

RAPPORT

2022

FULLSTENDIG METODEVURDERING

Transperineal sammenliknet
med transrektal biopsitakning
ved mistanke om
prostatakraft

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Område for helsetjenester

Tittel Transperineal sammenliknet med transrektal biopsitakning ved mistanke om
prostatakraft: en fullstendig metodevurdering

English title Transperineal compared with transrectal biopsy on suspected prostate cancer: a health
technology assessment

Ansvarlig Camilla Stoltenberg, direktør

Forfattere Liv Giske, lagleder, *seniorforsker, Folkehelseinstituttet*
Anna Stoinska-Schneider, *seniorrådgiver, Folkehelseinstituttet*
Louise Forsetlund, *seniorforsker, Folkehelseinstituttet*
Hilde Risstad, *seniorrådgiver, Folkehelseinstituttet*
Helelena Bertilsson, *urolog, St.Olavs hospital, Helse Midt RHF*
Tonje Lehne Refsdal *bibliotekar, Folkehelseinstituttet*

ISBN 978-82-8406-307-2

Prosjektnummer ID2020_092

Publikasjonstype Metodevurdering

Antall sider 77 (116 inklusiv vedlegg)

Oppdragsgiver Bestillerforum for Nye metoder

Emneord(MeSH) Prostatic Neoplasms; Prostate; Biopsy; Perineum; Infections; Sepsis; Sensitivity and
Specificity; Costs and Cost Analysis; Technology Assessment, Biomedical

Sitering Giske L, Stoinska-Schneider A, Forsetlund L, Risstad, H, Bertilsson H, Refsdal TL.
Transperineal sammenliknet med transrektal biopsi ved mistanke om prostastkraft – en
fullstendig metodevurdering. [Transperineal compared with transrectal biopsy in
suspected prostate cancer – an HTA report] Rapport 2022. Oslo: Folkehelseinstituttet,
2022.

Innhold

INNHold	3
HOVEDBUDSKAP	5
SAMMENDRAG	6
KEY MESSAGES	9
EXECUTIVE SUMMARY (ENGLISH)	10
FORORD	14
INNLEDNING	16
Oppdrag	16
Beskrivelse av problemet – utredning og diagnostikk av prostatakraft	16
Beskrivelse av tiltaket	17
Retningslinjer i Norge og andre land	20
Hvorfor det er viktig å utføre denne metodevurderingen	20
Mål og problemstilling	21
Faggruppe og brukervedvirkning	21
Prosjektplan	21
KLINISK EFFEKT OG DIAGNOSTISK NØYAKTIGHET	22
Metode	22
Inklusjonskriterier	22
Litteratursøking	23
Utvelging av studier	24
Vurdering av metodisk kvalitet i systematiske oversikter	24
Vurdering av risiko for systematiske skjevheter i primærstudier	25
Uthenting av data	25
Analyser	25
Vurdering av tilliten til resultatene	26
Etiske og organisatoriske konsekvenser	27
Resultater	27
Søk etter systematiske oversikter og primærstudier	27
Beskrivelse av primærstudier	30
Risiko for systematiske skjevheter i inkluderte studier	35
Effekter av tiltak, PICO 1	37
Diagnostisk nøyaktighet, PICO 2, for deteksjon av prostatakraft	54

HELSEØKONOMISK EVALUERING	58
Innledning	58
Resultater	61
DISKUSJON	63
Hovedfunnene fra den systematiske oversikten	63
Kan vi stole på kunnskapsgrunnlaget?	63
Styrker og svakheter	66
Overensstemmelse med andre oversikter	67
Diskusjon og hovedfunn diagnostisk nøyaktighet, PICO 2	68
Diskusjon helseøkonomi	68
Resultatenes betydning for praksis	70
Kunnskapshull	71
KONKLUSJON	73
REFERANSER	74
VEDLEGG	78
1. Ordliste og begrepsforklaringer	78
2. Søkestrategi	79
3. Sjekklisten for vurdering av systematiske oversikter	83
4. Ekskluderte studier	86
5. Liste over pågående studier	88
6. Kjennetegn ved inkluderte primærstudier, PICO 1	89
7. Kjennetegn ved inkluderte systematiske oversikter, PICO 2	101
8. Resultater effekt og sikkerhet og diagnostisk nøyaktighet	110
9. Logg	116

