

Kirurgi ved karpaltunnelsyndrom

Prosjektplan for fullstendig metodevurdering

Sammendrag

Karpaltunnelsyndrom er en tilstand hvor en av nervene som passerer håndleddet, medianusnerven, kommer i klem. Dette kan gi plager som blant annet prikking, nummenhet og smerter i hånden. I uttalte tilfeller kan det oppstå sensibilitetstap og muskelsvinn. Operasjon for karpaltunnelsyndrom er en veletablert behandling i spesialisthelsetjenesten. Det er ansett som en effektiv behandling med få alvorlige bivirkninger. Bruk av prosedyren varierer i ulike helseforetak og opptaksområder i Norge.

Folkehelseinstituttet har fått i oppdrag av Bestillerforum for Nye metoder å utarbeide en fullstendig metodevurdering av kirurgi ved karpaltunnelsyndrom. Vi vil vurdere og oppsummere kunnskapsgrunnlaget for effekt og sikkerhet, og utarbeide en helseøkonomisk evaluering av kirurgi sammenlignet med konservative behandlingstiltak.

Tittel:

Kirurgi ved karpaltunnelsyndrom

Prosjektplan for
fullstendig metodevurdering

Oppdragsgiver: Bestillerforum for
Nye metoder

Startdato: 26.10.2020

Sluttdato: 26.10.2021

Lag:Effekt og sikkerhet

Hilde Risstad (HR), *lagleder*

Ida Kristin Ørjasæter Elvsaas (IKØE)

Line Holtet Evensen (LHE)

Annette Vøgt Flatby (AVF)

Helseøkonomi

Vida Hamidi (VHA)

Anna Lien Espeland (ALE)

Litteratursøk

Elisabet Vivianne Hafstad (EVH)

Anne-Lise Berthelsen (ALB)

Fagfelle:

Hege Kornør, *avdelingsdirektør, FHI*

Godkjent av:

Martin Lerner, *avdelingsdirektør, FHI*

Kåre Birger Hagen, *fagdirektør, FHI*

Summary

Carpal tunnel syndrome is the most common nerve entrapment disorder. It is caused by compression of the median nerve in the carpal tunnel in the wrist. Typical symptoms include numbness and tingling mainly in the thumb and radial fingers, aching and pain in the anterior wrist and arm. Surgery for carpal tunnel syndrome is a well established and commonly applied treatment in the specialist health care system. In Norway, there is a regional variation in the provision of treatment for carpal tunnel syndrome.

The Norwegian Institute of Public Health has been commissioned by The National System for Managed Introduction of New Health Technologies to carry out a Health Technology Assessment of decompression surgery in carpal tunnel syndrome. We will evaluate and summarize the effect and safety, and conduct a health economic evaluation of decompression surgery for carpal tunnel syndrome compared to non-surgical treatment.

Title: Surgery for carpal tunnel syndrome

Protocol for Health Technology Assessment

Commissioner: Commissioning Forum in The National System for Managed Introduction of New Health Technologies within the Specialist Health Service in Norway

Start date: 26.10.2020

End date: 26.10.2021

Team:

Efficacy and safety

Hilde Ristad (HR), *team leader*

Ida Kristin Ørjasæter Elvsaa (IKØE)

Line Holtet Evensen (LHE)

Annette Vogt Flatby (AVF)

Health economics

Vida Hamidi (VHA)

Anna Lien Espeland (ALE)

Literature search

Elisabet Vivianne Hafstad (EVH)

Anne-Lise Berthelsen (ALB)

Peer reviewers:

Hege Kornør, *Department Director, NIPH*

Approved by:

Martin Lerner, *Department Director, NIPH*

Kåre Birger Hagen, *Specialist Director, NIPH*

Oppdrag

Folkehelseinstituttet fikk den 25. mai 2020 i oppdrag av Bestillerforum for Nye metoder å oppsummere kunnskapsgrunnlaget for effekt av kirurgi ved karpaltunnelsyndrom (1). Oppdraget ble først gitt uten helseøkonomisk evaluering, men ble i møte i Bestillerforum for Nye metoder 26. oktober 2020 oppdatert til at det også skal utføres en helseøkonomisk evaluering for å undersøke ressursbruk i forhold til nytte ved aktuelle behandlingsalternativer. Folkehelseinstituttet vil utarbeide en fullstendig metodevurdering av effekt, sikkerhet og helseøkonomi ved kirurgisk behandling av karpaltunnelsyndrom sammenlignet med aktuelle konservative behandlingstiltak. Etske, juridiske og organisatoriske vurderinger er ikke en del av oppdraget og vil derfor ikke inngå i dette arbeidet.

Kirurgisk behandling av karpaltunnelsyndrom er en av flere kirurgiske prosedyrer som de regionale helseforetakene (RHF-ene) har valgt som pilotprosjekt i et oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet (2). Disse prosjektene omtales også som *revurderingsprosjekter*. Hensikten er å vurdere hvorvidt bruken av enkelte veletablerte kirurgiske prosedyrer bør reduseres eller fases ut.

En ekstern faggruppe bestående av kliniske eksperter fra alle de regionale helseforetakene i Norge vil delta i prosjektet:

- John Håkon Williksen, Oslo universitetssykehus, Helse Sør-Øst RHF
- Cecilie Bendiksen Wold, Nordlandssykehuset, Helse Nord RHF
- Gjermund Rø, St. Olavs Hospital, Helse Midt-Norge RHF
- Magnus Hjortås, Haukeland universitetssykehus, Helse Vest RHF
- Kristian Bernhard Nilsen, Oslo universitetssykehus, Helse Sør-Øst RHF
- Hilde Berner Hammer, Diakonhjemmet sykehus, Helse Sør-Øst RHF

Bakgrunn

Beskrivelse av problemet

Definisjon og symptomer

Karpaltunnelsyndrom er en tilstand som forårsakes av trange forhold i karpaltunnelen ved håndleddet (3-5). Karpaltunnelen er en trang åpning mellom håndrotsbena og det tverrgående karpalligamentet i hånden. Medianusnerven passerer karpaltunnelen sammen med bøyeseenene til fingrene.

