

ID2020_092 Transperineal biopsitakning - prosedyre ved mistanke om prostatakraft

Prosjektplan for fullstendig metodevurdering

Sammendrag

Transrektal prostatabiopsitakning har tradisjonelt blitt benyttet ved mistanke om prostatakraft. Ved transrektal biopsi stikkes biopsinålen gjennom rektumveggen for å ta vevsprøver av prostata. Metoden medfører infeksjonsrisiko, og antibiotika gis derfor forebyggende. På grunn av faren for infeksjoner og at det i de senere år er vist økt forekomst av sepsis og antibiotikaresistens, har man i større omfang tatt i bruk transperineal biopsi. Ved transperineal inngang stikkes biopsinålen gjennom perineum istedenfor gjennom rektumveggen, og det er antatt at prosedyren medfører mindre risiko for infeksjoner.

Folkehelseinstituttet har fått i oppdrag å utarbeide en fullstendig metodevurdering om transperineal biopsitakning sammenliknet med transrektal biopsitakning ved mistanke om prostatakraft. Metodevurderingen vil inneholde en systematisk oversikt om prostatabiopsier tatt transperinealt sammenliknet med transrektalt samt en vurdering av diagnostisk treffsikkerhet avhengig av hvilken metode som brukes. For diagnostisk treffsikkerhet vil vi hente inn systematiske oversikter publisert siste fem år og beskrive dem i en tabell med kvalitetsvurdering og resultater. Metodevurderingen vil også inneholde en helseøkonomisk analyse.

Tittel:

Transperineal biopsitakning versus transrektal biopsitakning ved mistanke om prostatakraft

Prosjektplan for
Fullstendig metodevurdering

Oppdragsgiver:

Bestilleforum for Nye metoder

Startdato:

25.03.2021

Sluttdato:

25.03.2022

Lag:

Liv Giske, lagleder
Anna Stoinska Schneider
Louise Forsetlund
Hilde Risstad
Tonje Lehne Refsdal, bibliotekar

Fagfeller:

Hege Kornør, avdelingsdirektør, FHI

Godkjent av:

Martin Lerner, avdelingsdirektør, FHI
Kåre Birger Hagen, fagdirektør, FHI

Summary

Transrectal prostate biopsy has traditionally been used in suspected prostate cancer. In the transrectal approach, the biopsy needle is inserted through the rectal wall to collect tissue samples of the prostate. The method carries a risk of infection, and antibiotics are therefore given prophylactically. Due to the risk of infections and the fact that in recent years there has been an increased incidence of sepsis and antibiotic resistance, a transperineal approach has been used to a greater extent. In the transperineal approach, the biopsy needle is inserted through the perineum instead of through the rectal wall, and it is assumed that the procedure entails lower risk of infections.

The Norwegian Institute of Public Health has been commissioned to perform a health technology assessment of transperineal biopsy compared with transrectal biopsy on suspicion of prostate cancer. The health technology assessment will include a systematic review of the transperineally approach compared with the transrectally approach as well as an evaluation of diagnostic accuracy depending on the method used. For diagnostic accuracy, we will include systematic reviews published in the last five years and describe them in a table with quality assessment and results. The health technology assessment will also include a health economic evaluation.

Title:
Transperineal biopsy compared with transrectal biopsy in suspected prostate cancer

Protocol for
Health Technology Assessment

Commissioner:
The National System for Managed Introduction of New Health Technologies within the Specialist Health Service in Norway (“Nye Metoder”)

Start date:
25.03.21

End date:
25.03.22

Team:
Liv Giske, team leader
Louise Forsetlund
Hilde Ristad
Anna Stoinska Schneider
Tonje Lehne Refstad, librarian

Peer reviewers:
Hege Kornør, Department Director, NIPH

Approved by:
Martin Lerner, Department Director, NIPH
Kåre Birger Hagen, Specialist Director, NIPH

Oppdrag

Folkehelseinstituttet har fått i oppdrag av Bestillerforum for Nye metoder om å utarbeide en fullstendig metodevurdering om transperineal sammenliknet med transrektal biopsitakning ved mistanke om prostatakraft. Metodevurderingen skal inneholde en kostnadskonsekvensanalyse (1;2). Videre ønskes det, dersom mulig, at metodevurderingen sier noe om kvaliteten på biopsiene avhengig av hvilken metode som brukes (3).

I arbeidet med metodevurderingen samarbeider medarbeidere fra FHI med kliniske fagekspertter fra helseforetakene og brukerrepresentanter:

Lagledelse og medarbeidere	
Lagleder:	Liv Giske
Kontaktpunkt i ledelsen:	Martin Lerner
Interne medarbeidere:	Louise Forsetlund (effekt og sikkerhet) Hilde Risstad (effekt og sikkerhet) Anna Stoinska Schneider (helseøkonomi) Tonje Lehne Refsdal (litteratursøk)
Eksterne fagpersoner:	Sven Löffeler, urolog, Sykehuset i Vestfold, Helse Sør-Øst RHF Karol Axcrona, urolog, Ahus, Helse Sør-Øst RHF Helena Bertilsson, urolog, St.Olavs hospital, Helse Midt RHF Alfred Honoré, urolog, Haukeland sykehus, Helse Vest RHF Sverre Langørgen, radiolog, St.Olavs hospital, Helse Midt RHF
Brukerrepresentanter:	Daniel Ask, Prostatakraftforeningen (PROFO) Sigurd Smith

Innledning

Beskrivelse av problemet – utredning og diagnostikk av prostatakraft

Prostatakraft er den vanligste kreftformen blant menn i Norge (4), og i 2018 fikk cirka 5000 menn denne diagnosen (5). Forekomsten har vært økende fra 1990 tallet, men samtidig har dødeligheten blitt redusert fordi man har utviklet bedre metoder for både diagnostisering og behandling av prostatakraft (5).

