



"Laparoskopiska operationer kräver mer kostsam grundläggande operationsutrustning och tar längre tid att utföra än öppen kirurgi."

HÄLSOEKONOMISK UTVÄRDERING AV COLOR II-STUDIEN:

LAPAROSKOPI SIGNIFIKANT DYRARE ÄN ÖPPEN OPERATION

Laparoskopisk kirurgi är mer kostsam än öppen kirurgi vid ändtarmscancer vid 28 dagar såväl som tre år efter operationen – detta ur hälso- och sjukvårdens perspektiv. För att utvärdera samhällets kostnader är det viktigt att sjukskrivningskostnaden utreds i ett större material för att upptäcka reella skillnader mellan teknikerna och inkludera alla kostnader där skillnader mellan grupperna kan förväntas. Det skriver hälsoekonomen **Jacob Gehrman** i en sammanfattning av en hälsoekonomisk utvärdering av COLOR II-studien.

Hälsoekonomisk utvärdering är ett av verktygen för att bistå beslutsfattare att fatta kloka och rationella beslut angående vilka nya behandlingar som skall införlivas i den kliniska vardagen. En hälsoekonomisk analys syftar till att sammanväga den extra kostnaden av en ny behandling med den extra nyttan den kan ge patienterna. Detta för att försäkra att våra gemensamma resurser inte används suboptimalt.

Den randomiserade internationella kliniska prövningen COLOR II (COlorectal cancer Laparoscopic or Open Resection)¹ har visat att laparoskopi (så kallad titthålsoperation) vid ändtarmscancer har korttids fördelar och är säker i jämförelse med traditionell öppen operation. Resultaten upp till 28 dagar efter ändtarmscanceroperationen visade till exempel på mindre blödning och kortare vårdtid. Studien var designad att visa "non-inferiority" och det primära utfallsmåttet för studien, lokalt canceråterfall, föll inom marginalen för "non-inferiority" – således var laparoskopi likvärdig öppen operation. Inte heller överlevnaden efter tre år skilde sig signifikant åt mellan teknikerna. I år publicerades korttidsresultaten från två randomiserade studier, ACOSOG Z6051² samt ALaCaRT³. Dessa lyckades inte etablera "non-inferiority" i utfallen för patologi och adekvat

resektion av tumören. Studierna skiljer sig dock från COLOR II i fråga om valet av primärt utfallsmått, de utvärderar endast kort sikt och patientantalet är mindre.

KOSTSAMMARE OPERATIONSUTRUSTNING

Laparoskopiska operationer kräver mer kostsam grundläggande operationsutrustning och tar längre tid att utföra än öppen kirurgi. Ett antal studier har dock visat att den initialt mer kostsamma laparoskopiska tekniken kan spara in pengarna då operationstekniken ger upphov till mindre trauma hos patienten och därmed snabbare återhämtning i form av kortare vårdtid och mindre omfattande sjukskrivning.

Flertalet studier har undersökt kostnadsskillnader mellan öppen och laparoskopisk kirurgi vid ändtarmscancer, de har dock haft korta tidsperspektiv och inte inkluderat för samhället relevanta kostnader (exempelvis sjukskrivning) vilket har gjort att de är svårbedömda från samhällets perspektiv. Målet med denna studie var att utvärdera kostnaderna från både samhällets och hälso- och sjukvårdens sida. Vidare utvärderades kostnaderna vid 28 dagar respektive 3 år efter indexoperationen. Hypotesen var att laparoskopi initialt skulle vara mer kostsam men att skillnaden mellan teknikerna sedan skulle vara helt borta efter tre år.

	Laparoskopi (n=699)	Open surgery (n=345)
Kön, antal (%)		
Man	448/699 (64)	211/345 (61)
Kvinna	251/699 (36)	134/345 (39)
Ålder, genomsnitt (standardavvikelse), år	66.8 (10.5)	65.8 (10.9)
American Society of Anesthesiologists classification, antal. (%)		
I	156/678 (23)	65/338 (19)
II	386/678 (57)	211/338 (62)
III	131/678 (19)	61/338 (18)
IV	5/678 (<1)	1/338 (<1)
Saknar uppgift	21/699 (3)	7/345 (2)
Body-mass index, genomsnitt (standardavvikelse), kg/m ²	26.1 (4.5)	26.5 (4.7)
Tumörens placering (avstånd från analöppningen), antal (%)		
Övre rektum (10-15 cm)	223/699 (32%)	116/345 (34)
Mellan (5-10 cm)	273/699 (39%)	136/345 (39)
Lägre rektum (<5 cm)	203/699 (29%)	93/345 (27)
Grad av tumörutbredning antal. (%)		
I	201/667 (30)	96/329 (29)
II	209/667 (31)	107/329 (33)
III	257/667 (38)	126/329 (38)
Missing data	32/699 (5)	16/345 (5)

Tabell 1. Kliniska och patologiska karakteristika.