Typisk symptombilde ved karpaltunnelsyndrom er nummenhet, prikking og ubehag eller smerter i hånden som kommer og går (5). Det er vanlig at plagene forverres på natten og forstyrrer nattesøvn. I mer uttalte tilfeller kan sensibilitetstap og svakhet med muskelsvinn (thenar muskelatrofi) oppstå. Smerter er et viktig symptom, men det er ikke alltid til stede (6). I klassiske tilfeller er smertene lokalisert til medianusnervens forsyningsområde, men de kan også være lokalisert i underarmen, overarmen og av og til i skulderen. Nummenhet kan også oppstå utenfor medianusnervens forsyningsområde. Det er nokså vanlig å ha symptomer på begge sider samtidig (5).

Forekomst og risikofaktorer

Tall for forekomst av karpaltunnelsyndrom varierer betydelig blant annet fordi man ikke har tydelige diagnostiske kriterier. Bruk av kliniske kriterier i diagnostikken resulterer i høyere estimater enn bruk av elektrofysiologiske kriterier (5). En svensk studie fant en forekomst på 3,8 prosent i den generelle befolkningen ved bruk av kliniske kriterier, og 2,7 prosent ved bruk av kliniske og elektrofysiologiske kriterier (7). Risikofaktorer for karpaltunnelsyndrom er blant annet graviditet, fedme, diabetes, revmatiske sykdommer og bindevevssykdommer (4;5;8). Hormonelle forhold antas å spille en rolle for utvikling av tilstanden. Skader, infeksjoner og tidligere kirurgi lokalisert til dette området gir også økt risiko.

Diagnose

Karpaltunnelsyndrom er først og fremst en klinisk diagnose (4;5). Det er imidlertid ingen entydige diagnostiske kriterier. Symptomer som er typiske ved karpaltunnelsyndrom er vanlige i den generelle befolkningen, og det er derfor viktig å vurdere andre aktuelle diagnoser. Det finnes flere kliniske tester som kan brukes i diagnostikken, som

for eksempel Tinels tegn og Phalens manøver. Disse testene er enkle å utføre, men studier av sensitiviteten og spesifisiteten har vist betydelig variable resultater (9;10).

Nevrofysiologiske undersøkelser kan være nyttige tilleggsundersøkelser. Ved nevrografi gjøres funksjonsmålinger av medianusnerven og man kan måle grad av nerveskade (11). Sensitiviteten og spesifisiteten til denne undersøkelsen varierer på tvers av studier (12;13). En av årsakene til det er at undersøkelsen utføres på mange ulike måter og at det brukes ulike cut-off verdier (14). I Norge har Norsk forening for klinisk nevrofysiologi laget en veileder for hvordan nevrofysiologisk utredning bør gjøres (15). Det har lenge vært diskutert hvilken rolle nevrografi bør ha i diagnostisering og behandling av karpaltunnelsyndrom og hvorvidt undersøkelsen skal innføres som en rutinemessig tilleggsundersøkelse (5;11;12). Argumenter for å supplere sykehistorie og funn med nevrografi er at undersøkelsen øker både sensitivitet og spesifisitet, i tillegg til at undersøkelsen kan brukes som et prognostisk verktøy og som støtte til å styre behandlingen (16). Elektromyelografi (EMG) gjøres av og til sammen med nevrografi, og benyttes primært hos pasienter med alvorlige symptomer. Preoperativ nevrofysiologisk utredning er spesielt nyttig for å diagnostisere andre tilstander med overlappende symptomer og kliniske funn, noe som andre supplerende undersøkelser ikke kan gjøre like godt.

Andre aktuelle undersøkelser er billediagnostiske undersøkelser som ultralyd og magnetisk resonans (MR) (4;5). MR brukes vanligvis ikke i diagnostikken av karpaltunnelsyndrom, men kan brukes for å utelukke andre strukturelle lesjoner i området rundt karpaltunnelen. Ultralyd kan brukes til å måle medianusnervens tverrsnittsareal og til å påvise andre strukturelle lesjoner (17;18). Ved trange forhold som ved karpaltunnelsyndrom, kan nerven bli tykkere proksimalt for inngangen til karpaltunnelen (19;20). Dette kan brukes i diagnostikken av karpaltunnelsyndrom. Det er imidlertid ikke enighet om optimalt cut-off areal for å stille diagnosen, og sensitivitet og spesifisitet for undersøkelsen varierer i ulike studier.

Alvorlighetsgrad

Det er vanlig å klassifisere karpaltunnelsyndrom etter alvorlighetsgrad. Som i diagnostikken er det heller ikke her en entydig definisjon på dette. Alvorlighetsgrad kan klassifiseres ut fra klinisk bilde, funn ved ultralydmåling av medianusnervens tverrsnittsareal, nevrofysiologiske undersøkelser eller kombinasjoner av disse. I Tabell 1 presenterer vi alvorlighetsgrad etter symptomer og funn basert på en inndeling presentert i det kliniske oppslagsverket UpToDate som vi har modifisert noe i samarbeid med prosjektets fagekspert (21). Det er også vanlig å klassifisere alvorlighet basert på funn fra nevrofysiologiske tester (22;23).

Tabell 1. Klinisk klassifisering av alvorlighetsgrad av karpaltunnelsyndrom.

| Alvorlighetsgrad | Klinisk bilde |
|-------------------------|---|
| Mild | Nummenhet, prikking, ubehag i nervus medianus' distribusjonsområde og/eller i armen. Symptomene kommer og går. Ikke sensorisk utfall eller svakhet. Normal håndfunksjon. Nattlige symptomer kan forekomme. |
| Moderat | Nummenhet, prikking, ubehag i nervus medianus' distribusjonsområde og/eller i armen. Sensorisk tap og eventuelt smerter som påvirker håndfunksjon noe, men pasienten er i stand til å utføre daglige aktiviteter. Nattlige symptomer er vanlig. |
| Alvorlig | Nummenhet, prikking, ubehag i nervus medianus' distribusjonsområde og/eller i armen. Sensorisk tap, muskelsvakhet eller thenar muskelatrofi. Håndfunksjonen er påvirket og symptomene forstyrrer nattesøvnen. Smerter kan være uttalte. |

Forløp og prognose

Det kliniske forløpet svinger gjerne over tid med perioder med bedring og forverring. Noen pasienter opplever spontan tilbakegang uten behandling eller med konservativ behandling, mens mange opplever forverring over tid og ender opp med operasjon (24;25). Studier har vist at lang symptomvarighet, muskelsvinn (thenar muskelatrofi) og uttalte funn ved nevrofysiologiske undersøkelser er dårlige prognostiske faktorer (25;26).

