden (hvor interventionen nødvendigvis må være individuel), hvorledes

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 1. Cox proportional hazards-analyse af overlevelse efter lungekræft.

	Koefficient	Spredning	p
Alder	0,010	0,008	0,022
Mand	-0,685	0,180	0,000
Aktivitet (0-4)	0,346	0,082	0,000
Anoreksi	0,314	0,145	0,031
Hæshed	0,680	0,210	0,001
Metastaser	0,417	0,220	0,059

man kan håndtere meget specifikke krav om begrænset restlevetid for terminalt syge patienter i hospice-programmer eller ved ansøgning om plejeorlov for pårørende samt i erstatningssituationer, hvor en faktisk realiseret restlevetid efter en suboptimal behandling skal sammenlignes med en individuel forudsigelse under optimal behandling [4].

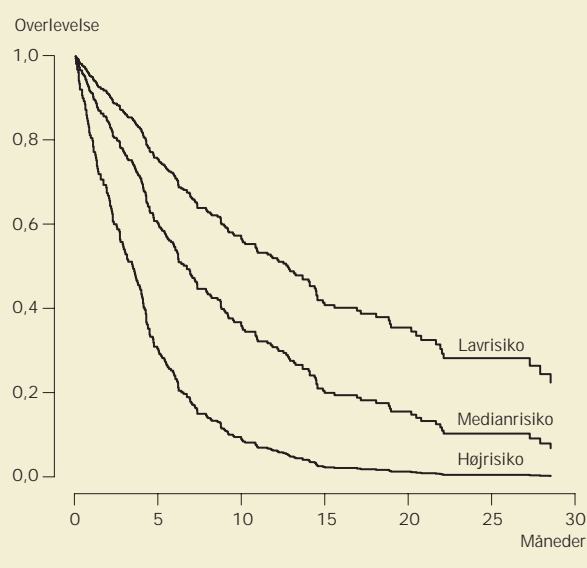
Illustrative data

Til illustration vil vi benytte data fra en undersøgelse om nøjagtighed af restlevetidsforudsigelse for patienter diagnosticeret med ikkesmåcellet lungecancer [5] diskuteret af *Henderson et al* [6]. Vi koncentrerer os her om de 272 patienter, for hvilke fuldstændige oplysninger fandtes om følgende risikofaktorer: alder, køn, aktivitetsscore, anoreksi, hæshed og metastaser. Omkring 17% af patienterne var stadig i live ved followup og leverede derfor censurerede overlevelsestider, resten døde alle inden for 30 måneder efter diagnosen. Ved bedømmelsen af forudsigelsesnøjagtigheden for patienter med censurerede levetider imputerede vi de censurerede levetider ved til censureringsstidspunktet at addere den mediane restlevetid for den pågældende patient som estimeret ud fra den statistiske model. I **Tabel 1** ses en oversigt over effekterne af risikofaktorerne under en sædvanlig Cox proportional hazards-model. På basis af disse resultater kan man konstruere et prognostisk indeks (PI), som i et enkelt tal samler den kombinerede effekt af en patients risikofaktorer og ofte bruges til at beskrive individets risiko. For en 70-årig mandlig patient med aktivitetsscore 3, anoreksi, hæshed, men ingen metastaser, vil koefficienterne i Tabel 1 give det prognostiske indeks:

$$PI = 0,010 \times 70 - 0,685 \times 1 + 0,346 \times 3 + 0,314 \times 1 + 0,680 \times 1 + 0,417 \times 0 = 2,047.$$

For at lette fortolkningen kan man fratække den mediane PI og derefter tage eksponentialfunktionen af PI, hvilket giver den relative risiko for hver patient sammenlignet med en »typisk« patient. For lungekræftpatienterne er det mediane prognostiske indeks 1,117, og den relative risiko for patienten ovenfor er 2,53. I alt fem patienter (alle med aktivitetsscore 3 eller 4) havde relative risici i området 4-8 og resten havde værdier mellem 0,3 og 4.