30 SJUKHUS I ÅTTA LÄNDER

Den kliniska studien COLOR II genomfördes på 30 sjukhus i 8 länder mellan åren 2004 och 2010. Patienterna lotades mellan teknikerna och 699 patienter hamnade i den laparoskopiska gruppen och 345 patienter i den öppna gruppen. Studien stratifierades för sjukhus, tumörens placering och preoperativ strålning. Ingen statistiskt säkerställd skillnad observerades för kön, ålder, komorbiditet, BMI, tumörens placering eller cancerstadium (tabell 1).

Resursförbrukningen i den hälsoekonomiska studien samlades in på patientnivå genom "clinical record forms" ett vardera före, under och efter operationen (med händelser upp till 28 dagar efter operationen). Sedan följdes patienterna upp med avseende på canceråterfall, komplikationer, reoperationer och överlevnad med ett CRF per år upp till och med fem år efter indexoperationen.

Hälsoekonomiska utvärderingar såsom kostnadseffektanalys visar kostnaden för ytterligare en enhet effekt (såsom kostnad per vunnet levnadsår, kostnad per undviken komplikation) eller kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY). I COLOR II fann man ingen statistiskt säkerställd skillnad mellan teknikerna rörande överlevnad eller hälsorelaterad livskvalitet och därför var kostnadsanalys snarare än kostnadseffektanalys den lämpliga analysformen. Metoden innebär att man jämför kostnaderna för två alternativ när effekterna dem emellan är likvärdiga.

"I denna hälsoekonomiska utvärdering var öppen operation signifikant billigare än laparoskopisk operation för samhället 28 dagar efter indexoperation, men skillnaden var inte längre statistiskt säkerställd vid 3 år."

KLINISK RESURSFÖRBRUKNING

Resursförbrukning som inte samlades in i COLOR II men behövdes för studien (den grundläggande laparoskopiska utrustningen, kirurgiska instrument, anestesitid och tid på uppvakningsavdelning) estimerades genom att använda andra källor.

Den grundläggande laparoskopiutrustningen samt kirurgiska instrument som användes vid operationen av ändtarmscancer fastställdes av erfarna kolorektalkirurger. Anestisetiden och tid på uppvakningsavdelningen samlades in för COLOR II-patienter som opererades på Sahlgrenska Universitetssjukhuset (105 patienter). Förhållandet mellan operationstiden (från att snitt läggs tills såret är igensytt)

och anestestiden estimerades och applicerades sedan på samtliga patienter i COLOR II. Den genomsnittliga tiden på uppvakningsavdelning räknades ut, en per teknik och extrapolerades sedan till alla patienter.

Sjukskrivning samlades in för svenska COLOR II-patienter (251 personer) och det genomsnittliga antalet sjukskrivna dagar per teknik räknades ut. Sedan extrapolerades dessa två värden till patientnivå för den internationella kohorten i COLOR II.

ENHETSKOSTNADER FRÅN SVENSKA KÄLLOR

Priser som upphandlats av Västra Götalandsregionens användes för den grundläggande laparoskopitrustningen samt de kirurgiska instrumenten. Kostnaden per minut för operationstid, anestestid och tid på uppvakningsavdelning hämtades från en tidigare hälsoekonomisk studie av koloncancer (COLOR II:s föregångare COLOR⁴). Enhetskostnader för stomiartiklar togs från apotekens utpris (AUP). Typ av reoperation i COLOR II matchades med samma typ av reoperation i SKL:s databas för kostnad per patient (KPP) och sedan räknades en genomsnittlig kostnad av dessa fram och användes som enhetskostnad i studien. Fördelen med detta var att kostnaden för dessa dyra och sällsynta händelser baserades på ett mycket större urval och reducerade där med variabiliteten. Kostnaden per sjukskriven dag räknades fram genom att använda den genomsnittliga månadslönen i Sverige (plus arbetsgivaravgift och tjänstepensionskostna-

der) dividerat med antalet arbetsdagar under samma år.

