

9. APPENDIX

	Page
A1: Estimation of costs	133
A2: Building the decision analysis	139
A3: Check out form for physicians	143
A4: Inclusion form	144
A5: Informed consent form	145
A6: Forms for the procedure	146
A7: The physicians' registration form	148
A8: Discomfort form for patients	152
Papers	153

Appendix A1: Estimation of costs

Consumer price index in Norway

Consumer price index:

2007: 118,06 NOK

2004: 113,3 NOK

Interbank rate from euro to NOK

01.01.2004: 8.39760

31.12.2007: 7.9625

Equipment costs (2007 value)

Biopsy: 138 NOK

Brushing: 103 NOK

TBNA: 711 NOK

Aspiration (washing): 20 NOK

Salaries

Table 1: Salaries

	Salary/hour (NOK 2007)	Salary/hour (euro 2004)
<i>Pulmonary department</i>		
Senior physician	586	67
Junior physician	471	54
Nurse	269	31
Assistant	234	27
Secretary	227	26
<i>Pathological department</i>		
Senior physician	605	69
Pathology technician	269	31
Secretary	230	26

Costs of sampling techniques

Pulmonary department

To estimate the time consumption in the bronchoscopy lab and in the pathological department, 24 bronchoscopies were registered in the bronchoscopy lab. Selected samples were registered in the pathological lab. The median values for the time consumption were included in the analyses (Table 2).

The time consumption was controlled in 500 bronchoscopies with biopsy from 02.05.05 to 17.08.07. Linear multivariate regression calculated the additional time for brushing to 3.8 min (SE:1.293), TBNA: 10.9 min (SE:1.232), and washing: 1.2 min (SE:1.204) when biopsy was performed. A separate analysis for biopsy in cases without TBNA and brushing (log transformed multivariate analysis), calculated the

additional time for biopsy to 8.5 min (95% CI: 6.0-11.2 min). The procedure time for bronchoscopy in 222 cases with visible lesions was 25.42 min.

Pathological department

The time consumption in the pathological department was based on 25 registrations from the pathologist, 11 registrations from the cyto-pathology lab and expert opinion. The expert opinion estimated the time consumption for the pathology technicians.

Table 2: Costs of sampling techniques

	Average time consumption (minutes)	Average number of employees	Average wages/hour (euro 2004 value)	Cost (euro 2004 value)
Biopsy				
Equipment cost				16
Senior physician	5	1	67	6
Junior physician	5	0.9	54	4
Nurses	5	2.1	31	5
Pathologist	7	1	69	8
Pathology technician	10	1	31	5
Secretary	5	1	26	2
Sum biopsy				46
Brushing				
Equipment cost				12
Senior physician	3	1	67	3
Junior physician	3	0.9	54	2
Nurses	3	2.1	31	3
Pathologist	3	1	69	3
Pathology technician	32	1	31	16
Secretary	5	1	26	2
Sum brushing				43
EBNA				
Equipment cost				82
Senior physician	16	1	67	18
Junior physician	16	0.9	54	13
Nurses	16	2.1	31	17
Pathologist	6	1	69	7
Pathology technician	40	1	31	20
Secretary	5	1	26	2
Sum EBNA				159
Washing				
Equipment cost				3
Senior physician	1	1	67	1
Junior physician	1	0,9	54	1
Nurses	1	2,1	31	1
Pathologist	3	1	69	3
Pathology technician	13	1	31	7
Secretary	5	1	26	2
Sum washing				18
EBNA= Endobronchial needle aspiration. The time consumption in the bronchoscopy lab was based on 24 registries. The time consumption in the pathology department was based on 25 registries for histopathology and based on expert opinion for cytopathology.				