Hovedbudskap

Vi har oppsummert effekt og sikkerhet samt utført en helseøkonomisk vurdering av transperineale sammenliknet med transrektale biopsitakninger ved mistanke om prostatakraft. Vi inkluderte fire randomiserte og én ikke-randomisert kontrollert studie samt tre registerstudier. Tilliten til resultatene vurderte vi med GRADE-verktøyet (høy, middels, lav eller svært lav).

Vi fant at transperineal sammenliknet med transrektal biopsitakning kan gi:

- Lavere risiko for infeksjoner generelt (GRADE: lav).
- Lavere risiko for sepsis (GRADE: middels).
- Høyere risiko for innleggelse på grunn av urinretensjon (GRADE: lav).
- Ingen sikker forskjell i 30-dagers dødelighet. Forekomsten var svært lav og både færre og flere dødsfall kan forekomme (GRADE: svært lav).
- Høyere smerteintensitet ved transperineal prosedyre (GRADE: lav).

De nyeste metodene for biopstakning, det vil si målrettet biopsitakning i lokalbedøvelse, var ikke undersøkt i studiene om effekt og sikkerhet.

Resultater fra nyere systematiske oversikter tyder ikke på at transperineal prosedyre kommer dårligere ut enn transrektal i deteksjon av prostatakraft.

Ifølge vår økonomiske analyse kan høyere utgifter ved transperineal prosedyre oppveies av besparelser som følge av lavere kostnader knyttet til behandling av komplikasjoner.

Tittel:

Transperineal sammenliknet med transrektal biopsitakning ved mistanke om prostatakraft: en fullstendig metodevurdering

Publikasjonstype:

Metodevurdering

Hvem står bak denne publikasjonen?

Folkehelseinstituttet har gjennomført oppdraget etter forespørsel fra Bestillerforum for nye metoder

Når ble litteratursøket utført?

Søk etter studier ble avsluttet mai 2021.

Eksterne fagfeller:

Erik Skaaheim Haug, overlege, Sykehuset i Vestfold

Erling Aarsæther, overlege, Universitetssykehuset i Nord-Norge

Sammendrag

Innledning

Folkehelseinstituttet har på oppdrag fra Bestillerforum for nye metoder oppsummert effekt og sikkerhet samt utført en helseøkonomisk evaluering av transperineal sammenliknet med transrektal biopsitakning hos menn med mistanke om eller under oppfølging etter prostatakraft. Vi har også gjort en enkel formidling av nyere systematiske oversikter som undersøkte diagnostisk nøyaktighet av de ulike metodene for biopsitakning.

Tradisjonelt har prostatabiopsi tatt transrektalt vært den mest benyttede metoden ved mistanke om prostatakraft. På grunn av faren for infeksjoner og at det i de senere år er vist økt forekomst av sepsis og antibiotikaresistens er forslaget å heller ta i bruk transperineal biopsitakning rutinemessig. Ved transperineal biopsitakning stikkes nålen gjennom perineum, og derved unngår man rektal bakterieflora. Tradisjonelt har transperineal prosedyre blitt utført i narkose, men anbefalingen er å utføre biopsitakningen poliklinisk i lokalbedøvelse. Biopsitakning kan gjøres systematisk i forhåndsdefinerte områder eller målrettet ved hjelp av magnetresonanstomografi (MR) og ultralydveiledning, der prøvene tas av unormale områder i prostata. I Norge tas prøvene målrettet, enten kognitivt (MR-bildet huskes av operatør) eller ultralydfusjonert (ultralydbildet og MR-bildet fusjoneres). Fageksperter med kompetanse innen urologi og radiologi samt to brukerrepresentanter har deltatt som eksterne medarbeidere i prosjektet.