Ved også at inddrage Cox-modellens estimerede underliggende intensitet kan der frembringes en overlevelseskurve for



Figur 1. Lungekræftpatienter. Overlevelseskurver for lav (10%)-, median- og høj (90%)-risikopatienter som bestemt ud fra det prognostiske indeks.

hver patient (**Figur 1**). Den statistiske signifikans af risikofaktorerne, den betydelige variation af den relative risiko og den klare forskel mellem kurverne i Figur 1 viser tilsammen, at man med den statistiske model bliver i stand til at skelne mellem patienterne med hensyn til deres overlevelses *sandsynlighed*. I de følgende afsnit undersøges det, om dette også gælder for forudsigelse af individuelle restlevetider.

Point predictions

En *point prediction* (på dansk måske punktforudsigelse) er et enkelt tal, som angiver forudsigelsen af overlevelsestiden. Efter udeladelse af tilfælde, som ikke kunne klassificeres på grund af censureret faktisk overlevelse, faldt 49% af klinikernes forudsigelser for lungekræftpatienterne i *Parkes'* [3] definition af *serious error*, hvilket vil sige, at forudsigelsen enten er mindre end halvdelen af overlevelsestiden eller mere end dobbelt så lang som overlevelsestiden.

På baggrund af denne lidt opmuntrende effektivitet af klinikernes evne til at forudsige levetid analyserede vi disse data i det håb, at vi kunne finde en statistisk model, som kunne levere objektive forudsigelser baseret på individuelle risikofaktorer, idet vi begyndte med den sædvanlige Cox proportional hazards-model, som vi kort beskrev ovenfor. Selv om de pågældende risikofaktorer var stærkt statistisk signifikante, var individuelle forudsigelser fra denne model også ringe: 52% var i *Parkes'* *serious error*-kategori.

Vi så på en række parametriske og semiparametriske alternativer til Cox proportional hazards-modellen (Cox-, Weibull- og lognormal-underliggende intensitet, med og uden *frailty*). Hvad angår forudsigelse, inkluderer den bedste model, vi kunne finde, klinikerens forudsigelse som yderligere risikofaktor og udnytter således subjektiv information i den

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

kliniske forudsigelse af overlevelse. Vi udelader detaljerne, men vil dog nævne, at 47% af forudsigelserne stadig var i *serious error*-kategorien.

Med *Parkes'* definition af *serious error* godkender man generelt mange forudsagte værdier ved sammenligning med faktisk overlevelse. Selv med den var omkring halvdelen af de statistiske forudsigelser forkerte, og de statistiske forudsigelser var ikke klart bedre end de kliniske. Denne situation er typisk. I analyser af en række andre data (ikke rapporteret her) var fejlraterne for statistiske prædiktioner også typisk 50-60%. At det går så dårligt, bør ikke overraske: hvis vi for argumentets skyld antager, at den statistiske model er fuldstændig korrekt, således at der ikke indgår nogen estimationsusikkerhed i billedet, kan man vise matematisk, at den forventede bedste *serious error*-rate sædvanligvis vil være omkring 50% for de overlevelseskurver, man sædvanligvis ser i virkeligheden [6].

Prædiktionsintervaller

På basis af overlevelseskurverne kan man direkte udlede prædiktionsintervaller, som for hver patient specificerer et område, inden for hvilket den faktiske overlevelsestid vil befinde sig med en specificeret sandsynlighed på tilsvarende måde som et konfidensinterval. Sådanne intervalestimater kvantificerer usikkerheden i forudsigelserne, men vores erfaring er, at intervallerne som regel er for store til at være til særlig praktisk nytte. I **Tabel 2** vises 95%- og 80%-prædiktionsintervaller for patienter med overlevelseskurver svarende til dem i Figur 1. Der er betragtelig usikkerhed i forudsigelsen selv for patienten med meget høj risiko og dårlig prognose.

Rate-ratioer

Vores argument er, at statistiske indices giver dårlig mulighed for at skelne på individniveau. Endnu en måde at illustrere dette på er at betragte to patienter, en med lav risiko og en med høj risiko og antage, at deres dødsrater adskiller sig med en proportionalitetsfaktor $\theta > 1$. Man kan så vise, at sandsynligheden for, at højrisikopatienten vil leve længere end lavrisikopatienten, er $1/(1 + \theta)$, eller ækvivalent rate-ratioen θ er lig odds for, at højrisikopatienten dør før lavrisikopatienten. I **Tabel 3** vises karakteristiske værdier af rate-ratioen og den tilsvarende sandsynlighed for, at lavrisikopatienten lever længere end højrisikopatienten. For at sætte disse værdier i perspektiv for patienterne i Figur 1 ses i **Tabel 4** relativ risiko for de tre patientgrupper.