Cost of bronchoscopy

Table 3: Time consumption (minutes) and equipment costs for bronchoscopy

	Preparation for bronchoscopy	Procedure time	Post bronchoscopy work	Sum (minutes)	Wages (euro 2004)	Costs (euro 2004)
Senior physician	28.7	27.4	18.1	74.2	67	83
Junior physician	15.5	24.1	7.1	46.7	54	42
Nurses	61.1	57.0	35.5	153.6	31	79
Assistant	10.0		7.5	17.5	27	8
Secretary			5.0	5	26	2
Bronchoscope						23
Washing machine						11
Other costs						2
Sum						249
The time registered in each group was adjusted according to the number of workers present in an average bronchoscopy. EBNA: Endobronchial needle aspiration.						

Day-ward costs

Average refund for diagnosis related group (DRG) for one day in day care was 421 euro (2004 value).

The costs presented in Paper 2 and Paper 3

All costs presented in Paper 2 were recalculated to euro 2004 value. The costs in Paper 3 were recalculated from NOK 2007 value to euro 2007 value by the interbank rate for 31.12.2007 (7.9625). The time consumption for the pathology technician was reduced by expert opinion in Paper 2, not in Paper 3.

Table 4. Costs presented in Paper 2 and Paper 3

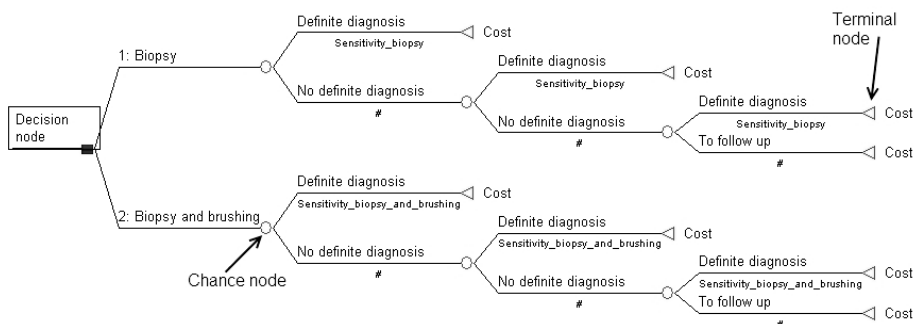
	Paper 2 (euro 2004)	Paper 3 (euro 2007)
Biopsy	46	50
Brushing	43	62
TBNA/EBNA	159	195
Washing	18	49
Bronchoscopy	249	
Delay for a missed diagnosis	2354	
Willingness to pay for an additional positive sample		2800

Appendix A2 Building the decision analysis

A2.2 The cost-minimisation analysis

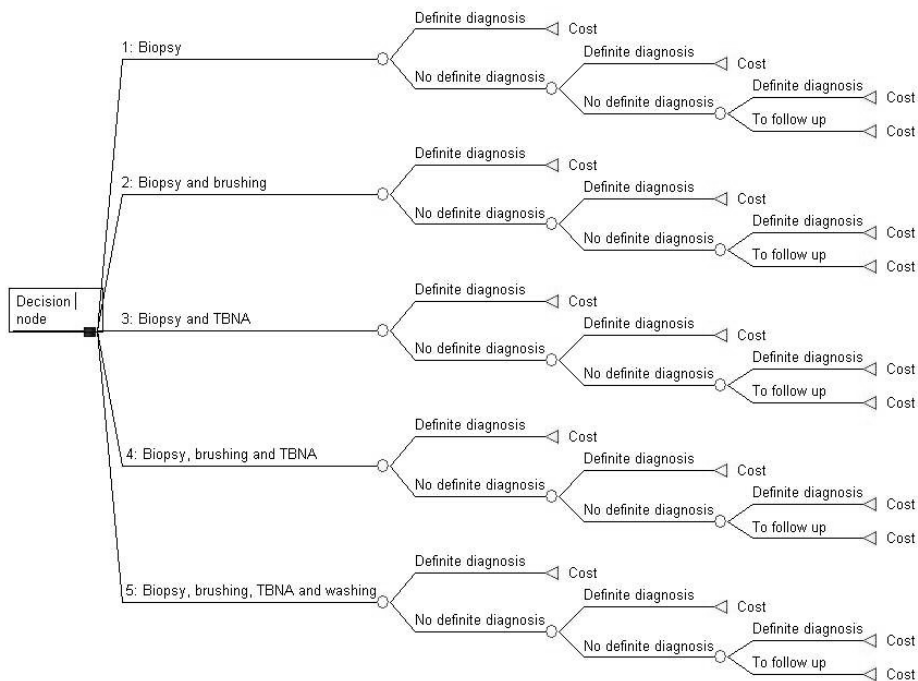
The decision node contained all possible strategies. A probability node defined a probability for different outcomes. The terminal node defined the final costs in the cost minimisation analysis.