Beskrivelse av tiltaket

Behandling omfatter ulike former for konservativ behandling eller kirurgi. Vanlig praksis i Norge er at moderate og alvorlige tilfeller, diagnostisert klinisk med eller uten nevrofysiologisk undersøkelse, vurderes for kirurgisk behandling. For pasienter med milde symptomer kan annen behandling forsøkes først, som aktivitetsjustering, håndleddskinne eller lokal steroidinjeksjon (3;4;11;27). Lokal steroidinjeksjon bør settes ultralydveiledet av spesialist. Operasjon innebærer at karpalligamentet spaltes for å redusere trykket på nerven. Dette utføres vanligvis i lokal anestesi og kan gjøres åpent eller endoskopisk. I Norge benyttes i hovedsak åpen kirurgi. Det er ikke vist vesentlig forskjell i utfall og komplikasjoner mellom åpen og endoskopisk operasjon (28;29).

Andre konservative tiltak som er beskrevet i litteraturen er blant annet systemisk steroidbehandling, diuretika, betennelsesdempende medikamenter, laserbehandling, akupunktur, massasje, magnetbehandling, ulike kosttilskudd, vektreduksjon, kognitiv terapi og yoga. Ingen av disse behandlingsformene er anbefalt (27;30).

Komplikasjoner til kirurgisk behandling av karpaltunnelsyndrom inkluderer hevelse, hematom, infeksjon, nerveskade, stivhet, hypertrofiske arr, smerter og refleksdystrofi. Forekomsten av alvorlige komplikasjoner er imidlertid lav. I en stor studie fra England

fant man at forekomsten av alvorlige komplikasjoner som krevde sykehusinnleggelse eller reoperasjon var på 0,08 prosent etter 90 dager (31).

En utfordring med evaluering av behandling av karpaltunnelsyndrom er at det ikke finnes standardiserte verktøy for dette formålet. Utfallsmålene baseres i hovedsak på subjektive tilbakemeldinger fra pasientene, og til dette brukes blant annet en rekke ulike validerte og ikke-validerte spørreskjema. Boston Carpal Tunnel Questionnaire (BCTQ) er et eksempel på et hyppig brukt skjema som måler funksjon og symptomer (32). Bruk av ulike verktøy kan vanskeliggjøre sammenligning av resultater på tvers av studier.

En studie fra 2017 beskrev hvordan behandling av karpaltunnelsyndrom har vært praktisert i ulike regioner i England, og det viste seg å være stor variasjon i hvilke kriterier for å henvise til kirurgi, hvordan tilstanden utredes, hvilke typer konservativ behandling som tilbys og varigheten av behandlingen (33). Det var også stor variasjon i kriterier for å henvise til kirurgi. Det engelske National Health Service (NHS) besluttet å evaluere kunnskapsgrunnlaget for operasjon av karpaltunnelsyndrom for å sikre at kriteriene for operasjon er basert på et vitenskapelig godt grunnlag, og for å redusere bruk av unødvendige operasjoner (34).

Det finnes ikke nasjonale retningslinjer eller veiledere for behandling av karpaltunnelsyndrom i Norge. Tall fra Norsk pasientregister (NPR) fra 2018 viste at det ble utført 7163 slike inngrep i Norge (35). Gjennomsnittlig operasjonsrate var på 135 per 100 000 individer per år, og den geografiske variasjonen varierte mellom ca. 70 og 220 per 100 000 individer i opptaksområdene.

Hvorfor det er viktig å utføre denne metodevurderingen

Operasjon for karpaltunnelsyndrom utføres hyppig i spesialisthelsetjenesten og tall fra NPR viser at det er nokså stor variasjon i bruk av denne operasjonsmetoden i ulike opptaksområder i Norge. Det er forventet at behovet for kirurgi er omtrent likt uavhengig av hvor man bor. Forklaringer på den observerte variasjonen kan være ulik praksis for å vurdere indikasjon for kirurgi, ulik tilgang på operasjon og varierende tilbud og bruk av andre behandlingsmetoder.

Eksisterende systematiske oversikter fra våre foreløpige søk som har sammenlignet kirurgi med ikke-kirurgiske behandlingstiltak har vist noe ulike resultater, og resultatene ser ut til å variere på forskjellige måletidspunkter. Det er vanskelig å sammenligne resultatene på tvers av de systematiske oversiktene, da de inneholder studier med forskjellig studiedesign og fordi det er gjort ulike analyser. Samlet sett kan det se ut som kirurgi har noe bedre effekt enn konservative behandlingstiltak, men forskjellene ser ut til å være små. Oversiktene gir ikke svar på hvorvidt enkelte pasientgrupper har bedre effekt av kirurgi enn andre, men resultater fra ikke-kontrollerte studier kan tyde på det (16). Vi anser det derfor som hensiktsmessig å vurdere kunnskapsgrunnlaget for operasjon av karpaltunnelsyndrom, og å undersøke om noen pasientgrupper har vist seg å

ha større eller mindre nytte av behandlingen enn andre. I henhold til prioriteringskriteriene som gjelder for spesialisthelsetjenesten skal det også gjennomføres en helseøkonomisk analyse for å vurdere ressursbruk i forhold til nytte av operasjon for karpaltunelsyndrom sammenlignet med relevante behandlingsalternativer.

Hensikt

Hensikten med prosjektet er å undersøke effekt og sikkerhet av kirurgi ved karpaltunelsyndrom sammenlignet med relevante ikke-kirurgiske behandlingstiltak. Vi skal også beregne og vurdere ressursbruk i forhold til nytte ved ulike behandlingsalternativer, samt belyse sykdommens alvorlighetsgrad vurdert opp mot prioriteringskriteriene. Metodevurderingen vil kunne fungere som grunnlag for beslutningstakere i helsevesenet som har som formål å gi pasientene mest mulig kunnskapsbasert behandling og sikre et likeverdig tilbud på tvers av geografisk tilhørighet.

Metode

Vi vil utarbeide en fullstendig metodevurdering i overensstemmelse med områdets metodehåndbok (36). Rapporten vil inneholde to komponenter:

- Effekt og sikkerhet
- Helseøkonomisk evaluering

For å undersøke effekt og sikkerhet vil vi i første omgang søke etter systematiske oversikter. Hvis vi identifiserer én eller flere systematiske oversikter av høy eller moderat metodisk kvalitet som besvarer våre forskningsspørsmål og hvor litteratursøk i oversikten(e) ble utført i 2018 eller senere, vil vi formidle resultatene fra disse. Hvis vi identifiserer systematiske oversikter av høy eller moderat kvalitet og med litteratursøk utført før 2018, eller hvis vi ikke finner systematiske oversikter som svarer på forskningsspørsmålene våre, vil vi utarbeide en systematisk oversikt over primærstudier.