Metode

Vi søkte først etter systematiske oversikter og så etter primærstudier som kunne dekke problemstillingene. Etter inklusjon vurderte vi metodisk kvalitet i de systematiske oversiktene og risiko for systematiske skjevheter i primærstudiene. Utfallsmålene var infeksjoner, sepsis, urinretensjon, (re)innleggelse og smerte. Ved beregning av effekt-estimat brukte vi relativ risiko (RR) for dikotome utfallsmål, og beregnet 95 % konfidensintervall (KI). De viktigste utfallene kvalitetsvurderte vi med GRADE-verktøyet. Tilliten til dokumentasjonen, det vil si i hvilken grad vi har tillit til at effektestimater ligger nær en sann underliggende effekt, vurderes i GRADE som stor, middels, lav eller svært lav. For observasjonsstudier (her: registerstudier) starter vurderingen på lav.

Vi utførte en forenklet kostnadskonsekvensanalyse der vi sammenlignet ressursbruk ved transperineal og transrektal biopsi, inkludert kostnader knyttet til behandling av prosedyrerelaterte komplikasjoner.

Resultater

For effekt og sikkerhet inkluderte vi fire randomiserte og én ikke-randomisert studie samt tre registerstudier, to store fra henholdsvis England (Berry 2020, n =73 630) og Storbritannia (Tamhankar 2020, n = 486 467) og én fra Japan. Alle de inkluderte studiene benyttet systematisk biopsitakning. Tamhankar 2020 rapporterte resultater fra data samlet i perioden 2008-2019, samt data fra perioden 2017-2019 særskilt. Berry 2020 hadde samlet data fra perioden 2014-2017 og justert resultatene for biopsitidspunkt, alder, etnisitet, komorbiditet og lav sosioøkonomisk status. Disse dataene inngår også i Tamhankar 2020. Forekomsten av hendelser var svært liten i de randomiserte og ikke-randomiserte studiene. Vi har derfor lagt større vekt på resultatene fra Tamhankar for perioden 2017-2019 der disse støttes av resultatene fra Berry 2020. I de fleste tilfellene støttes resultatene av de randomiserte og ikke-randomiserte studiene.

For infeksjoner fant vi lavere forekomst i transperineal sammenliknet med transrektal gruppe (Tamhankar 2020: urinveisinfeksjon: RR = 0,64 [95 % KI: 0,56 til 0,74], generelle infeksjoner: RR = 0,45 [95 % KI: 0,39 til 0,51], GRADE: lav, se tabell 01). Resultatene for sepsis pekte i samme retning i alle studiene, og forekomsten var høyere i transrektal sammenliknet med transperineal gruppe (Tamhankar 2020: RR = 0,37 [95 % KI: 0,32 til 0,44]. Berry 2020: justert risikodifferanse aRD = -0,4% [95 % KI: -0,6 til -0,2], GRADE: middels). For innleggelser på grunn av urinretensjon var forekomsten høyere i transperineal sammenliknet med transrektal gruppe. Resultatene for de randomiserte og ikke-randomiserte studiene pekte i samme retning som resultatene i registerstudiene (Tamhankar 2020: RR = 3,08 [95 % KI: 2,61 til 3,63]. Effekten var stor, men siden det i transperineal gruppe var foretatt dobbelt så mange prøver som i transrektal gruppe, og forekomsten av urinretensjon antas å øke med antall stikk er ikke resultatene nødvendigvis overførbare (GRADE: lav). I Berry 2020 var forekomsten av dødsfall innen 30 dager 0,07 % i transperineal gruppe og 0,10 % i transrektal gruppe. I Tamhankar 2020 var prosentandelen henholdsvis 0,05 % og 0,07 %. Tilliten til resultatet vurderte vi som svært lav på grunn av få hendelser. Tre randomiserte og en ikke-randomisert studie rapporterte smerte under og umiddelbart etter prosedyrene. Studien med lavest risiko for systematiske skjevheter og høyest antall pasienter fant høyere smerte rapportert på en visuell analog skala i transperineal sammenliknet med transrektal gruppe (median 4 [IQR 1-6] versus 2 [IQR 0-4]). Resultatene støttes av én av de tre øvrige studiene (gjennomsnitt [SD] = 8,02 [2,0] versus 5,90 [1,5]), mens to rapporterte ingen forskjell mellom gruppene. Vi vurderte tilliten til resultatet (GRADE) som lav.