Figure 1: Biopsy vs. biopsy and brushing



In Figure 1, the diagnostic yield of biopsy or biopsy and brushing defined the probability to reach the terminal node. A high diagnostic yield will give a high probability to reach the terminal node and thus low cost. The costs of five days in day ward and the cost of an additional bronchoscopy with the actual sampling technique was added between two chance nodes. The least costly strategy was preferred. All strategies in Paper 2 are displayed in Figure 2.

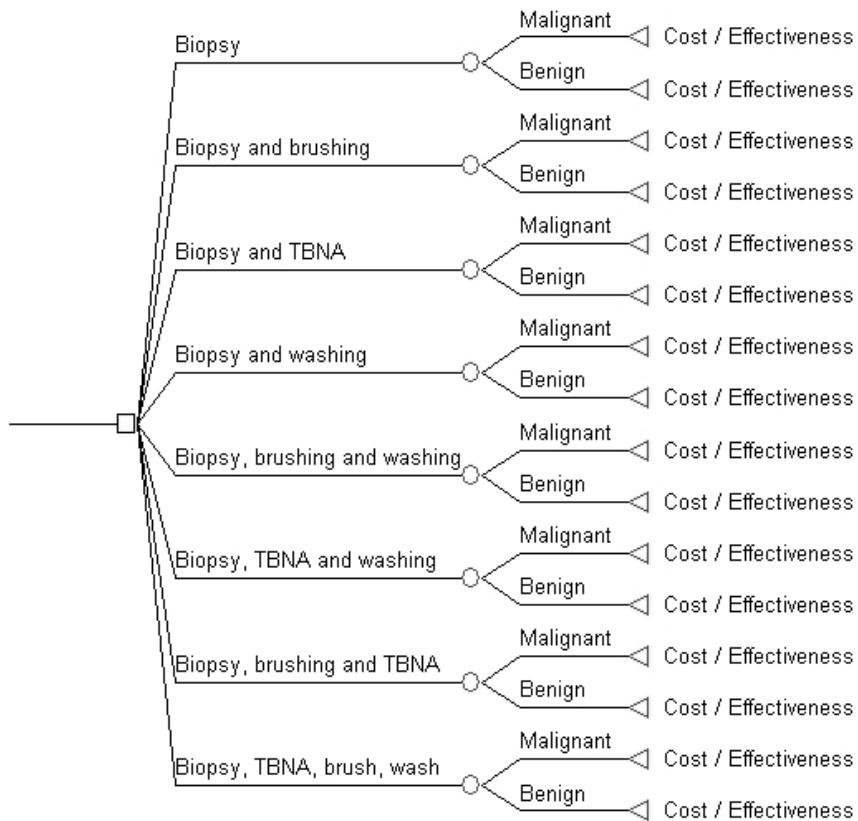
Figure 2: Decision analysis in Paper 2



A2.3 The cost effectiveness analysis

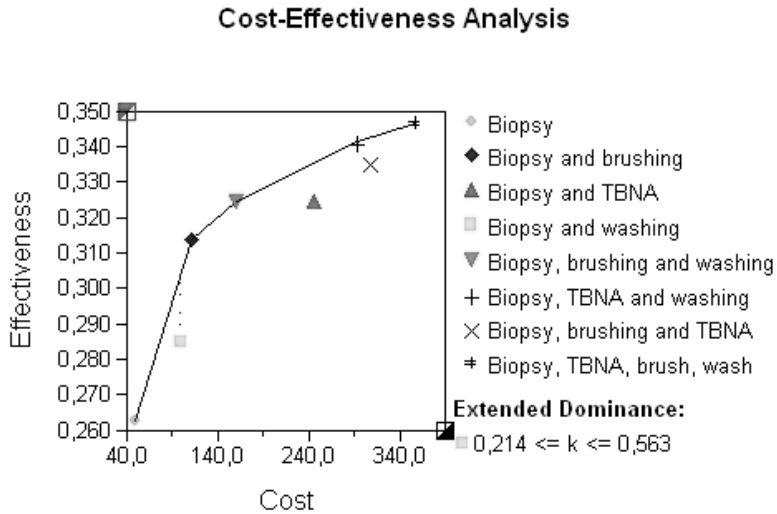
The cost-effectiveness analysis in Paper 3 contained a decision node, chance nodes and terminal nodes. The terminal nodes contained the cost of the actual strategy and the effectiveness. The effectiveness was defined as the average diagnostic yield in benign and malignant disease for the actual strategy. The chance node defined the probability for benign disease. The willingness to pay for one additional positive sample was defined as the cost of an additional bronchoscopy and five days in day ward.

Figure 3: The cost effectiveness analysis



The cost-effectiveness graph displays the average diagnostic yield in benign and malignant disease and the cost for each strategy.

Figure 4: The cost-effectiveness graph



The increase in cost was compared to the increase in effectiveness. The strategy was cost-effective when the incremental cost-effectiveness ratio (ICER: incremental cost / incremental effectiveness) was below the willingness to pay.

Figure 5: Cost-effectiveness analysis

	Cost for the combination (euro)	Detection rate for cancer (n = 128)	p ^a	Final diagnosis obtained for benign disease (n = 50)	ICER ^b (euro)
Biopsy	49.5	36.7%		0%	
Biopsy and brushing	111.7	43.8%	0.004	0%	1211