Tiltak i den norske helsetjenesten skal vurderes ut fra tre prioriteringskriterier: Nyttekriteriet, ressurskriteriet og alvorlighetskriteriet (37). Prioriteringskriteriene skal vurderes samlet og veies mot hverandre. Dermed er det behov for å beregne og vurdere behandlingens ressursbruk i forhold til nytteverdi, og å belyse sykdommens alvorlighetsgrad. Dette vil vi gjøre i en helseøkonomisk analyse.

Vi planlegger også å involvere brukerrepresentanter i prosjektet, primært personer som har eller har hatt diagnosen karpaltunnelsyndrom. De eksterne fagekspertene og eventuelle brukere vil bidra i prosessen med å vurdere inklusjonskriterier og å fastsette populasjon, intervensjon, sammenligningsgrupper og utfallsmål. De vil få mulighet til å komme med innspill til prosjektplan og rapportutkast. For den helseøkonomiske evalueringen vil fagekspertene kunne bli spurt om klinisk relevante data og ressursbruk knyttet til de ulike behandlingstilbudene.

Problemstilling for systematisk oversikt

Hva er effekt og sikkerhet ved kirurgisk behandling av karpaltunnelsyndrom sammenlignet med ulike konservative behandlingstiltak?

Inklusjonskriterier

Studiedesign (i prioritert rekkefølge):

1. Systematiske oversikter
2. Randomiserte kontrollerte studier

Populasjon: Voksne (≥ 18 år) med karpaltunnelsyndrom diagnostisert klinisk, med eller uten nevrofysiologisk undersøkelse og uavhengig av diagnostiske kriterier, årsak og tilleggssykdom.

Vi vil presentere resultater eller gjøre subanalyser på pasienter med mild, moderat og alvorlig karpaltunnelsyndrom dersom det er rapportert, uavhengig av hvilken metode som er brukt for å kategorisere alvorlighetsgrad.

Tiltak: Kirurgisk behandling (alle typer åpen og endoskopisk teknikk).

Sammenligning: Ikke-kirurgisk behandling:

- Steroidinjeksjon (en eller flere injeksjoner, alle doseregimer)
- Underarmsskinne eller ulike typer fiksasjon og støtte av håndledd
- Fysioterapi/manuellterapi
- Kombinasjonsbehandling av ulike konservative tiltak

Utfall: Måletidspunkt (6 mnd., 1 år, 2 år, 5 år). Vårt primære utfallsmål settes til 1 år.

Primære

- Funksjon evaluert ved ulike spørreskjema. Vi vil bruke samlet skår. Dersom resultater fra flere funksjonsskalaer presenteres vil vi bruke data fra måleinstrumenter som er mest brukt ved karpaltunnelsyndrom.
 - Symptomer evaluert ved ulike spørreskjema. Vi vil bruke samlet skår. Dersom resultater fra flere symptomskalaer presenteres vil vi bruke data fra måleinstrumenter som er mest brukt ved karpaltunnelsyndrom.
 - Parestesi og smerte målt ved symptomskala.
 - Helserelatert livskvalitet (generiske måleinstrumenter som Short Form-36 (SF-36), SF-12, EQ-5D, og sykdomsspesifikke livskvalitetsmål).
-

Sekundære

- Andelen pasienter med vellykket behandling, som definert av forfatterne (for eksempel andelen pasienter med klinisk relevant bedring).
 - Uønskede hendelser (inkludert død, sykehusinnleggelse, ikke-planlagt intubasjon, kardiovaskulær hendelse, akutt nyresvikt, sepsis/infeksjon, reoperasjon, sårruptur, blødning, nevrovaskulær skade, seneskade, refleksdystrofi, sårhematom, ufullstendig deling av karpalligamentet).
 - Operasjon (sekundær operasjon hos opererte pasienter og primær operasjon hos pasienter med konservativ behandling).
 - Resultater av postoperative nevrofysiologiske undersøkelser.
 - Sykemelding, retur til arbeid.
-

Systematisk litteratursøk: Systematiske oversikter fra januar 2015 til november 2020. Eventuelle søk etter randomiserte kontrollerte studier baseres på funn i systematiske oversikter. Se avsnittet nedenfor: «Litteratursøk for effekt og sikkerhet».

Land: Ingen begrensning.

Språk: Vi vil inkludere studier på språk som prosjektmedarbeiderne eller nære kolleger ved Folkehelseinstituttet behersker. Publikasjoner på språk som prosjektmedarbeiderne eller nære kolleger ikke behersker, men der sammendraget er på engelsk, vil bli presentert i et vedlegg til sluttrapporten.

Setting: Ingen restriksjoner.

Ekklusjonskriterier: Studier som sammenligner ulike kirurgiske prosedyrer eller teknikker.

Litteratursøk for effekt og sikkerhet

En bibliotekar (ALB) vil i samarbeid med prosjektgruppen planlegge, gjennomføre og dokumentere litteratursøk etter systematiske oversikter publisert fra og med 2015 som omhandler kirurgisk behandling av karpaltunnelsyndrom.

Vi vil søke etter systematiske oversikter i følgende databaser:

- Cochrane Database of Systematic Reviews (Wiley)
- Epistemonikos (Epistemonikos Foundation)
- INAHTA databasen (International Network of Agencies for Health Technology Assessment)
- MEDLINE (Ovid)
- Embase (Ovid)

Vi vil også søke relevante publikasjoner direkte på nettsidene til Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), National Institute for Health and Care Excellence (NICE) og Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU).

Vi vil eventuelt søke etter randomiserte kontrollerte studier i følgende databaser:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Wiley)
- MEDLINE (Ovid)
- Embase (Ovid)

Vi vil søke etter pågående studier i følgende databaser:

- NIH Clinical Trials
- International Clinical Trials Registry Platform

Søkestrategiene vil tilpasses den enkelte database og kombinere emneord og tekstord for karpaltunnelsyndrom og kirurgiske inngrep. I MEDLINE og Embase vil vi bruke filter tilpasset de enkelte studiedesignene. Søket vil ikke ha avgrensning på språk. En annen bibliotekar (EVH) vil fagfelleverdere søkestrategiene før det endelige søket kjøres i databasene.