Tabell 01: Resultater for uønskede hendelser for transperineal sammenliknet med transrektal biopsitakning

Utfallsmål	Studie	Transperineal, andel	Transrektal andel	RR aRD
Infeksjoner				
• Urinveisinfeksjon	Tamhankar 2020	0,72 %	1,11 %	0,64 [95 % KI: 0,56 til 0,74]
• Generelle	Tamhankar 2020	0,67 %	1,50 %	0,45 [95 % KI: 0,39 til 0,51]
Sepsis				
	Tamhankar 2020	0,42 %	1,12 %	0,37 [95 % KI: 0,32 til 0,44]
	Berry 2020	1,03 %	1,35 %	aRD= -0,4% (95 % KI: -0,6 til -0,2)
Urinretensjon	Tamhankar 2020	0,95 %	0,31 %	3,08 (95 % KI: 2,61 til 3,63)

	Berry 2020	1,9 %	1,0 %	aRD = 1,1 % (95 % KI: 0.7 til 1,4)
Dødsfall	Berry 2020	0,07 %	0,10 %	aRD= -0,03 % (-0,06 til 0,01)
	Tamhankar 2020	0,05 %	0,07 %	

Med hensyn til diagnostisk nøyaktighet inkluderte vi fire systematiske oversikter som sammenliknet transperineal og transrektal biopsitakning og tre som sammenliknet målrettet og systematisk biopsitakning. Oversiktene konkluderte med at deteksjonsraten var sammenliknbar for transperineal og transrektal metode, men de etterlyste flere studier av høy kvalitet for å kunne besvare spørsmålet med større sikkerhet. Videre, tre oversikter rapporterte at det var indikasjoner på at målrettet biopsitakning økte deteksjonsraten av klinisk betydningsfull prostatakraft og reduserte overdiagnostikk av ikke-betydningsfull prostatakraft sammenliknet med systematisk biopsitakning.

Vi estimerte kostnader ved kognitiv, enkel målrettet transperineal biopsitakning til 2 573 norske kroner sammenliknet med 1 719 kroner ved transrektal prosedyre. Ifølge vår økonomiske analyse, kan høyere utgifter knyttet til transperineal prosedyre bli kompensert av besparelser forbundet med lavere kostnader knyttet til komplikasjoner. Årlig antall tilfeller av prosedyrerelatert sepsis kan bli redusert fra 112 tilfeller ved transrektal biopsi til 42 tilfeller ved transperineal biopsi (for 10 000 biopsier). Tiltaket er kostnadsbesparende, dersom det koster maksimalt 1 000 kroner mer per prosedyre enn det transrektale alternativet. Ettersom kostnadsestimatene brukt i analysen er forbundet med usikkerhet, bør resultatene tolkes med forsiktighet.

Diskusjon

Det viktigste kunnskapshullet som vi identifiserte i denne metodevurderingen er mangelen på studier som sammenliknet dagens mest relevante prosedyrer, det vil si målrettet biopsitakning utført poliklinisk i lokalbedøvelse. Vi mangler derfor oppdaterte tall for utfallsmålene fra slike sammenlikninger og spesielt for transperineal prosedyre. Utfall som kan være relevante å undersøke videre er andel med urinretensjon etter transperineal prosedyre i lokalbedøvelse, smerte under biopsitakning og hvor stor andel som må utføre prosedyren i narkose på grunn av smerte sammenliknet med transrektal prosedyre.