Biopsy, brushing and washing	160.8	45.3%	0.500	0%	4761
Biopsy, brushing, TBNA ^c and washing	356.2	48.4%	0.125	0%	8262

^a McNemars test compares the detection rate to the result in the line above.

^b ICER: incremental cost-effectiveness ratio: the increase in cost divided on the average diagnostic yield for benign and malignant disease.

^c TBNA: transbronchial needle aspiration.

Only the addition of brushing has an ICER below the willingness to pay of 2800 euro.

Appendix A3: Check out form for physicians

- **HELSE BERGEN**
Haukeland University Hospital

Utsjekk endobronkial ultralyd for periferes lesjoner:

Dato: _____ Navn: _____

Oppgave	Beskrivelse	Utført. Sett kryss.
Oppstart	Montere ultralydproben med markør pekende rett opp. Skru på ultralyd apparatet.	
Skifte mellom vanlig bilde og ultralyd.	Velg US på tastaturet, trykk på PiP får å få frem bronkoskopi bildet samtidig, trykk på FREEZE for å få ultralyd bilde ut av låst modus. Skift tilbake til vanlig modus ved å velge EVIS	
Avstandsmåling	Frys bildet. Trykk på dist-meas. Velg en av de to mulige startknappene for avstandsmåling, disse ligger ved siden av hjulet og er enten et kryss eller et kors. Flytt markør til start punkt, trykk på rundt merke med strek over for å markere start og slutt punkt.	
Bruk av guide sheath.	Ultralydproben føres inn i hylsen. I riktig område fjernes ultralydproben og man kan bruke, biopsi, børste eller finnål for prøvetagning.	
Bruk av curette.	Ultralydproben tas ut av hylsen og curreten kan brukes for å føre hylsen inn i ny posisjon. Deretter bruker man ultralydproben for å se om man har fått en bedre posisjon.	

Utsjekk er utført av: _____

Appendix A4: Inclusion form



Diagnostisk utbytte av endobronkial ultralyd ved utredning av mistenkt malign sykdom i lungene der forandringene ikke er synlig bronkoskopisk.