Hvert år utredes anslagsvis 10 000 menn for mistanke om prostatakraft. En mistanke om prostatakraft stadfestes ved en forhøyet PSA og et positivt palpasjonsfunn. PSA står for prostataspesifikt antigen og er et enzym som finnes i sædvæsken. Normalt finnes en liten andel i blodbanen, og ved ulike tilstander som rammer prostata øker konsentrasjonen. PSA-testen er ingen sikker test for påvisning av kreft, men en indikasjon for å gå videre i utredningen. Forhøyet PSA (referanseverdier er avhengig av alder) kan også forekomme ved godartet prostatahyperplasi (forstørret prostata) og prostatitt (6). En utfordring ved diagnostikk av prostatakraft generelt er at omkring en tredjedel har klinisk betydningsløs kreft som verken påvirker personens livskvalitet eller levetid (6;7). Unødvendige undersøkelser gir risiko for komplikasjoner og overbehandling samt påvirker livskvaliteten. Videre i utredningen, ved fortsatt mistanke om prostatakraft, tas MR av prostata. Norge var det første landet i verden som innførte MR som en del av standard utredning ved prostatakraft, og ble etablert ved innføring av «pakkeforløp» i 2014. Funnt fra MR brukes for å vurdere om pasienten bør utredes med biopsi. Ved negativ MR kan man unngå å ta biopsi med alle fordelene som dette innebærer. Ved positiv MR kan man bruke bildene til å gjøre systematiske biopsier eller målrettede biopsier i unormale områder av prostata. Bruk av MR i diagnostikken av prostatakraft har ført til bedre diagnostisk presisjon (7). Biopsiprøvene vurderes med ulike systemer for å stadfeste og gradere alvorlighetsgrad av kreftcellene. Beste prediktor av utfallet er Gleason-systemet (8;9). I følge en nylig publikasjon fra European Association of Urology (EAU) er anbefalingene å bruke Gleason-skår og «the International Society of Urological Pathology (ISUP) 2014 system» for gradering av prostatakraft (10). Vurderingen er en sammenstilling av ulike faktorer, blant annet utbredelse og utseende av kreftcellene, samt vurdering av øvrige intraindividuelle faktorer som for eksempel alder og familiære disposisjoner (7).

Tradisjonelt har prostatabiopsi tatt transrektalt vært den mest benyttede metoden ved mistanke om prostatakraft. Ved transrektal biopsi stikkes en nål gjennom rektumveg-

gen for å ta prøver av prostata. Metoden medfører infeksjonsrisiko, og det gis derfor forebyggende antibiotikabehandling rutinemessig. På grunn av faren for infeksjoner og at det i de senere år er vist økt forekomst av sepsis og antibiotikaresistens (11;12), har man flere steder i Norge heller tatt i bruk transperineal biopsi. Ved transperineal inngang stikkes biopsinålen gjennom perineum eller «mellomkjøttet» istedenfor gjennom rektumveggen. Denne metoden har tradisjonelt vært benyttet hos selekterte pasienter i narkose, for eksempel for pasienter hvor transrektal biopsi ikke har vært mulig, som ved rektumamputasjon, eller hvor risikoen for komplikasjoner ved transrektal biopsi vurderes som høy. Metoden utføres ved alle sykehus som foretar prostatabiopsier.

Beskrivelse av tiltaket

Den foreslåtte metoden er å utføre transperineal prostatabiopsi i lokalbedøvelse poliklinisk som standard metode. Det er mulig metoden krever noe mer ressurser og i enkelte tilfeller tilgang på operasjonsstue sammenliknet med transrektal metode.

Ved transrektal metode gis antibiotika profylaktisk før undersøkelsen. Lokalbedøvelse gis ofte som en injeksjon mellom sædblæren og prostata eller lokalbedøvelse i selve prostata og langs prostatakapselen. Under undersøkelsen føres en ultralydprobe inn i erektum, og man får gode bilder siden prostatakjertelen ligger like foran rektum(7). Biopsinålen føres inn i rektum og gjentatte prøver tas gjennom rektumveggen. Hele prosedyren tar vanligvis mellom 30 og 45 minutter. Infeksjonsrisiko kan oppstå fordi tarmbakterier fra rektum kan følge med biopsinålen inn i blodbanen, og øker med økende grad av resistente tarmbakterier mot den antibiotikaprofylakse som brukes.