Dersom vi ikke identifiserer systematiske oversikter av høy eller moderat metodisk kvalitet som besvarer våre forskningsspørsmål og hvor litteratursøk er gjort i 2018 eller senere, vil vi utarbeide et søk etter primærstudier av typen randomiserte kontrollerte studier. Søkestrategi velges basert på funnene i de systematiske oversiktene. Referanselister fra systematiske oversikter identifisert i vårt litteratursøk vil da gjennomgås for å identifisere primærstudier.

Søkeresultatene vil bli importert til referansehåndteringsverktøyet EndNote (38). Dubletter vil fjernes før de unike referansene overleveres resten av prosjektgruppen for gjennomgang og videre bearbeidelse. Søkestrategien vil bli publisert som et vedlegg til sluttrapporten.

Utvelging av studier og dataauthenting

To prosjektmedarbeidere (HR og LHE) vil gjøre uavhengige vurderinger av tittel og sammendrag fra litteratursøket i henhold til inklusjonskriteriene. Vi vil bestille potensielt relevante referanser i fulltekst og gjøre uavhengige vurderinger av hvilke studier som skal inkluderes. Eventuelle uenigheter om inklusjon løses ved diskusjon mellom prosjektmedarbeiderne, og ved behov vil en tredje person (IKØE) avgjøre inklusjonsspørsmålet. Vi vil bruke det elektroniske screeningverktøyet Covidence i prosessen med å velge ut relevant litteratur (39).

I dataauthentingsprosessen vil vi benytte Excel (40). Vi vil pilotere dataauthentings-skjemaet før oppstarten av arbeidet. En prosjektmedarbeider (HR) vil hente ut data og dataene vil sjekkes av en annen (LHE).

Dersom vi finner relevante systematiske oversikter, vil vi hente ut følgende data:

- Førsteforfatter, publiseringsår, land, oversiktens formål, studiedesign for inkluderte studier, antall inkluderte studier, dato for litteratursøk

- Setting, inklusjonskriterier, antall deltakere, pasientpopulasjon
- Intervensjon - kirurgisk prosedyre, sammenlignende tiltak (type, varighet, eventuelt kombinasjoner av andre tiltak)
- Utfall (måletidspunkt, målemetode, utfallsmål)

Dersom vi skal utarbeide en systematisk oversikt over randomiserte studier, vil vi hente ut følgende data fra primærstudiene:

- Førsteforfatter, tittel, publiseringsår, land, setting, studiens formål, studiedesign, inklusjonsperiode, måletidspunkt, antall deltakere, inklusjonskriterier, eksklusjonskriterier, studieregistrering
- Pasientpopulasjon (alder, kjønn, alvorlighetsgrad av karpaltunnelsyndrom)
- Intervensjoner (kirurgisk prosedyre og sammenlignende tiltak)
- Statistiske metoder og styrkeberegninger
- Utfall (måletidspunkt, målemetode, minimale klinisk viktige forskjell, resultater)

Ved uthenting av data vil vi gjøre følgende prioriteringer:

- Hvis både endringsverdier fra baseline og verdier ved måletidspunkter presenteres, vil vi bruke verdier ved måletidspunkter. Dersom verdier ved måletidspunkter ikke rapporteres, vil vi bruke endringsverdier.
- Dersom det presenteres resultater fra ulike analyser, som *intention-to-treat* analyser (ITT-analyser), per-protokoll eller *as treated* analyser, vil vi bruke resultater fra ITT-analysene.
- Dersom både ujusterte og justerte verdier rapporteres for samme utfall, vil vi bruke ujusterte verdier.

Dersom vi har behov for data som ikke presenteres i de aktuelle publikasjonene, vil vi kontakte forfatterne for å be om dette.

Vurdering av risiko for systematiske skjevheter

Vi vil foreta kvalitetsvurderinger av systematiske oversikter ved hjelp av en sjekkliste for systematiske oversikter vedlagt Folkehelseinstituttets metodebok (41).

Dersom vi skal inkludere randomiserte kontrollerte studier vil vi bruke Cochranes Risk of bias tool (ROB) for å vurdere risiko for systematiske skjevheter (42).

Vi vil vurdere risiko for skjevhet for hver studie. To prosjektmedarbeidere (HR og LHE/IKØE) vil gjøre disse vurderingene uavhengig av hverandre. Eventuelle uenigheter løses ved diskusjon og ved behov ved hjelp av en tredje person (IKØE/LHE). Vurderingene vil innlemmes i senere evalueringer av tillit til resultatene (se eget avsnitt lenger ned). Vi planlegger å inkludere alle studiene i analysene uavhengig av risiko for systematiske skjevheter i studiene. Videre vil vi vurdere å gjøre sensitivitetsanalyser der vi ekskluderer studier med høy risiko for systematisk skjevhet.

Sammenstilling

Sammenstilling av effektdata vil utføres som beskrevet i Folkehelseinstituttets metodebok (36).

Ved inklusjon av systematiske oversikter vil vi presentere relevante sammenstillinger av primærstudier fra de systematiske oversiktene.

Ved inklusjon av primærstudier vil vi analysere effektdata ved hjelp av RevMan 5.4 (43). Vi vil sammenstille dataene i metaanalyser hvis dataene er tilstrekkelig homogene med tanke på studiedesign, deltakere, intervensjon, sammenligning og utfallsmål. Vi vil i så fall bruke en *random effects*-modell, der man åpner for at det kan være systematiske forskjeller mellom primærstudiene (36). Eventuell statistisk heterogenitet (ulikheter) mellom studiene vil vurderes med *Chi-square* (χ^2) test og *I-square* (I^2) verdier. En høy verdi av I^2 (>50-60 prosent) indikerer stor heterogenitet (44).

For kontinuerlige utfallsmål, for eksempel smerte og livskvalitet, vil vi beregne gjennomsnittsforskjeller (*mean difference*, MD) der utfallsmålene er målt på samme skala, og standardiserte gjennomsnittsforskjeller (*standardized mean difference*; SMD) der utfallene er målt på ulik skala. For dikotome utfallsmål, som for eksempel sykehusinnleggelser, vil vi beregne relativ risiko (RR) med 95 prosent konfidensintervaller.