Konklusjon

Transperineal biopsitakning ved mistanke om prostatakraft kan redusere antall infeksjoner og sepsis sammenliknet med transrektal biopsitakning. Det er muligens større risiko for urinretensjon ved transperineal prosedyre, men disse resultatene er usikre siden prosedyrene som er benyttet i de inkluderte studiene ikke samsvarer helt med prosedyrene som er relevante i Norge. Basert på resultater fra tidligere publiserte systematiske oversikter fant vi ikke indikasjon på at transperineal prosedyre kommer dårligere ut enn transrektal når det gjelder deteksjon av prostatakraft. Vår økonomiske analyse viser at høyere utgifter ved transperineal prosedyre kan kompenseres av besparelser på grunn av lavere kostnader knyttet til behandling av komplikasjoner. Dersom merkostnadene forbundet med å innføre transperineal prosedyre som standard metode for prostatabiopsi ikke overstiger 1 000 kroner per prosedyre, kan tiltaket være kostnadsbesparende for helsetjenesten.

Key messages

We have summarized efficacy and safety and performed a health economic evaluation of transperineal biopsy compared with transrectal biopsy for suspected prostate cancer. We included four randomized and one non-randomized controlled trial as well as three registry studies. We assessed certainty of the results with the GRADE tool (high, moderate, low, or very low).

We found that transperineal compared with transrectal biopsy may entail:

- Lower risk of infections in general (GRADE: low).
- Lower risk of sepsis (GRADE: moderate).
- Higher risk of hospitalization due to urinary retention (GRADE: low).
- No definite difference in 30-day mortality. The incidence was very low and both fewer and more deaths could occur (GRADE: very low).
- Higher pain intensity in transperineal procedure (GRADE: low).

The latest methods for biopsy, ie targeted biopsy under local anesthesia, were not investigated in the studies on efficacy and safety.

Recent systematic reviews did not indicate that transperineal procedures are inferior to transrectal procedures in the detection of prostate cancer.

According to our economic analysis, higher costs of transperineal procedure can be outweighed by savings resulting from lower costs associated with treating complications.

Title:
Transperineal compared with transrectal biopsy in suspected prostate cancer – an HTA report

Type of publication:
Health technology assessment

Publisher:
Norwegian Institute of Public Health

Updated:
Last search for studies: May 2021.

Peer review:
Erik Skaaheim Haug, chief physician, Vestfold Hospital

Erling Aarsæther, chief physician, University Hospital of North Norway

Executive summary (English)

Background

On behalf of The Ordering Forum of The National System for Managed Introduction of New Health Technologies within the Specialist Health Service in Norway, the Norwegian Institute of Public Health has conducted a health technology assessment. We have summarized the efficacy and safety and performed a health economic evaluation of transperineal compared with transrectal biopsy in men with suspected prostate cancer or during follow-up after prostate cancer. We have also presented the results from recent systematic reviews that examined diagnostic accuracy of these two biopsy methods.

Traditionally, prostate biopsy performed transrectally has been the most widely used method for suspected prostate cancer. The risk of infections combined with an increased incidence of sepsis and antibiotic resistance in recent years, has led to a proposal to use transperineal biopsy instead. During transperineal biopsy, the needle is inserted through the perineum, thereby avoiding rectal bacterial flora. Traditionally, transperineal procedures have been performed under anesthesia, but the recommendation is to perform the biopsy at an outpatient procedure with local anesthetic. Biopsy sampling can be done systematically in predefined areas or targeted by means of magnetic resonance imaging (MRI) and ultrasound guidance, where the samples are taken of abnormal areas in the prostate. In Norway, the samples are taken in a targeted manner, either cognitively (the MRI image is remembered by the operator) or ultrasound-fused (the ultrasound image and the MRI image are fused). Clinical experts in urology and radiology, as well as patient representatives provided guidance during this project.

Method

We searched for systematic reviews and then for primary studies that covered the inclusion criteria. After inclusion, we assessed methodological quality in the systematic reviews and the risk of bias in the primary studies. The relevant outcomes were infections, sepsis, urinary retention, (re)hospitalizations and pain. We calculated relative risk (RR) with a 95% confidence interval (CI) for dichotomous outcomes. We assessed the most important outcomes with the GRADE tool. Certainty of effect estimates, i.e., whether we have confidence that the effect estimate is close to a true underlying effect, is assessed with the GRADE tool as high, moderate, low, or very low.

We performed a simplified cost impact analysis to compare resource use for transperineal prostate biopsy with that of transrectal biopsy. We also compared costs of treating procedure-related complications of transperineal versus transrectal biopsies.