Alla enhetskostnader som var äldre än 2013 års priser inflationsjusterades med hjälp av konsumentprisindex från Statistiska centralbyrån.

HÖGRE KOSTNAD FÖR LAPAROSKOPI

I den hälsoekonomiska studien inkluderades 699 patienter i den laparoskopiska gruppen och 345 patienter i den öppna. Kliniska karakteristika skiljer sig inte signifikant åt vid studiens start (tabell 1). Den genomsnittliga kostnaden per resursförbrukning finns i tabell 2.

Från samhällets sida är skillnaden i genomsnittlig kostnad per patient och grupp efter 28 dagar i likhet med motsvarande siffra för hälso- och sjukvården vid samma tidpunkt (12 063 kr, 95 % konfidensintervall: 3 469 till 20 657). Skillnaden är inte längre statistiskt signifikant vid tre år efter primäroperationen (4 453 kr, 95 % konfidensintervall: -37 776 till 46 682). Alla resultat från samhällets sida finns i tabell 3.

Den genomsnittliga kostnaden per patient för hälso- och sjukvården fram till och med 28 dagar efter operationen är signifikant högre för den laparoskopiska gruppen (105 694 kr) än för den öppna (93 253 kr), och ger en skillnad på 12 440 kr (95 % konfidensintervall: 3 469 till 20 657). Efter tre år har skillnaden ökat till 25 107 kr (95 % konfidensintervall: 9 948 till 40 267). Resultat för hälso- och sjukvårdsperspektivet återfinns i tabell 2.

	Genomsnittlig kostnad laparoskopi	Genomsnittlig kostnad öppen	Skillnad (laparoskopi-öppen)
Laparoskopisk utrustning	1828	0	1828
Kirurgiska instrument	12793	5716	7078
Knivtid	17429	14078	3351
Anestestid	10067	8423	1644
Tid på uppvakningsavdelning	6994	7431	-437
Vårdtid			
28 dagar	39923	41889	-1966
3 år	44268	46359	-2091
Förbrukning av stomimaterial			
Ileostomi 28 dagar	805	828	-23
Ileostomi 3 år	6970	6128	842
Kolostomi 28 dagar	1131	953	178
Kolostomi 3 år	42463	32819	9644
Reoperation			
28 dagar	15615	14327	1289
3 år	38442	34674	3768
Sjukskrivning			
28 dagar	12296	12673	-377
3 år	148474	169129	-20655

Tabell 2. Genomsnittlig kostnad per operationsteknik och patient för varje resursförbrukning.

	Laparoskopi	Öppen	Skillnad i genomsnittlig kostnad (laparoskopiöppen)	95% konfidensintervall		P-värde*
Genomsnittlig kostnad 28 dagar	117 990	105 926	12 063	3 469	20 657	0,006
Genomsnittlig kostnad 3 år	328 818	324 365	4 453	-37 776	46 682	0,836
Genomsnittlig kostnad 28 dagar (exkl. stomikostnader)	116 053	104 145	11 909	3 341	20 477	0,007
Genomsnittlig kostnad 3 år (exkl. stomikostnader)	279 385	285 419	-6 034	-47 300	35 232	0,774

Tabell 3. Kostnader för samhället.

“För att utvärdera samhällets kostnader är det viktigt att sjukskrivningskostnaden utreds i ett större material för att upptäcka reella skillnader mellan teknikerna och inkludera alla kostnader där skillnader mellan grupperna kan förväntas.”

I känslighetsanalyser påverkas resultatet inom 28 dagar från båda perspektiv mest om vårdtiden ändrades med 30 %. Motsvarande resultat vid 3 år influeras av en ändring om 30 % i sjukskrivning. Incidensen av kolostomier (när innehållet i tjocktarmen leds upp till en påse på magen) och sjukskrivning hade en betydande inverkan på resultatet i studien.

Vid en noggrannare analys av de svenska patienterna visade det sig att patienter i den öppna gruppen var äldre och därför var färre patienter kandidater för sjukskrivning än i den laparoskopiska gruppen. Dessutom dog sjukskrivna patienter i den laparoskopiska gruppen tidigare.