Ved transperineal biopsitakning er det usikkert om antibiotika bør gis profylaktisk siden dette er en ren prosedyre der man unngår rektal bakterieflora, og praksis varierer. I følge European Association of Urology (EAU) har nødvendigheten av antibiotikaprofylakse ikke blitt undersøkt i randomiserte kontrollerte studier (10). Før undersøkelsen desinfiseres hudområdet i perineum, og lokalbedøvelse gis. Området er svært følsomt, og det gis derfor relativt store mengder lokalbedøvelse - ofte rundt 20 til 40 milliliter (Haukeland universitetssykehus og Sykehuset i Vestfold). Som ved transrektal prosedyre føres en ultralydprobe inn i rektum. Biopsinålen derimot stikkes gjentatte ganger gjennom perineum. Selve biopsitakningen tar vanligvis ikke lenger tid enn ved transrektal prosedyre. Infeksjonsrisiko antas å være redusert siden biopsinålen ikke er i kontakt med tarmen.

Systematiske og målrettede biopsitakninger

Både transperineal og transrektal prostatabiopsitakning kan utføres systematisk eller målrettet. Ved begge prosedyrer guides biopsinålen ultralydveiledet.

Systematisk biopsitakning er den tradisjonelle metoden, ofte omtalt som standard metode. Biopsinålen stikkes inn på forhåndsdefinerte områder av prostata etter ett jevnt og systematisk mønster for å dekke hele prostata. Vanligvis tas 12 stikk, men både 6 og 24 stikk forekommer (7).

Målrettede biopsier er en nyere teknologi og tas enten ultralydveiledet kognitivt eller ultralydveiledet fusjonert. Ved såkalt kognitiv metode føres nålen til unormale områder av prostata basert på det man fant på MR-bildene. Ved MR-ultralyd fusjonert metode legges MR-bildene over ultralydbildene og nålen guides til unormale områder av prostata. Ved målrettede biopsier kreves færre stikk, og det er antatt at metoden har flere fordeler for pasienten som mer presis diagnose og raskere avklaringer. Målrettet kognitiv og MR-ultralyd fusjonsbiopsi er innført ved alle de store sykehusene i Norge.

Fra transrektal til transperineal metode

Det er antatt at transperineal prostatabiopsitakning kan gi færre tilfeller av infeksjoner og redusere forekomst av sepsis sammenliknet med transrektal biopsitakning. Potensielle komplikasjoner ved både transrektal og transperineal prostatabiopsi foruten infeksjoner og sepsis er blant annet blødning, feber, blod i urinen (hematuri) og akutt urinretensjon (13). Området i mellomkjøttet er svært følsomt, og det er rapportert at transperineal biopsitakning er forbundet med mer smerte sammenliknet med transrektal biopsitakning. Fra Sykehuset i Vestfold har erfaringene så langt vært at anslagsvis 15 prosent av pasientene som fikk utført transperineal biopsitakning ikke klarte å gjennomføre prosedyren i lokalbedøvelse og ble nødt til å gjennomføre prosedyren i narkose. Man må derfor ha tilgang til operasjonsstue.

Prostatabiopsitakning er én av urologiens mest hyppige utførte metoder. I følge innspill som er gitt til forslaget til metodevurderingen i Nye metoder vil en omlegging fra transrektal til transperineal biopsitakning medføre vesentlige forandringer og konsekvenser for kirurgisk drift. I innspillet påpekes det at man derfor bør ha et godt dokumentasjonsgrunnlag før dette gjennomføres (2). Videre antydes det at det kan medgå 30 minutters økt prosedyretid (steril vask og bedøvelse) samt at en andel av pasientene må til operasjonsstue.

Diagnostisk nøyaktighet

Nøyaktigheten ved prostatabiopsitakning i dag er avhengig av kvaliteten i flere ledd: Kvaliteten på MR bildene, kvaliteten av MR beskrivelsen og kvaliteten og erfaringen til både radiolog og urolog ved bruk av kognitiv eller fusjonsteknikk ved biopsitakning. I følge flere fagekspert er det lite sannsynlig at tilgangen (transrektalt versus transperinealt) har stor betydning i denne kvalitetskjeden.

I januar 2021 åpnet European Association of Urology (EAU) for å benytte målrettet biopsi som en alternativ metode til systematiske biopsier (10). Fordelen med målrettet metode er at man får diagnostisert flere signifikante områder med prostatakreft, bedre representasjon av kreften, det vil si samsvar med endelig patologi, og redusert overdiagnostikk. Det blir hevdet at risiko for overbehandling og identifisering av klinisk betydningsløs prostatakreft kan være større ved systematisk enn ved målrettet metode. Ved målrettet biopsitakning får man biopsert der problemet er uten at dette utelater store deler av prostata. Dette kan skje ved systematiske biopsier når nålene ikke går lenger inn enn halvveis i prostata. Målrettet metode tar ikke hensyn til størrelsen av prostata. En økende størrelse av prostata betyr at distribusjonen av systematiske biopsier blir tynnere. På den andre siden kan en ulempe ved målrettet metode være at MR-bildet

ikke klarer å identifisere små, men signifikante maligne områder. Denne andelen er estimert til å være mellom 2-14 prosent avhengig av hvilken studie man leser. I noen tilfeller tas derfor enkelte systematiske prøver i tillegg. I følge en nylig publisert svensk rapport/retningslinje anbefales det ikke rutinemessig å gjøre systematiske biopsier i tillegg til målrettede siden dette kan øke andelen av uviktige funn uten å øke funnene av behandlingskrevende prostatakraft (7). Ved kontraindikasjon til MR-undersøkelser kan systematiske biopsier være et alternativ.