Rate-ratioen for en patient med meget høj risiko sammenlignet med en patient med meget lav risiko er $\theta = 2,35/0,56 = 4,2$. Selv for dette ganske ekstreme eksempel har lavrisikopatienten en langtfra uvæsentlig sandsynlighed på 19% for at leve kortere end højrisikopatienten.

Diskussion

Hverken klinikere eller statistikere kunne levere pålidelige forudsigelser af overlevelsestid for cancerpatienterne. Selv om

Tabel 2. Prædiktionsintervaller for lungekræftpatienter.

Patientkategori	95% interval	80% interval
Lavrisiko	fra 15 dage til over 29 mdr.	fra 65 dage til over 29 mdr.
Medianrisiko	fra 7 dage til over 29 mdr.	fra 34 dage til 22 mdr.
Højrisiko	fra 3 dage til 15 mdr.	fra 14 dage til 9 mdr.

Tabel 3. Sandsynlighed for at en lavrisikopatient dør før en højrisikopatient som funktion af rate-ratio θ .

θ	Sandsynlighed, %
1	50
1,5	40
2	33
3	25
4	20

Tabel 4. Relativ risiko for patientgrupperne i Figur 1.

Patient	Lav-PI	Mellem-PI	Høj-PI
Relativ risiko	0,56	1,00	2,35

PI = prognostisk indeks.

vi kun har brugt et enkelt eksempel til illustration, er det vores opfattelse, at dårlig forudsigelsesnøjagtighed ligger i sagens natur for realistiske overlevelsesmønstre. Kliniske forudsigelser vil ganske vist oftest være klart statistisk korrelerede med faktisk overlevelse [2], og statistiske modeller kan vise stærkt statistisk signifikante effekter af baggrundsvariable, men hverken korrelation eller signifikans garanterer i sig selv præcise forudsigelser.

Billedet skifter, når man betragter populationskarakteristika. Her kan en omhyggeligt konstrueret statistisk model være værdifuld til at forudsige overlevelsessandsynligheder med såvel som til at estimere effekterne af behandling eller demografiske karakteristika med. I **Tabel 5** forsøges givet en oversigt over en række anvendelser af forudsigelser af levetider fra individets og befolkningens synspunkt. Prognostiske indices eller såkaldte palliative scorer kan være nyttige til at

Tabel 5. Forudsigelse af levetider fra individets og befolkningens synspunkt.

	Individ	Befolkning
Livsforsikring	–	✓
Sundhedsøkonomi	–	✓
Hospice, plejeorlov	Visitation	Kapacitet
Folkesundhedsforebyggelse	Intervention	Effekt
Individuel forebyggelse	✓	–
Klinisk: behandling	Patient	Læge
Klinisk: rådgivning	✓	–
Erstatningssager	✓	–

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

placere patienter i risikogrupper, og fra visse synspunkter, måske forsikringsmæssige, er alt, hvad der er nødvendigt at kende, den andel af hver gruppe, som på hvert givet tidspunkt vil overleve. En forskel mellem grupper på f.eks. 10% pr. år i overlevelsessandsynlighed kan i sådanne tilfælde være overordentlig vigtig. Men for den individuelle patient er vores synspunkt, at en sådan forskel mellem grupper er lille i forhold til variabiliteten i levetid selv mellem patienter med ens karakteristika.

Hvilket svar skal klinikerer nu give på den kritisk syge patients ønske om information? Som fremhævet mere generelt af *Hollnagel* [7] er det vigtigt at informere patienter om individuel usikkerhed, mens man samtidig meddeler populationsbaseret viden og erfaring. For levetider betyder det, at man må opgive at anvende et enkelt tal til at karakterisere en sandsynlighedsfordeling, om det så er en punktforudsigelse, et prognostisk indeks, en relativ risiko eller en sandsynlighed for at overleve et givent stykke tid. Prædiktionsintervaller, som vist i Tabel 2, er som regel for brede til at være nyttige til at forudsige overlevelsestider med. En anden mulighed er at give tre tidsintervaller med samme sandsynlighed og parafrasere *Hollnagels* teknik til at kommunikere information i et klart og relevant sprog. For medianrisikopatienten i Tabel 2 ville det være:

»Hvis man følger en gruppe på 90 patienter som dig, viser forskningen, at 30 vil dø inden fire måneder, 30 vil dø mellem

fire måneder og 11 måneder fra nu, og 30 vil dø efter mere end 11 måneder. Jeg ved ikke hvilken gruppe, du tilhører«.