Vad gäller kolostomier så var fler patienter i den laparoskopiska gruppen opererade med abdominoperineal resektion vid indexoperationen och dessutom hade denna subgrupp längre överlevnad (ej signifikant) än motsvarande i den öppna gruppen vilket gjorde att kolostomierna kostade betydligt mer i den laparoskopiska gruppen.

På grund av skillnaderna i sjukskrivning och kolostomier, som antagligen berodde på att informationen samlades in för subgrupper i COLOR II, påverkades resultatet mycket på grund av slumpen. Vi valde således att göra analyser där först den ena, sedan den andra, samt båda variabler utelämnades. På kort sikt gör detta ingen större skillnad då både kolostomier och sjukskrivning kostar förhållandevis lite per dag och därför ackumuleras under tid. Vid tre år var den genomsnittliga kostnaden per patient och teknik för hälso- och sjukvården när stomikostnaden utelämnades 14 621kr

(95 % konfidensintervall: 1 761 till 27 480). Motsvarande resultat från samhällets sida visade en skillnad om -6 034kr (95 % konfidensintervall: -47 300 till 35 232). Resultatet från hälso- och sjukvårdens sida är även per definition utan sjukskrivning och speglar därför även resultatet utan både sjukskrivning och stomikostnader.

TIDIGARE STUDIER DRAR OLIKA SLUTSATSER

I denna hälsoekonomiska utvärdering var öppen operation signifikant billigare än laparoskopisk operation för samhället 28 dagar efter indexoperation, men skillnaden var inte längre statistiskt säkerställd vid 3 år. Laparoskopi var signifikant dyrare för hälso- och sjukvården såväl 28 dagar som 3 år efter indexoperation.

Det finns en del tidigare hälsoekonomiska studier inom området laparoskopi och öppen kirurgi vid ändtarmscancer men de drar olika slutsatser. I en engelsk studie av Franks och kollegor⁵ där man rapporterade kostnader från indexoperationen och tre månader framåt fann man inga statistiskt säkerställda skillnader mellan grupperna. Dock gjordes studien på en subgrupp av CLASICC-studien och såväl patientantalet som tidsperspektivet skiljer sig åt mot COLOR II-studien. I en studie från Sydkorea fann Son och kollegor⁶ en statistiskt säkerställd kostnadsskillnad mellan operationsteknikerna. Dock använde författarna mediankostnaden och den kan man inte använda för att räkna ut den totala kostnaden, det kräver den genomsnittliga kostnaden, och det gör den svårjämförbar med denna studie. Även tidsperspektivet, tre månader, samt att de undersökte kostnader enbart från hälso- och sjukvårdens perspektiv skiljer sig från denna utvärdering.

Känslighetsanalyser visade att resursförbrukningen av kolostomi och sjukskrivning hade betydande påverkan på resultatet vid 3 år. Uppgifter om sjukskrivning samlades in för den svenska kohorten (n=251) och med tanke på detta ökade risken för slumpvariationer. Detta är ett känt fenomen när kostsam resursförbrukning inte varierar på grund av en skillnad mellan de studerade interventionerna utan av slumpen. Sjukskrivning missgynnade i detta fall öppen kirurgi, medan den högre incidensen av kolostomier missgynnade den laparoskopiska.

Sjukskrivning har studerats i ett par studier tidigare. I tidigare nämnda Franks och kollegors studie var den genomsnittliga kostnaden för sjukskrivning efter ändtarmscanceroperationen större i den laparoskopiska än i den öpp-

na gruppen, dock var den inte statistiskt säkerställd. I en annan engelsk studie (King et al⁷) där man studerade standardiserade vårdförlopp (ERAS[®]) efter operationen var kostnaden för sjukskrivning mindre i den laparoskopiska gruppen, men inte heller denna kostnad var statistiskt säkerställd. I en registerstudie från USA (Crawshaw et al⁹) rapporterade författarna en skillnad i genomsnittlig sjukskrivning mellan öppen och laparoskopisk operation för tarmcancer till 2,75 dagar till laparoskopins fördel.

Rutinen för vård efter operationen skulle enligt COLOR II-studiens protokoll följa lokala konventioner utan att göra skillnad mellan grupperna, studien omfattade inte standardiserat vårdförlopp. Vårdtiden var lång med en skillnad på en dag (median) till fördel för laparoskopin. Känslighetsanalyserna visade att en potential för kostnadsbesparingar för laparoskopin skulle vara att minska vårdtiden ytterligare.