Retningslinjer i Norge og andre land

Det finnes flere mulig relevante retningslinjer om diagnostisering, utredning og behandling av prostatakraft. Det er nylig publisert en oppdatering (2021) av de europeiske retningslinjene (EAU) som gir tydelige anbefalinger for bruk av transperineal og transrektal prostatabiopsitakning (10). Vi er i prosess med å undersøke om vi kan få tilgang til fremgangsmåte og resultater som ligger til grunn for anbefalingene. I følge håndboken deres skal de følge PRISMA retningslinjer og Cochrane anbefalinger (14). Det finnes også en svensk retningslinje (2020), som gir anbefalinger vedrørende bruk av MR og målrettede biopsier ved mistanke om prostatakraft (15;16).

Hvorfor det er viktig å utføre denne metodevurderingen

Det er viktig å utføre denne metodevurderingen fordi prostatabiopsitakning er en hyppig utført prosedyre, og det er ulik praksis for gjennomføring av prosedyren ved ulike sykehus i Norge. Antibiotikaresistens og forekomst av infeksjoner er et økende problem både nasjonalt og internasjonalt. Det er antatt at transperineal prostatabiopsi kan redusere antall uønskede hendelser som infeksjoner og sepsis sammenliknet med transrektal biopsi. Imidlertid kan en transperineal prosedyre være mer tidkrevende, behovet for anestesi kan være større, komplikasjonsprofilen kan være annerledes og det er usikkert om prosedyren er mer kostnadskrevende. Vi søker derfor å avklare disse spørsmålene i rapporten.

Mål/hensikt

Hensikten med denne metodevurderingen er å 1) oppsummere effekt og sikkerhet av transperineal biopsitakning sammenliknet med transrektal biopsitakning ved mistanke om prostatakraft hos menn, 2) formidle forskning om diagnostisk nøyaktighet av metodene (si noe om kvaliteten på biopsiene avhengig av hvilken metode som brukes) og 3) vurdere helseøkonomiske konsekvenser ved en eventuell innføring av metoden.

Metode

Problemstilling

Spørsmålene som ønskes besvart ved denne metodevurderingen er:

1. Hva er effekt og sikkerhet av transperineal sammenliknet med transrektal prostatabiopsotakning ved mistanke om eller oppfølging av menn med prostatakraft?
2. Hva er diagnostisk nøyaktighet av prostatabiopsier tatt a) transperinealt versus transrektalt og b) målrettet versus systematisk ved mistanke om eller oppfølging av menn med prostatakraft?
3. Hva er kostnadene ved gjennomføring av transperineal sammenliknet med transrektal prostatabiopsi ved mistanke om eller oppfølging av menn med prostatakraft?

Før oppstart av prosjektet rekrutterte vi fageksperter med kompetanse innen urologi og radiologi samt to brukerrepresentanter som eksterne medarbeidere i prosjektet. Faggruppens oppgaver er å bidra med utfyllende informasjon om tiltakene, klinisk praksis, erfaringer med prosedyrene, relevante publikasjoner og utforming av inklusjonskriteriene i PICO på bakgrunn av problemstillingen. PICO står for populasjon, intervensjon (tiltak), sammenlikningsgrupper og utfall. Faggruppen vil også bidra med tolkning av resultater og gi innspill på diskusjonen i rapporten. Vi vil, dersom det blir nødvendig, kontakte statistiker for bistand.

Inklusjonskriterier

Hovedspørsmålet i metodevurderingen om effekt og sikkerhet skal besvares utfra PICO 1. Spørsmålet om diagnostisk nøyaktighet planlegges løst ved en fremstilling av de nyeste systematiske oversiktene om temaet, og inklusjonskriteriene settes opp i PICO 2.

PICO 1: Effekt og sikkerhet

Populasjon: Menn med mistanke om prostatakraft og menn i oppfølging av/aktiv overvåkning av prostatakraft

Tiltak: **Transperineal prostatabiopsitakning** (målrettet og systematisk)

Sammenlikning: **Transrektal prostatabiopsitakning** (målrettet og systematisk)

Utfall:

- Infeksjoner
- Sepsis
- Dødelighet
- Andre alvorlige uønskede hendelser som:
 - *Urinretensjon*
 - *Blødning*
- Helserelatert livskvalitet og pasienttilfredshet
- Smerte knyttet til gjennomføring av prosedyren
- Antall / andel som har behov for narkose
- Sykehusinnleggelseser

Studiedesign

- Systematiske oversikter av høy kvalitet med søk som ikke er eldre enn to år. Middels kvalitet kan vurderes dersom vi ikke finner systematiske oversikter av høy kvalitet.
- Randomiserte og kontrollerte studier
- Prospektive studier med kontrollgruppe
- Registerstudier med kontrollgruppe
- Kun for *transperineal prostatabiopsi*: dersom vi ikke finner studier som sammenlikner transperineal og transrektal metode vil vi vurdere å inkludere andre studiedesign som for eksempel registerstudier uten kontrollgruppe