Vi vil gjøre separate analyser basert på hvilken behandling kirurgi sammenlignes med (håndleddskinne, steroidinjeksjoner, fysioterapi/manuellterapi, kombinasjonsbehandling). Dersom datagrunnlaget er tilstrekkelig vil vi gjøre subgruppeanalyser av pasientpopulasjoner med mild, moderat og alvorlig karpaltunnelsyndrom. Vi vil vurdere risiko for publikasjonsskjevhet i studier som inkluderes i våre metaanalyser. Dette vil vi gjøre ved visuell inspeksjon av såkalte *funnel plots*, hvor punktene forventes å være symmetriske omkring en linje dersom det ikke foreligger publikasjonsbias (45).

Dersom vi vurderer at noe av datamaterialet er for ulikt til å kunne slås sammen og inngå i metaanalyser, vil vi presentere resultatene fra disse studiene i tekst og tabeller. Kriteriene for at de ikke kan sammenstilles vil være store ulikheter i populasjonen eller intervensjonene (klinisk heterogenitet).

Vurdering av tillit til resultatene

For å vurdere hvilken tillit vi har til effektestimaterne vil vi bruke Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) (46). Til dette vil vi bruke dataverktøyet GRADEpro (Tabell 2). Vurderingen vil gjøres for hvert av de primære utfallsmålene på tvers av de inkluderte studiene. GRADE inkluderer en vurdering

av studiekvalitet inkludert risiko for skjevhet (*risk of bias*), samsvar av resultater mellom studier (konsistens), generaliserbarhet, hvor presise resultatestimater er, og om det er risiko for publiseringskjevheter.

Tabell 2. GRADE-kategorier for betydning av påliteligheten til effektestimater

| Kvalitetsvurdering | Betydning |
|--------------------|---|
| Høy ⊕⊕⊕⊕ | Vi har stor tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten. |
| Middels ⊕⊕⊕○ | Vi har middels tillit til effektestimater: effektestimater ligger sannsynligvis (trolig) nær den sanne effekten, men effektestimater kan også være vesentlig ulik den sanne effekten. Vi bruker uttrykket <i>trolig</i> for å uttrykke vår tillit til resultatet. |
| Lav ⊕⊕○○ | Vi har begrenset tillit til effektestimater: den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimater. Vi bruker uttrykket <i>muligens</i> for å uttrykke vår tillit til resultatet. |
| Svært lav ⊕○○○ | Vi har svært liten tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten. Vi bruker uttrykket <i>uklart/usikkert</i> for å uttrykke vår tillit til resultatet. |

Helseøkonomisk evaluering

Vi vil gjennomføre en helseøkonomisk analyse hvor ressursbruk i forhold til nytte ved de ulike behandlingsalternativene skal beregnes og vurderes. Analysen vil utføres fra et utvidet helsetjenesteperspektiv.

Effektestimater vil bli tatt fra vår systematiske gjennomgang av dokumentasjonsgrunnlaget for klinisk effekt og sikkerhet. Hvis det er tilstrekkelige effektdata, vil vi også gjøre en analyse for subpopulasjonene. Vi kommer til å gjøre et systematisk søk etter helseøkonomiske studier i følgende databaser: MEDLINE, Embase og NHS Economic Evaluation Database. Livskvalitetsdata vil bli hentet fra publiserte studier fra dette søket. Dersom det mangler livskvalitetsdata fra dette søket, vil vi gjøre et separat søk for å fange opp relevante studier på dette. Strategier for litteratursøk vil bli lagt som et vedlegg til sluttrapporten. Epidemiologiske data vil bli hentet fra publiserte kilder supplert med opplysninger fra de kliniske ekspertene. I tillegg skal vi identifisere og verdsette de viktigste kostnadene ved de ulike behandlingsalternativene i tråd med fagekspertenes råd. Vi vil beregne kostnader basert på norske kilder. Usikkerhet knyttet til resultatene vil bli undersøkt med sensitivitetsanalyser og/eller scenarioanalyser.

Hvis det viser seg at kirurgi er en like effektiv behandling som de andre behandlingsalternativene, vil vi gjennomføre en forenklet helseøkonomisk analyse. Hensikten med denne vil være å belyse kostnader ved de ulike behandlingsalternativene og vise budsjettkonsekvenser ved reduksjon i bruk av metoden.

Fagfelleevaluering av prosjektplan og rapport

Systemet Nye metoder har ansvar for å oppnevne kliniske eksperter til dette prosjektet. De vil sammen med intern fagfelle fra Folkehelseinstituttet gi innspill til prosjektplanen. Når prosjektplanen er ferdigstilt vil den sendes til godkjenning hos fagdirektør for vurdering av tiltak ved Folkehelseinstituttet. Underveis i oppdraget vil prosjektgruppen konsultere de eksterne fagekspertene og oppdragsgiver ved behov. Utkast til rapporten vil bli sendt til fagekspertene for innspill og til intern fagfelleevaluering. Slutt-rapporten skal gjennom ekstern fagfelleevaluering. En helseøkonom vil fagfelleevaluere den delen av rapporten som omfatter helseøkonomi. Rapporten sendes til godkjenning hos fagdirektør i Folkehelseinstituttets klynge for vurdering av tiltak.

Brukermedvirkning

Brukerperspektivet anses som viktig i dette revurderingsprosjektet. Vi vil tilstrebe å rekruttere minst to brukerrepresentanter i prosjektet. Vi vil forsøke å rekruttere personer som har eller har hatt karpaltunnelsyndrom, uavhengig av hvilken behandling de har fått. I rekrutteringen vil vi i første omgang kontakte aktuelle brukerorganisasjoner i henhold til Folkehelseinstituttets rutiner. Hvis det ikke finnes relevante pasientorganisasjoner vil vi ta kontakt med sentrale brukerutvalg eller brukerråd ved sykehus som opererer karpaltunnelsyndrom. Dersom vi ikke lykkes på denne måten, åpner vi for å be fagekspertene eller andre kliniske miljøer om å bistå med rekruttering av pasienter. Brukerne vil få tilbud om å delta i oppstartsmøte, gi innspill til problemstilling og kommentere prosjektplanen og rapporten. Dersom brukerne ikke ønsker å delta i oppstartsmøtet vil de i stedet få mulighet til å gi innspill via et spørreskjema.