Styrkorna med denna studie är att resursförbrukning för många kliniska variabler inhämtades i den stora randomiserade kliniska studien COLOR II samt att den hälsoekonomiska studien designades före studiens start. Således ingick de flesta resurskrävande variablerna i den kliniska studiens CRF. Begränsningar med studien är att den hälsoekonomiska studien var ett sekundärt mål och styrkeberäkningen gjordes med den kliniska studien i åtanke samt att en del resursanvändning samlades in för subgrupper.

Sammanfattningsvis visade denna studie att ur hälso- och sjukvårdens perspektiv var laparoskopisk kirurgi mer kostsam än öppen kirurgi vid ändtarmscancer vid 28 dagar såväl som 3 år efter operationen. För att utvärdera samhällets kostnader är det viktigt att sjukskrivningskostnaden utreds i ett större material för att upptäcka reella skillnader mellan teknikerna och inkludera alla kostnader där skillnader mellan grupperna kan förväntas.



REFERENSER

1. Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA, Cuesta MA, van der Pas MH, de Lange-de Klerk ES, Lacy AM, Bemelman WA, Andersson J, Angenete E, Rosenberg J, Fuerst A, Haglind E, Group CIS. A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer. *The New England journal of medicine* 2015;372(14): 1324-1332.
2. Fleshman J, Branda M, Sargent DJ, Boller AM, George V, Abbas M, Peters WR, Jr., Maun D, Chang G, Herline A, Fichera A, Mutch M, Wexner S, Whiteford M, Marks J, Birnbaum E, Margolin D, Larson D, Marcello P, Posner M, Read T, Monson J, Wren SM, Pisters PW, Nelson H. Effect of Laparoscopic-Assisted Resection vs Open Resection of Stage II or III Rectal Cancer on Pathologic Outcomes: The ACOSOG Z6051 Randomized Clinical Trial. *Jama* 2015;314(13): 1346-1355.
3. Stevenson AR, Solomon MJ, Lumley JW, Hewett P, Clouston AD, Gebiski VJ, Davies L, Wilson K, Hague W, Simes J, Investigators AL. Effect of Laparoscopic-Assisted Resection vs Open Resection on Pathological Outcomes in Rectal Cancer: The ALaCaRT Randomized Clinical Trial. *Jama* 2015;314(13): 1356-1363.
4. Janson M, Bjorholt I, Carlsson P, Haglind E, Henriksson M, Lindholm E, Anderberg B. Randomized clinical trial of the costs of open and laparoscopic surgery for colonic cancer. *The British journal of surgery* 2004;91(4): 409-417.
5. Franks PJ, Bosanquet N, Thorpe H, Brown JM, Copeland J, Smith AM, Quirke P, Guillou PJ. Short-term costs of conventional vs laparoscopic assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial). *British journal of cancer* 2006;95(1): 6-12.
6. Son HJ, Lee HY, Park JW, Choi HS, Jeong SY, Oh JH. Cost-comparison of laparoscopic and open surgery for mid or low rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy: data from a randomized controlled trial. *World journal of surgery* 2013;37(1): 214-219.
7. King PM, Blazeby JM, Ewings P, Franks PJ, Longman RJ, Kendrick AH, Kipling RM, Kennedy RH. Randomized clinical trial comparing laparoscopic and open surgery for colorectal cancer within an enhanced recovery programme. *British Journal of Surgery* 2006;93(3): 300-308.
8. Nygren J, Thacker J, Carli F, Fearon KC, Norderval S, Lobo DN, Ljungqvist O, Soop M, Ramirez J, Enhanced Recovery After Surgery Society fPC, European Society for Clinical N, Metabolism, International Association for Surgical M, Nutrition. Guidelines for perioperative care in elective rectal/pelvic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS((R))) Society recommendations. *World journal of surgery* 2013;37(2): 285-305.
9. Crawshaw BP, Chien HL, Augestad KM, Delaney CP. Effect of laparoscopic surgery on health care utilization and costs in patients who undergo colectomy. *JAMA surgery* 2015;150(5): 410-415.

JACOB GEHRMAN, HÄLSOEKONOM OCH DOKTORAND,
SCANDINAVIAN SURGICAL OUTCOMES
RESEARCH GROUPSSORG,
JACOB.GEHRMAN@GU.SE