Språk Engelsk, norsk, svensk, dansk

Eksklusjonskriterier

- Publikasjonstyper som sammendrag og doktoravhandlinger

Ad studiedesign: Dersom vi får svært mange relevante søketreff vil vi ekskludere studier med svært få deltakere. For RCTer og ikke-randomiserte kontrollerte studier vil vi ekskludere studier der deltakerantall i hver gruppe er under 30, og for registerstudier vil vi ekskludere studier der deltakerantall i hver gruppe er under 100. Et alternativ er også å gjøre analyser utfra studiekvalitet og risiko for systematiske skjevheter. Dersom vi får svært få treff vil vi også vurdere å inkludere kontrollerte studier med et retrospektivt design samt registerstudier uten kontrollgruppe. Sistnevnte gjelder kun for studier som undersøker effekt og sikkerhet av transperineal prosedyre.

PICO 2: Diagnostisk nøyaktighet:

Populasjon: Menn med mistanke om prostatakraft og menn i oppfølging av/aktiv overvåkning av prostatakraft

(Indeks)tester som sammenliknes:	<ol style="list-style-type: none"> 1) Transperineal versus transrektal prostatabiopsitakning 2) Målrettet versus systematisk biopsitakning
Referansestandard	<ul style="list-style-type: none"> • Sammenliknet med en referansestandard, for eksempel biopsifunn målt ved Gleasonskår og ISUP 14 • Annen fremgangsmåte slik det er rapportert i publikasjonene
Utfall:	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostisk nøyaktighet –for eksempel: sann positiv, falsk positiv, sann negativ og falsk negativ eller relativ risiko for klinisk signifikant og klinisk ikke-signifikant prostatakreftdiagnose samt antall forkastede prøver • Andre utfall slik de er målt og rapportert i de systematiske oversiktene
Studiedesign	Systematiske oversikter / metodevurderinger av høy kvalitet publisert siste fem år. Middels kvalitet kan vurderes dersom vi ikke finner systematisk oversikter av høy kvalitet. Vi vil også vurdere å undersøke om resultatene i den nylig publiserte europeiske retningslinjen er utført som en systematisk oversikt av tilfredsstillende kvalitet.
Språk	Engelsk, norsk, svensk, dansk

Ad studiedesign: Vi har gjort tidligere søk, både i den innledende fasen for vurdering av forslaget til Bestillerforum for nye metoder og som testsøk i Epistemonikos, for å identifisere mulig relevante systematiske oversikter. Testsøket ga cirka 250 mulig relevante referanser som vurderes til å være et lavt antall, men som likevel indikerte at vi både ville finne systematiske oversikter som omhandlet diagnostisk nøyaktighet for 1) transperineal versus transrektal prosedyre og 2) målrettet versus systematisk prosedyre.

Litteratursøk

Bibliotekar Tonje Lehne Refsdal vil utarbeide en søkestrategi i samarbeid med prosjektgruppen og utføre søkene. Søket vil inneholde relevante kontrollerte emneord (f.eks. Medical Subject Headings), tekstord (ord i tittel og sammendrag), og avgrensninger som gjenspeiler inklusjonskriteriene. Valg av emneord og tekstord vil kvalitets-sikres av den eksterne faggruppen, og hele søkestrategien vil fagfellevalueres av bibliotekar Elisabet Hafstad. Søket avsluttes etter planen i mai 2021 og inkluderer søk i følgende databaser:

Systematiske oversikter og metodevurderinger:

- Cochrane Database of Systematic Reviews
- Embase (Ovid)
- Epistemonikos

- INAHTA database
- MEDLINE (Ovid)

Primærstudier:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Embase (Ovid)
- MEDLINE (Ovid)
- NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)

Pågående systematiske oversikter og primærstudier:

- PROSPERO
- POP database
- INAHTA database
- ICTRP Search Portal
- NIH Clinical Trials (clinicaltrials.gov)

Vi vil gjennomgå referanselister i relevante inkluderte studier for eventuelt å identifisere ytterligere studier.

Dersom vi ikke finner relevante systematiske oversikter til å besvare PICO 1, vil vi søke etter primærstudier i ovenfor nevnte databaser.

Utvelging av studier

To medarbeidere vil velge ut publikasjoner i en trinnvis prosess uavhengig av hverandre (17). Vi vil bruke dataverktøyet Rayyan i prosessen. Vi vil vurdere tittel og sammendrag til alle identifiserte referanser opp mot inklusjons- og eksklusjonskriteriene. Relevante og mulig relevante publikasjoner bestilles inn i fulltekst for endelig vurdering mot inklusjons- og eksklusjonskriteriene. Dersom vi identifiserer en systematisk oversikt av høy kvalitet med søk utført siste to år og som oppfyller inklusjonskriteriene i PICO 1 om effekt og sikkerhet vil vi formidle denne. Dersom vi ikke finner en slik oversikt vil vi inkludere primærstudier som oppfyller inklusjonskriteriene i PICO 1. Uenighet om inklusjon og eksklusjon løser vi ved diskusjon eller ved hjelp av en tredje medarbeider ved behov.