Results

For efficacy and safety, we included four randomized and one non-randomized study, as well as three registry studies: two large registry studies from England (Berry 2020, n = 73,630) and the United Kingdom (Tamhankar 2020, n = 486,467), and one from Japan. All the included studies used systematic biopsy. Tamhankar 2020 reported total results for the entire ten-year period (2008-2019), but also separately for the final two-year period (2017-2019). Berry 2020 reported results for the period 2014-2017 and adjusted for biopsy time, age, ethnicity, comorbidity and low socio-economic status. These results are also included in Tamhankar 2020. The number of events was very small in the randomized and non-randomized studies. We, therefore, primarily emphasize the results from Tamhankar for the period 2017-2019 when these results are supported by the results from Berry 2020. In most cases, the results were supported by the results from the randomized and non-randomized studies.

We found lower incidence of infections in the transperineal compared to the transrectal group (Tamhankar 2020: urinary tract infections: RR = 0.64 [95% CI: 0.56 to 0.74], general infections: RR = 0.45 [95% CI: 0.39 to 0.51], GRADE: low, table 01). The results for sepsis pointed in the same direction in all studies, but the incidence was higher in the transrectal group compared with the transperineal group (Tamhankar 2020: RR = 0.37 [95% CI: 0.32 to 0.44] Berry 2020: adjusted risk difference aRD = -0.4% [95% CI: -0.6 to -0.2], GRADE: moderate). For hospital readmissions due to urinary retention, the incidence was higher in the transperineal compared with the transrectal group. The results of the randomized and non-randomized trials pointed in the same direction as the results in Berry 2020 and Tamhankar 2020 (Tamhankar 2020: RR = 3.08 [95% KI: 2.61 to 3.63]). The effect was large, but since twice as many samples were collected in the transperineal group as in the transrectal group, and the incidence of urinary retention is assumed to increase with the number of samples the results were not necessarily transferable (GRADE: low). The 30-day mortality rate was 0.07% in the transperineal group and 0.10% in the transrectal group in Berry 2020. In Tamhankar 2020, the percentages were, respectively, 0.05% and 0.07%. The certainty of the evidence was therefore considered to be very low due to few events. Three randomized and one non-randomized study reported pain during and immediately after the procedures. The study with the lowest risk of systematic bias and the highest number of patients found higher pain reported on a visual analog scale in the transperineal compared with the transrectal group (median 4 [IQR 1-6] versus 2 [IQR 0-4]). The results are supported by one of the three other studies (mean [SD] = 8.02 [2.0] versus 5.90 [1.5]), while two reported no difference between the groups. We rated the certainty of the evidence (GRADE) as low.

Table 01: Results for adverse events in transperineal compared with transrectal biopsy

Outcome	Study	Transperineal percentage	Transrectal percentage	RR aRD
Infections				

• UTI	Tamhankar 2020	0,72%	1,11%	0.64 [95% CI: 0.56 to 0.74],
• General	Tamhankar 2020	0.67%	1.50%	0.45 [95% CI: 0.39 to 0.51],
Sepsis	Tamhankar 2020	0.42%	1.12%	0.37 [95% CI: 0.32 to 0.44].
	Berry 2020	1.03%	1.35%	aRD= -0.4% (95% CI: -0.6 to-0.2)
Urine retention	Tamhankar 2020	0.95%	0.31%	3.08 (95% CI: 2.61 to 3.63)
	Berry 2020	1.9%	1.0%	aRD = 1.1% (95% CI: 0.7 to 1.4)
30-days mortality	Berry 2020	0.07%	0.10%	aRD= -0.03 % (-0.06 to 0.01)
	Tamhankar 2020	0.05%	0.07%	

We included four systematic reviews comparing transperineal and transrectal biopsy and three systematic reviews comparing targeted and systematic biopsy with respect to the detection of prostate cancer. The reviews concluded that the detection rate was comparable for transperineal and transrectal methods, but they called for more high-quality studies to be able to answer the question with greater certainty. Furthermore, three reviews reported that there were indications that targeted biopsy increased the detection rate of clinically significant prostate cancer and reduced overdiagnosis and detection of non-significant prostate cancer compared with systematic biopsy.