Tidsplan

Startdato: 26.10.2020

Sluttdato: 26.10.2021

| Trinn/delleveranser | Startdato | Sluttdato |
|---|------------|------------|
| Effekt, sikkerhet og helseøkonomi | | |
| Utvikling av prosjektplan | 26.10.2020 | 20.11.2020 |
| Innspill til og godkjenning av prosjektplan | 20.11.2020 | 05.12.2020 |
| Litteratursøk | 10.11.2020 | 15.12.2020 |
| Effekt og sikkerhet | | |
| Utvelging av studier | 15.12.2020 | 15.01.2021 |
| Vurdering av risiko for skjevheter | 15.01.2021 | 15.02.2021 |
| Dataauthenting | 15.02.2021 | 15.03.2021 |
| Sammenstilling | 15.03.2021 | 15.04.2021 |
| Vurdering av tillit til resultatene | 15.04.2021 | 15.05.2021 |
| Helseøkonomisk evaluering | | |
| Utvelging av helseøkonomiske studier | 15.12.2020 | 15.01.2021 |
| Utvikle helseøkonomisk modell | 15.01.2021 | 15.03.2021 |
| Hente ut og sammenstille data | 15.02.2021 | 20.04.2021 |
| Kjøre modellen | 20.04.2021 | 10.06.2021 |
| Beregne budsjettkonsekvenser | 15.05.2020 | 15.06.2020 |
| Effekt, sikkerhet og helseøkonomi | | |
| Rapportutkast | 15.05.2021 | 20.09.2021 |
| Innspill til rapport fra fagekspertter | 15.08.2021 | 01.09.2021 |
| Fagfelleevaluering | 20.09.2021 | 04.10.2021 |
| Ferdigstille rapport | 04.10.2021 | 20.10.2021 |
| Godkjenning | 20.10.2021 | 26.10.2021 |
| Oversendelse oppdragsgiver og publisering | 26.10.2021 | 09.11.2021 |

Tiltak ved eventuell forsinkelse

Eksempler på mulige forsinkelser kan være uforutsett fravær eller omdisponering blant prosjektmedarbeidere, kliniske eksperter, fagfeller eller oppdragsgiver. Dersom det skulle oppstå forsinkelser vil vi gjøre nødvendige grep for å hente oss inn, og dersom vi ikke kommer til mål med det vil vi måtte forskyve sluttdatoen.

Leveranser og publisering

Godkjent prosjektplan blir lagt ut på Folkehelseinstituttets hjemmeside sammen med en kort omtale av prosjektet. I tillegg vil vi registrere prosjektet i The International HTA Database (INAHTA) og The EUnetHTA Planned and Ongoing Projects (POP) Database.

Sluttproduktet fra dette arbeidet vil være en fullstendig metodevurdering i rapportform. Rapporten er først og fremst beregnet for oppdragsgivers arbeid, men skal også kunne leses av et bredere publikum. Vi vil publisere rapporten sammen med en kort omtale av prosjektet på Folkehelseinstituttets hjemmesider når den er godkjent av oppdragsgiver.

Nøkkelord

Carpal Tunnel Syndrome; Median Neuropathy; Minor Surgical Procedures; Conservative Therapy; Systematic Review; Technology Assessment, Biomedical; Cost-benefit analysis;

Relaterte prosjekter/publikasjoner/studier ved FHI

Andre revurderingsprosjekter:

- Akromionreseksjon ved impingementsyndrom (47)
- Hysterektomi ved kraftige menstruasjonsblødninger (48)

Referanser

1. Kirurgi ved karpaltunnelsyndrom - revurdering [nettdokument]. Oslo: Nye metoder [oppdatert 15. juni 2020; lest 23. september 2020]. Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/metoder/kirurgi-ved-karpaltunnelsyndrom-revurdering>
2. Oppdragsdokument 2019 Helse Midt-Norge RHF. Det kongelige helse- og omsorgsdepartement. Tilgjengelig fra: <https://www.regjeringen.no/contentassets/bd8a11644b744dec8a8dc452794000e4/oppdragsdokument-2019-hmn-rhf.pdf>
3. Carpal tunnel syndrome. BMJ Best Practice [database]. London: BMJ Publishing group [oppdatert oktober 2019; lest 16. september 2020]. Tilgjengelig fra: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/380>
4. Kothari JM. Carpal tunnel syndrome: Clinical manifestations and diagnosis. UpToDate [database]. Waltham, MA: UpToDate, Inc [oppdatert 18. juni 2020; lest 16. september 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.uptodate.com/contents/carpal-tunnel-syndrome-clinical-manifestations-and-diagnosis>
5. Padua L, Coraci D, Erra C, Pazzaglia C, Paolasso I, Loreti C, et al. Carpal tunnel syndrome: clinical features, diagnosis, and management. *Lancet Neurol* 2016;15(12):1273-84.
6. Padua L, Padua R, Lo Monaco M, Aprile I, Tonali P, for the Italian CTS Study Group. Multiperspective assessment of carpal tunnel syndrome: a multicenter study. *Neurology* 1999;53(8):1654-9.
7. Atroshi I, Gummesson C, Johnsson R, Ornstein E, Ranstam J, Rosén I. Prevalence of carpal tunnel syndrome in a general population. *JAMA* 1999;282(2):153-8.
8. Geoghegan JM, Clark DI, Bainbridge LC, Smith C, Hubbard R. Risk factors in carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Br* 2004;29(4):315-20.
9. Brüske J, Bednarski M, Grzelec H, Zyluk A. The usefulness of the Phalen test and the Hoffmann-Tinel sign in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Acta Orthop Belg* 2002;68(2):141-5.