For diagnostisk nøyaktighet vil vi hente inn systematiske oversikter av høy eventuelt middels kvalitet publisert de siste fem årene som tilfredsstillter inklusjonskriteriene i PICO 2. Hvis vi ikke finner slike systematiske oversikter vil vi vurdere å hente inn nylig publiserte retningslinjer.

Dataauthenting

Én medarbeider vil trekke ut relevante data fra studiene til et datauttrekksskjema eller til tabeller. Alle dataene vil sjekkes av en annen medarbeider. Vi vil vurdere å bruke et dataverktøy for å hente ut data, for eksempel Covidence. For effekt og sikkerhet vil vi

registrere studiens formål, årstall for publikasjonen, førsteforfatter, land, studiedesign, varighet av studien, setting, antall deltakere, alder, tiltak og prosedyre ved tiltaket, sammenliknende tiltak, utfall og resultater. For diagnostisk nøyaktighet vil vi registrere studiens formål, årstall for publikasjonen, førsteforfatter, land, hvilke studiedesign som inngår i oversikten, og kopiere eller referere resultater og konklusjon fra sammendraget.

Vurdering av risiko for systematiske skjevheter

To medarbeidere vil vurdere metodisk kvalitet i inkluderte systematiske oversikter eller fullstendige metodevurderinger og risiko for skjevhet i inkluderte primærstudier ved hjelp av sjekklister vedlagt Kunnskapscenterets håndbok (17). Valg av sjekklister vil avhenge av de inkluderte studienes design. Vurdering av risiko for systematiske skjevheter vil gjøres både på studienivå (randomiseringsprosedyre) og på utfallsnivå (for eksempel infeksjon og sepsis). Vurderingen av risiko for systematisk skjevhet inngår som ett element i Grade-vurderingene, se nedenfor. Uenighet om risiko for systematiske skjevheter i studiene vil bli løst ved diskusjon eller av en tredje medarbeider ved behov.

Sammenstilling

Dersom vi identifiserer en oversikt som besvarer PICO 1 og har et søk som ikke er eldre enn to år vil vi formidle denne. Dersom søket er eldre enn to år vil vi oppdatere oversikten. Dersom vi ikke finner en slik oversikt vil vi sammenstille resultatene fra de inkluderte primærstudiene om effekt og sikkerhet.

Vi vil analysere effektdata ved hjelp av programvaren Review Manager 5.03 (RevMan 5). Der det er mulig og hensiktsmessig vil vi sammenstille dataene i metaanalyser. Studiene vil analyseres etter studiedesign. Vi vil bruke en «random effects»-modell, der man åpner for at det kan være systematiske forskjeller mellom primærstudiene. En eventuell statistisk heterogenitet (ulikhet) mellom studiene vil vi vurdere med Chi-square (χ^2) test og I-square (I^2) verdier. En høy verdi ($I^2 > 50-60\%$) angir stor heterogenitet. Vi vil bruke relativ risiko (RR) for dikotome utfallsmål, standardisert eller vektet gjennomsnittsforskjell (SMD eller WMD) for kontinuerlige utfallsmål og beregne 95 % konfidensintervall (KI) for effektestimaterne. Dersom vi vurderer at noe av data-materialet ikke kan slås sammen og inngå i metaanalyser, vil vi eventuelt presentere resultatene i disse studiene i tekst og tabeller. Kriteriene for at de ikke kan sammenstilles vil være store ulikheter i inklusjonskriterier for populasjonen, intervensjoner, i behandlingen gitt til sammenligningsgruppen (klinisk heterogenitet) eller i målemetoder. Vi antar at det ikke er behov for subgruppeanalyser siden det kun er utfall relatert til innstikket, det vil si innstikk transperinealt eller transrektalt, som skal undersøkes i PICO 1.

For diagnostisk nøyaktighet, PICO 2, vil vi beskrive de inkluderte systematiske oversiktene i en tabell. Oversiktene vil kvalitetsvurderes og listes opp med tittel, forfattere og sammendrag. Vi vil ikke gjøre GRADE-vurderinger.

Vurdering av tillit til resultatene

For å vurdere hvilken tillit vi har til effektestimater vil vi bruke Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) (18) og dataverktøyet GRADEpro, <https://grade.pro.org/>. Vurderingen gjøres for hvert av utfallsmålene på tvers av de inkluderte studiene. GRADE inkluderer i hovedsak fem kriterier: en vurdering av risiko for systematiske skjevheter («risk of bias»), samsvar av resultater mellom studier (konsistens), sammenliknbarhet og generaliserbarhet (direkthet; hvor like populasjonene, intervensjonene og utfallene i studiene er sammenliknet med de personer, tiltak og utfall man egentlig er opptatt av), hvor presise resultatestimater er, og om det er risiko for publiserings-skjevheter. GRADE kan også ta hensyn til om det er sterke sammenhenger mellom intervensjon og utfall, om det er stor/svært stor dose-respons-effekt, eller om konfunderende variabler ville ha redusert effekten. For hvert uoppfylt kriterium kan vi trekke ett eller to poeng avhengig av alvorlighetsgrad. Til slutt vil dette gi oss en samlet vurdering som vist i tabell 1. En nærmere beskrivelse finnes i artikkelen til Gyatt og medarbeidere fra 2011 (19).