At kommunikere sådan information effektivt ville måske være det bedste kompromis mellem at skaffe patienten præcis information og undgå det ubegrundede indtryk af præcision, som ofte vil ligge i forudsigelser i et enkelt tal.

Korrespondance: *Niels Keiding*, Biostatistisk Afdeling, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet, Blegdamsvej 3, DK-2200 København N. E-mail: N.Keiding@biostat.ku.dk

Antaget: 30. september 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelse: Vi takker *Margaret Jones* for adgang til lungekræftdata.

Litteratur

1. Christakis NA, Lamont EB. Extent and determinants of error in doctors' prognoses in terminally ill patients: prospective cohort study. *BMJ* 2000;320:469-73.
2. Glare P, Virik K, Jones M et al. A systematic review of physicians' survival predictions in terminally ill cancer patients. *BMJ* 2003;327:196-8.
3. Parkes CM. Prognoses should be based on proved indices not intuition. *BMJ* 2000;320:473.
4. Von Eyben B. Erstatning for »loss of chance«? I: Blomberg RG, Espersson C, Hellbacher U et al, eds. Patient- og läkemedelsforsäkringarna vid ett vägsäl - Vänbok till Carl E. Sturkel. Stockholm, 1999:79-102.
5. Muers MF, Shevlin P, Brown J. Prognosis in lung cancer: physicians' opinions compared with outcome and a predictive model. *Thorax* 1996;51:894-902.
6. Henderson R, Jones M, Stare J. Accuracy of point predictions in survival analysis. *Stat Med* 2001;20:3083-96.
7. Hollnagel H. Explaining risk factors to patients during a general practice consultation: conveying group-based epidemiological knowledge to individual patients. *Scand J Prim Health Care* 1999;17:3-5.

Forebyggelse på danske sygehuse

Overlæge Henri Goldstein & overlæge Hanne Tønnesen

Roskilde Amts Sygehus, Køge, Afdelingen for Forebyggelse, og H:S Bispebjerg Hospital, Klinisk Enhed for Sygdomsforebyggelse

Forebyggelse har igennem årtier været en vigtig del af skole-sundhedstjenesten og den alment praktiserendes læges arbejde. Dette har været en bevidst strategi. Sygehusloven [1] blev i 1995 ændret, så de offentlige sygehuse også deltager i det sundhedsfremmende og forebyggende arbejde. Dermed blev sygehuse forpligtet til at varetage mere inden for denne sundhedsfaglige funktion. Som et eksempel kan nævnes forebyggende foranstaltninger på alle operationsgange for at undgå sårinfektioner, isolation af særlig smitsomme patienter og undervisning af patienter før udskrivelsen fra såvel medicinske som kirurgiske afdelinger for at forebygge genind-

læggelse. Forebyggelse er også inkluderet i den nye lov om patienters retsstilling [2].

I 1989 udsendte regeringen det første forebyggelsesprogram [3], og siden har Sundhedsministeriet med en række andre ministerier i 1999 [4] og i 2002 [5] udsendt programmer for folkesundheden. Hovedtemaet i disse programmer har været forebyggelse i almindelighed og livsstilssygdomme i særdeleshed. En række af disse sygdomme har medført øget morbiditet og mortalitet, hvorfor sygehuse har fået en placering i den patientrelaterede forebyggelse.

Definition af klinisk forebyggelse

På samfundsniveau skelnes der ofte mellem sygdomsforebyggelse og sundhedsfremme som værende helt adskilte greber. Desuden skelnes der mellem primær, sekundær og tertiær forebyggelse. På sygehuset giver denne skelnen ikke klinisk mening. Det er derimod relevant at definere klinisk