Pasient utvalg:

Inklusjonskriterier: Alle pasienter som skal til utredning av mistenkt malign sykdom i lungene (røntgenologisk) der man antar at forandringen ikke er synlig bronkoskopisk, kan inkluderes.

Eksklusjonskriterier: Påvist endobronkial synlig tumor. Pasienter som ikke kan undersøkes med bronkoskopi.

Kommentar:

Pasienter som tidligere er inkludert i studien skal ikke inkluderes på nytt ved ny bronkoskopi.

Ut fra CT thorax gjøres det en vurdering om man antar at forandringen er synlig bronkoskopisk. Det er ikke problem å inkludere dersom man er i tvil, pasienten registreres da med synlig forandring og ekskluderes senere.

Gjennomføring:

- 1: CT thorax må være tatt før bronkoskopi.
- 2: Informer pasienten om studien. Pasienten og informerende lege skriver under på samtykkeerklæringen.
- 3: Ved bestilling av bronkoskopi oppgis det at pasienten er med i "EBUS studiet"
- 4: Samtykkeerklæringen sendes med bestillingsark for bronkoskopi eller sendes med pasienten til bronkoskopi.

Vennlig hilsen
Jon Hardie
Overlege
Prosjektansvarlig
Bergen

Kjetil Roth
Lege
Daglig prosjektansvarlig
Bergen

Appendix A5: Informed consent form



Prospektiv studie av endobronkial ultralyd ved perifere lungefortetninger:

Plass for
navnelapp

Pasient nummer: _____

FORESPØRSEL OM Å DELTA I FORSKNINGSPROSJEKT:

Lungeavdelingen ved Haukeland universitets sykehus har kjøpt inn ultralydutstyr som kan brukes til å prøve å nå frem til fortetninger i lungene som ikke kan ses ved vanlig bronkoskopi. De fleste pasientene merker ikke noe ekstra av at det brukes ultralyd, undersøkelsen kan ta noe lenger tid, men vi håper på at den kan gi større mulighet for å få treff på første forsøk.

For å finne mer ut av nytteverdien av dette utstyret er det satt i gang et studie. Deltagerne i studien blir tilfeldig fordelt i 2 grupper. I den ene gruppen vil det bli brukt ultralyd, i den andre gruppen vil prøvene bli tatt på vanlig måte uten bruk av ultralyd, altså standard prøvetakning etter dagens praksis. Dette innebærer vanligvis bruk av røntgen gjennomlysning for å finne frem til prøvetaksstedet.

Prosjektet avsluttes 01.11.2006 og etter dette vil opplysningene anonymiseres. Så lenge studien pågår har du rett til innsyn i de opplysningene som er registrert på deg.

Deltakelse er frivillig og uten kostnader for deg. Du kan når som helst trekke deg fra studien uten at dette får konsekvenser for behandling eller oppfølging. Studien er klarert ved Regional komite for forskningsetikk, Helseregion Vest og meldt til Personvernombudet for forskning, Norsk samfunnsvitenskapelig datatjeneste AS.

Vennlig hilsen

Jon Hardie

Overlege

Prosjektansvarlig

Bergen

Kjetil Roth

Lege

Daglig prosjektansvarlig

Bergen

Samtykke erklæring:

JEG HAR MOTTATT SKRIFTLIG OG MUNTLLIG INFORMASJON OG SIER MEG VILLIG TIL Å DELTA.

Sted: _____ Dato: _____ Signatur: _____

JEG HAR FORKLART HENSikten OG INNHOLDET I STUDIEN FOR PASIENTEN.

Legens navn med blokkbokstaver: _____ Signatur: _____

Det må gis rom for nødvendig betenkningstid før undertegning ved pasient og lege.

Randomisering skjer undersøkelsesdagen ved at man åpner en ferdig randomisert forseglett konvolutt på lungebehandlingen.

Randomisert til: Endobronkial ultralyd Ikke bruk av endobronkial ultralyd

Appendix A6: Forms for the procedure

A6.1: Form with allocation to EBUS/non-EBUS with a short description of the procedure.