Tabell 1. GRADE-kategorier for betydning av tilliten til effektestimater

Pålitelighet	Betydning
Høy	⊕⊕⊕⊕ Vi har stor tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten.
Middels	⊕⊕⊕○ Vi har middels tillit til effektestimater: Effektestimater ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men det er også en mulighet for at effektestimater kan være vesentlig ulik den sanne effekten. Vi bruker ordet <i>trolig</i> for å utrykke vår tillit til effektestimater.
Lav	⊕⊕○○ Vi har begrenset tillit til effektestimater: Den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimater. Vi bruker ordet <i>muligens</i> for å utrykke vår tillit til effektestimater.
Svært lav	⊕○○○ Vi har svært liten tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten. Vi bruker ordet <i>uklart/usikkert</i> for å utrykke vår tillit til effektestimater

Andre vurderinger/analyser

Helseøkonomisk analyse

Vi vil utføre en helseøkonomisk analyse av transperineal- sammenliknet med transrektal prostatabiopsitakning. I samarbeid med fagekspertene vil vi identifisere, kvantifisere og verdsette alle relevante kostnader forbundet med prosedyrene og behandling av prosedyrerelaterte bivirkninger. Valg av type analyse vil være avhengig av problemstillingene avklart ved oppstartsmøte samt av resultater fra litteraturgjennomgang.

Usikkerhet i parameterne vil undersøkes ved hjelp av sensitivitetsanalyser. Analysen blir utført i et helsetjenesteperspektiv.

Etiske analyser

Vi vil ikke gjøre etiske analyser fordi dette ligger utenfor oppdraget og fordi et skifte til en allerede eksisterende metode ikke gir etiske utfordringer i denne sammenheng.

Organisatoriske analyser

Vi vil ikke gjøre organisatoriske analyser fordi relevante problemstillinger i tilknytning til dette oppdraget vil inngå i den helseøkonomiske analysen. I rapporten vil det også inngå et avsnitt som heter «Resultatenes betydning for praksis» der konsekvenser for praksis vil belyses og diskuteres.

Fagfellevurdering av prosjektplan og rapport

Prosjektplan og rapport skal klareres av kontaktpunkt i ledelsen før de sendes til fagfellevurdering. En intern fagfelle og den eksterne faggruppen vil evaluere prosjektplanen før den sendes til godkjenning av fagdirektør i Folkehelseinstituttets klynge for vurdering av tiltak. Når rapportutkastet med resultater foreligger, vil det sendes til den eksterne faggruppen for innspill og bidrag til tolkning av resultater. Én intern medarbeider og en til to eksterne fagpersoner på feltet for henholdsvis effekt og sikkerhet og for helseøkonomi, vil fagfellevurdere den ferdigskrevne rapporten. Etter gjennomgang av fagfellene vil vi sende rapporten til godkjenning av fagdirektør i Folkehelseinstituttets klynge for vurdering av tiltak.

Tidsplan - omtrentlig

Startdato: 25.03.2021

Sluttdato: 25.03.2022

Trinn/delleveranse	Startdato	Sluttdato
<i>Utvikling av prosjektplan</i>	04.03.2021	03.05.2021
<i>Litteratursøk</i>	03.05.21	18.05.21
<i>Utvelging av studier</i>	10.05.21	10.06.21
<i>Vurdering av risiko for skjevheter</i>	11.06.21	25.06.21
<i>Dataauthenting</i>	26.06.21	15.09.21
<i>Sammenstilling</i>	16.09.21	05.10.21
<i>Vurdering av tillit til resultatene</i>	06.10.21	15.10.21
<i>Helseøkonomiske analyser</i>	05.10.21	21.12.21
<i>Rapportutkast</i>	Effekt: 16.10.21 HØ: 03.01.22	08.02.22
<i>Fagfellevurdering</i>	09.02.22	22.02.22
<i>Godkjenning</i>	23.02.22	14.03.22
<i>Oversendelse oppdragsgiver og publisering</i>	15.03.22	25.03.22

Tiltak ved ev. forsinkelse

Mulige forsinkelser kan være fravær eller endring av arbeidsoppgaver blant prosjektmedarbeidere, kliniske eksperter eller fagfeller. Et eksempel kan være ved prioritering av viktige hasteoppdrag. Dersom det skulle oppstå forsinkelser vil vi søke å erstatte medarbeidere. Dersom dette ikke er mulig vil vi forskyve sluttdatoen.