10. MacDermid JC, Wessel J. Clinical diagnosis of carpal tunnel syndrome: a systematic review. *J Hand Ther* 2004;17(2):309-19.
11. Todnem K, Sand T. [Neurography for diagnosing carpal tunnel syndrome]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2013;133(2):170-3.
12. Sonoo M, Menkes DL, Bland JDP, Burke D. Nerve conduction studies and EMG in carpal tunnel syndrome: Do they add value? *Clin Neurophysiol Pract* 2018;3:78-88.
13. Jablecki CK, Andary MT, Floeter MK, Miller RG, Quartly CA, Vennix MJ, et al. Practice parameter: Electrodiagnostic studies in carpal tunnel syndrome. Report of the American Association of Electrodiagnostic Medicine, American Academy of Neurology, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2002;58(11):1589-92.
14. Nodera H, Herrmann DN, Holloway RG, Logigian EL. A Bayesian argument against rigid cut-offs in electrodiagnosis of median neuropathy at the wrist. *Neurology* 2003;60(3):458-64.
15. Retningslinjer for metoder i KNF [klinisk neurofysiologi] [nettdokument]. [Oslo]: Norsk forening for klinisk neurofysiologi, DNLF [oppdatert 16. desember 2014; lest 09. mars 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-forening-for-klinisk-neurofysiologi/Faglige-ressurser/metoder-prosedyrer/retningslinjer-for-metoder-i-knf/>
16. Bland JD. Do nerve conduction studies predict the outcome of carpal tunnel decompression? *Muscle Nerve* 2001;24(7):935-40.
17. Cartwright MS, Hobson-Webb LD, Boon AJ, Alter KE, Hunt CH, Flores VH, et al. Evidence-based guideline: neuromuscular ultrasound for the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* 2012;46(2):287-93.
18. McDonagh C, Alexander M, Kane D. The role of ultrasound in the diagnosis and management of carpal tunnel syndrome: a new paradigm. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54(1):9-19.
19. Moran L, Perez M, Esteban A, Bellon J, Arranz B, del Cerro M. Sonographic measurement of cross-sectional area of the median nerve in the diagnosis of carpal tunnel syndrome: correlation with nerve conduction studies. *J Clin Ultrasound* 2009;37(3):125-31.
20. Yesildag A, Kutluhan S, Sengul N, Koyuncuoglu HR, Oyar O, Guler K, et al. The role of ultrasonographic measurements of the median nerve in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Clin Radiol* 2004;59(10):910-5.
21. Kothari JM. Carpal tunnel syndrome: Treatment and prognosis [database]. Waltham, MA: UpToDate [oppdatert 18. juni 2020; lest 09. mars 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.uptodate.com/contents/carpal-tunnel-syndrome-treatment-and-prognosis>
22. Bland JD. A neurophysiological grading scale for carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* 2000;23(8):1280-3.
23. Padua L, LoMonaco M, Gregori B, Valente EM, Padua R, Tonali P. Neurophysiological classification and sensitivity in 500 carpal tunnel syndrome hands. *Acta Neurol Scand* 1997;96(4):211-7.
24. Ortiz-Corredor F, Enríquez F, Díaz-Ruiz J, Calambas N. Natural evolution of carpal tunnel syndrome in untreated patients. *Clin Neurophysiol* 2008;119(6):1373-8.
25. Burton CL, Chesterton LS, Chen Y, van der Windt DA. Clinical course and prognostic factors in conservatively managed carpal tunnel syndrome: A systematic review. *Arch Phys Med Rehabil* 2016;97(5):836-52.e1.
26. Kronlage SC, Menendez ME. The benefit of carpal tunnel release in patients with electrophysiologically moderate and severe disease. *J Hand Surg Am* 2015;40(3):438-44.e1.
27. American Academy of Orthopaedic Surgeons. Management of Carpal Tunnel Syndrome Evidence-Based Clinical Practice Guideline. American Academy of

- Orthopaedic Surgeons; 2016. Tilgjengelig fra:
https://www.aaos.org/globalassets/quality-and-practice-resources/carpal-tunnel/cts-cpg_4-25-19.pdf
28. Scholten RJ, Mink van der Molen A, Uitdehaag BM, Bouter LM, de Vet HC. Surgical treatment options for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD003905.
 29. Vasiliadis HS, Nikolakopoulou A, Shrier I, Lunn MP, Brassington R, Scholten RJ, et al. Endoscopic and open release similarly safe for the treatment of carpal tunnel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10(12):e0143683.
 30. Rankin IA, Sargeant H, Rehman H, Gurusamy KS. Low-level laser therapy for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;(8):CD012765.
 31. Lane JCE, Craig RS, Rees JL, Gardiner MD, Green J, Prieto-Alhambra D, et al. Serious postoperative complications and reoperation after carpal tunnel decompression surgery in England: a nationwide cohort analysis. *Lancet Rheumatol* 2021;3(1):e49-e57.
 32. Levine DW, Simmons BP, Koris MJ, Daltroy LH, Hohl GG, Fossel AH, et al. A self-administered questionnaire for the assessment of severity of symptoms and functional status in carpal tunnel syndrome. *J Bone Joint Surg Am* 1993;75(11):1585-92.
 33. Ryan D SA, Graham S, Mason W. Variation in CCG policies for the treatment of carpal tunnel syndrome. *Bull Roy Coll Surg Engl* 2017;99(1):28-31.
 34. Evidence-Based Interventions: Response to the public consultation and next steps. England, UK: NHS England; 2018. Tilgjengelig fra:
<https://www.england.nhs.uk/publication/evidence-based-interventions-response-to-the-public-consultation-and-next-steps/>
 35. Revurdering av behandlingsmetoder. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2019.
 36. Slik oppsummerer vi forskning: Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. 4. utg. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2015. Tilgjengelig fra:
https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/skjema/bruker erfaring/2015_handbok_slik_oppsummerer_vi_forskning.pdf
 37. Helse- og omsorgsdepartementet. Verdier i pasientens helsetjeneste: melding om prioritering. 2016. Meld. St. 34 (2015-2016). Tilgjengelig fra:
<https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/meld.-st.-34-20152016/id2502758/>
 38. The EndNote Team. EndNote X9 [software]. Philadelphia, PA: Clarivate; 2013.
 39. Covidence systematic review software [software]. Melbourne, Australia: Veritas Health Innovation.
 40. Microsoft Excel, Office 365 [software]. Redmond, WA: Microsoft Corporation.
 41. Område for helsetjenester i Folkehelseinstituttet. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Folkehelseinstituttet. 4. reviderte utg. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2018.
 42. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928.
 43. Review Manager. Version 1.22.0 [software]. The Cochrane Collaboration; 2020.
 44. Higgins JP, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [nettdokument]. Cochrane; [oppdatert September 2020; lest 07. desember 2020]. Tilgjengelig fra: www.training.cochrane.org/handbook
 45. Sterne JAC, Sutton AJ, Ioannidis JPA, Terrin N, Jones DR, Lau J, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2011;343:d4002.

46. Evidence Prime. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [software]. McMaster University; 2020.
47. Akromionreseksjon - revurdering [nettdokument]. Oslo: Nye metoder [oppdatert 15. juni 2020; lest 17. september 2020]. Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/metoder/akromionreseksjon-revurdering>
48. Hysterektomi - revurdering [nettdokument]. Oslo: Nye metoder [oppdatert 22. juni 2020; lest 17. september 2020]. Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/metoder/hysterektomi-revurdering>