Diagnostisk utbytte av endobronkial ultralyd ved utredning av mistenkt malign sykdom i lungene der forandringene ikke er synlige bronkoskopisk.

En prospektiv randomisert klinisk undersøkelse

Plass til navnelapp

Studie Pasient Nummer: «Nummer»

Randomiseringstall: «Rnd_tall»

Endobronkial ultralyd? «EBUS»

Prosedyrenummer: _____
(Spør sykepleier om prosedyrenummer)

Gjennomføring:

1: Husk å ta opp undersøkelsen på CDRW og merk den med prosedyre nummer. Prosedyre nummer får du av sykepleier.

Husk at man må alltid være forsiktig når instrumenter føres i arbeidskanalen. Unngå å ha for mye bend på bronkoskopet når instrumentene føres gjennom.

2: Ta minst 2 finnålpunksjoner. Den første uten å aspirere, den andre med aspirasjon. Ta 4 biopsier, 1 børste og selektiv skyllevæske.

Skriv en rekvisisjon til hver undersøkelse med kopi til Kjetil Roth. Bruk rekvisisjoner som er laget for studiet.

3: Fyll ut registrerings skjema i SPSS, ultralydstudiet. (Fultralydstudiet/Ultralydstudiet.sw)

Denne lappen skal legges i hyllen til Kjetil Roth.

Ved spørsmål kontakt:

Kjetil Roth (call 9-7954)/Mobil: 47284318

Jon Andrew Hardie Alf Henrik Andreassen Tomas Mikal Lind Eagan

A6.2: Detailed description of the procedure



Prospektiv studie av endobronkial ultralyd ved perifer lungefortetninger:

- 1: Sjekk at **indikasjon** er perifer fortetning -og at pasienten har skrevet under samtykke.
- 2: Åpne **konvolutt** med randomisering, sett på klistrelapp, fyll ut **prosedyrenummer** (spør sykepleier)
- 3: Åpne "**ultralystudiet**" fra start meny. Filen ligger på F:\ultralystudiet\ultralystudiet.sav
- 4: Velg **•** for å få "form entry" og **•** for "Add new case".
Hvis du **får** forespørsel om å se feilmeldinger, velg "no"

- 5: Legg inn data til og med tumor størrelse.
- 6: Still inn **gjennomlysning** og roter bildet rett.

- 7: Hvis ultralyd: Tre **finnål** kant i kant i hylse.
Marker med tape proksimalt.



- 8: Hvis Ultralyd: Tre **ultralystroben** inn i hylsen til hodet er utenfor hylsen.
Marker med tape proksimalt og fest tapen så vidt på hylsen.
På denne måten unngår du at proben glir inn bak metallet.



- 9: Hvis Ultralyd: **Sjekk at ultralyd virker** før undersøkelsen (US-FREEZE-PIP).



- 10: Husk å ta opp på **CD-ROM** hele undersøkelsen.
- 11: Gi beskjed om at sykepleier skal calle **cytotekniker**.
Når du passerer stemmebåndet er passelig tidspunkt.
- 12: Ta minimum: **2 finnålpunksjoner, 4 biopsier, 1 børste og selektivt skylle**.
- 13: Husk å fylle ut **rtg rekvisisjon** og legg data inn i ultralydstudiet.

Kjetil Roth (daglig prosjektansvarlig)
Jon Hardie (prosjektleder)
Tomas Eagan, Friedemann Leh, Alf Henrik Andreassen (Prosjektmedarbeidere)

Appendix A7: The physicians' registration forms

The physicians had to fill in:

Procedure/patient number, date, allocation by randomisation, visibility on chest radiograph, multiple lesions, size, availability of CT thorax or chest radiograph, endobronchial visibility, whether the lesion was reached by fluoroscopy or EBUS, usefulness of EBUS, location of the lesion, number of TBNA aspirates, number of biopsies and brushings, reasons for omitting samples, answer from the cytotechnicians, sampling from compressions in the bronchial tree, technical problems, the physician's code, and comments.