Leveranser og publisering

Prosjektets sluttprodukt: Fullstendig metodevurdering

Målgruppe for produktet: Bestillerforum for Nye metoder

Tidspunkt for offentliggjøring: cirka to uker etter oversendelse til oppdragsgiver

Produktet skal formidles: via fhi.no og nyemetoder.no

Nøkkelord: Prostatic Neoplasms; Prostate; Biopsy; Perineum; Infections; Sepsis; Sensitivity and Specificity; Costs and Cost Analysis; Technology Assessment, Biomedical

Relaterte prosjekter/publikasjoner/studier ved FHI

- Porkhun K, Hagen G. "Hydrogel rectal spacer SpaceOAR™ in prostate cancer radiation therapy - Health economic evaluation" 2021. Oslo: Norwegian Institute of Public Health, 2021. Norsk tittel: Nedbrytbar beskytter SpaceOAR™ til bruk ved strålebehandling for prostatakraft.
- Reinart LM, Kornør H. Treatment options for metastatic prostate cancer: rapid review for patient decision aid. [Behandlingsalternativer for prostatakraft med spredning: hurtigoversikt for samvalgsverktøy]. Report 2020. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2020.

Referanser

1. Sekretariatet for nye metoder. Transperineal biopsitakning[lest]. Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/metoder/transperineal-biopsitakning>
2. Sekretariatet for nye metoder. Saksdokumenter transperineal prostatabiopsi med metodevarsel og egnethetsvurdering. Møte 23.11.2020. Sak 205-20.[lest]. Tilgjengelig fra: [https://nyemetoder.no/Documents/Bestillerforum%20RHF%20-%20\(%20innkallinger%20og%20referater\)/Saksdokumenter%20Bestillerforum%20RHF%2023.11.2020%20kun%20offentlig.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Bestillerforum%20RHF%20-%20(%20innkallinger%20og%20referater)/Saksdokumenter%20Bestillerforum%20RHF%2023.11.2020%20kun%20offentlig.pdf)
3. Sekretariatet for nye metoder. Møteprotokoll. Bestillerforum RHF 23.november 2020.[lest]. Tilgjengelig fra: [https://nyemetoder.no/Documents/Bestillerforum%20RHF%20-%20\(%20innkallinger%20og%20referater\)/Protokoll_M%C3%B8te%20i%20Bestillerforum%20RHF%2023.%20november%202020.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Bestillerforum%20RHF%20-%20(%20innkallinger%20og%20referater)/Protokoll_M%C3%B8te%20i%20Bestillerforum%20RHF%2023.%20november%202020.pdf)
4. Krefregisteret. Cancer in Norway 2018 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo, Norway: Cancer Registry of Norway; 2019.
5. Krefregisteret. Resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for prostatakraft. Årsrapport 2019. Oslo: Krefregisteret; 2020. Tilgjengelig fra: <https://www.krefregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2020/arsrapport-2019-nasjonalt-kvalitetsregister-for-prostatakraft.pdf>
6. NHI. Prostatakraft - når skal du teste deg?[lest 24.Mars]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/kreft/diverse/psa-skal-du-teste-deg/>
7. Theodorsson E, Sjødal R, Lennmarken C. Vetenskaplig evidens för bilddiagnostik med magnetresonansteknik och riktade fusionsbiopsier vid misstänkt prostatacancer. METODRÅDET I SYDÖSTRA SJUKVÅRDSREGIONEN, 2020-11-20; 2020. Tilgjengelig fra: <https://folkehelse.sharepoint.com/:b:/r/sites/2086/Delte%20dokumenter/Intern/Litteratur/Bakgrunns litteratur/Svensk%20HTA%20fusionsbiopsi.pdf?csf=1&web=1&e=aQp1w0>
8. Offermann A, Hupe MC, Sailer V, Merseburger AS, Perner S. The new ISUP 2014/WHO 2016 prostate cancer grade group system: first resume 5 years after introduction and systemic review of the literature. World J Urol 2020;38(3):657-62.
9. Moore CM, Kasivisvanathan V, Eggener S, Emberton M, Futterer JJ, Gill IS, et al. Standards of reporting for MRI-targeted biopsy studies (START) of the prostate: recommendations from an International Working Group. Eur Urol 2013;64(4):544-52.
10. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Eur Urol 2021;79(2):243-62.

11. Johansen TEB, Zahl PH, Baco E, Bartoletti R, Bonkat G, Bruyere F, et al. Antibiotic resistance, hospitalizations, and mortality related to prostate biopsy: first report from the Norwegian Patient Registry. *World J Urol* 2020;38(1):17-26.
12. Halpern JA, Sedrakyan A, Dinerman B, Hsu WC, Mao J, Hu JC. Indications, Utilization and Complications Following Prostate Biopsy: New York State Analysis. *J Urol* 2017;197(4):1020-5.
13. Grummet JP, Weerakoon M, Huang S, Lawrentschuk N, Frydenberg M, Moon DA, et al. Sepsis and 'superbugs': should we favour the transperineal over the transrectal approach for prostate biopsy? *BJU Int* 2014;114(3):384-8.
14. EAU Guidelines. EAU Handbook for Guidelines Development. 2017.
15. Regionala cancercentrum i samverkan. Prostatacancer. Nationellt vårdprogram - Kortversion för allmänlekare. 2020. Tilgjengelig fra: <https://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/prostata/vardprogram/>.
16. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med* 2018;378(19):1767-77.
17. Nasjonalt Kunnskapssenter for helsetjenesten. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. 3.2 revidert utgave utg. Oslo, Norway: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2013.
18. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj* 2008;336(7650):924-6.
19. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):383-94.