Diagnostisk utbytte av endobronkial ultralyd ved utredning av mistenkt malign sykdom i lungene der forandringene ikke er synlige bronkoskopisk

Prosedyrenummer (spør sykepl) | _____

Studie Pasient Nummer: _____

Dato (Kun slik: 12.01.05) _____

Randomisert til Endobronkial Ultralyd?

Ja

Nei

Tumor synlig rtg thorax?

Ja

Nei

Flere enn en tumor på rtg/CT:

Ja

Nei

Største tumor diameter målt på røntgen thorax front (cm): _____

Minste avstand til carina på frontbildet: (cm) _____

Største tumor diameter målt på CT thorax (cm) _____

Røntgen før undersøkelsen:

Rtg thorax

Ct thorax

Virtuell bronkoskopi

Virtuell fremstilling av bronkialtreet.

Sikre synlige tumorforandringer bronkoskopisk?

Nei

Ja

Innbuktning/Breddeøkning av carina eller subcarina.

Forsnevring av bronkus

Usikre slimhinneforandringer

Treff i tumor ved gjennomlysning?

Nei

I et plan

I to plan

Ikke brukt

Treff i tumor med ultralyd?

Nei

I tumor

Ved siden av tumor

Usikker

Ikke brukt

Var ultralyd nyttig i undersøkelsen?

Nei

Ja

Ikke brukt

Prøvene ble tatt fra:

Trakea

Høyre lunge

Venstre lunge

Carina

Høyre lunge:

B1: apikale overlapp

B2: bakre overlapp

B3: fremre overlapp

B4: laterale midtlapp

B5: mediale midtlapp

B6: apikale underlapp

B7: mediale underlapp

B8: fremre underlapp

B9: laterale underlapp

B10: bakre underlapp

Hovedbronkus

Intermediærbronkus

Subcarina

Venstre lunge:

B1-2 ab: apikale overlapp

B1-2 c: bakre overlapp

B3: fremre overlapp

B4: øvre lingula

B5: basale lingula

B6: apikale underlapp

B8: fremre underlapp

B9: laterale underlapp

B10: bakre underlapp

Hovedbronkus

Subcarina

Antall finnål perifert: (antall stikk, anbefalt min 2)

Antall biopsier med noe materiale: (anbefalt min 4)

Antall børste utstryk: (anbefalt min 1)

Hvis ikke alle prøvene ble tatt skrives årsaken inn her:

Avbrutt på grunn av komplikasjoner/hoste

Langvarig undersøkelse

Ikke mulig å nå i nærheten av tumor

Annet

Svar fra cytotekniker:

Ikke representativ prøve. (Kun blod eller beningt bronkialepitel)

Representativt og sannsynligvis nok materiale til å stille diagnose.

Ble det tatt finnålspunksjon av innbuktning eller lymfeknuter?

Nei Ja av innbuktning/forsnevring Ja av lymfeknuter uten ultralydveiledning

Ja av lymfeknuter med ultralydveiledning

Tekniske problemer med undersøkelsen?

Knekk på hylsen, men klarte å rette ut Manglet hylse

Knekk på hylse, ikke gjennomførbar med hylse. Manglet curette

Utfylt av lege (firetegnskode) _____

Kommentarer:

Tusen takk for hjelpen

Appendix A8: Discomfort form for patients

The patients were asked to mark the level of discomfort two hours after the bronchoscopy.



Diagnostisk utbytte av endobronkial ultralyd ved utredning av mistenkt malign sykdom i lungene der forandringene ikke er synlige bronkoskopisk.

En prospektiv randomisert klinisk undersøkelse

Plass til navnelapp

Studie Pasient Nummer: «Nummer»

Hvordan opplevde du bronkoskopi undersøkelsen?

Vent til det har gått 2 timer etter undersøkelsen.

Sett en strek på linjen der du synes det passer best.

Helt uproblematisk

Verst tenkelig ubehag

[-----]

Arket legges i hylsen til Kjetil Rofh i lungbehandlingen
eller sendes i intempost til Kjetil Rofh, lungeavdelingen.