According to our economic analysis, higher costs associated with transperineal procedure can be offset by savings associated with lower costs associated with complications. The annual number of cases of procedure-related sepsis can be reduced from 112 cases with transrectal biopsy to 42 cases with transperineal biopsy (for 10,000 biopsies). The measure is cost saving, if it costs a maximum of NOK 1,000 more per procedure than the transrectal alternative. Since there is uncertainty around the cost estimates used in the analyses, the results should be interpreted with caution.

Discussion

The most important knowledge gap that we identified in this HTA is the lack of studies that compared today's most relevant procedures, that is, outpatient targeted biopsy performed under local anesthesia (for both transperineal and transrectal method). We therefore lack updated results for the outcomes from such comparisons and especially for transperineal procedure. Outcomes that may be relevant to further investigate are the proportion with urinary retention after transperineal procedure under local anesthesia, pain during the biopsy procedure, and how large a proportion of the population who needs to undergo the procedure in general anesthesia due to pain.

Conclusion

Transperineal biopsy for suspected prostate cancer may reduce the number of infections and sepsis compared to transrectal biopsy. There is possibly a greater risk of urinary retention during the transperineal procedure, but these results are uncertain since the procedures used in the included studies do not fully correspond to the procedures that are relevant in Norway. Based on results from previously published systematic reviews, we did not find any indication that transperineal biopsy is inferior to transrectal biopsy in the detection of prostate cancer. Our economic analysis shows that the higher cost of the transperineal procedure could be offset by savings from lower costs for treating complications associated with this procedure. If the additional

costs associated with implementing a transperineal procedure as a standard method for prostate biopsy do not exceed NOK 1,000 per procedure, the intervention can be cost saving for the health service.

Forord

Folkehelseinstituttet har på forespørsel fra Bestillerforum for nye metoder utarbeidet en fullstendig metodevurdering om transperineale versus transrektale biopsitakninger ved mistanke om prostatakraft. Metodevurderingen er ment å inngå som beslutningsgrunnlag for de regionale helseforetakene i Beslutningsforum for nye metoder.

Folkehelseinstituttet følger en felles framgangsmåte i arbeidet med metodevurderingene, dokumentert i håndboka «[Slik oppsummerer vi forskning](#)». Det innebærer blant annet at vi kan bruke standardformuleringer når vi beskriver metoden og resultatene av funnene. I arbeidet med metodevurderingen samarbeider medarbeidere fra FHI med kliniske fageksperter fra helseforetakene og brukerrepresentanter:

Bidragstyttere

Prosjektgruppen har bestått av:

Fra FHI:

- Lagleder: Liv Giske, seniorforsker
- Prosjektmedarbeidere: Louise Forsetlund, seniorforsker, Hilde Risstad, seniorrådgiver, Anna Stoinska-Schneider, helseøkonom, Tonje Lehne Refsdal, bibliotekar
- Kontaktpunkt i ledelsen: Martin Lerner, avdelingsdirektør

Eksterne medarbeidere:

- 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
- Daniel Ask, brukrerepresentant, Prostatakraftforeningen (PROFO)
- Sigurd Smith, brukrerepresentant

En stor takk til Erik Skaaheim Haug, overlege dr.med, Sykehuset i Vestfold og Erling Aarsæther, urolog, Universitetssykehuset i Nord-Norge for ekstern fagfelle vurdering samt til Anna Lien Espeland, helseøkonom, og Hege Kornør, avdelingsdirektør for intern fagfelle vurdering av rapporten. En stor takk også til Arna Sue Desser, Ph.D, seniorforsker, for språkvask av den engelske versjonen av hovedbudskap og sammendrag.

Oppgitte interessekonflikter

Alle interne og eksterne medarbeidere har fylt ut et skjema som kartlegger mulige interessekonflikter. Ingen oppgir interessekonflikter.

Folkehelseinstituttet tar det fulle ansvaret for synspunktene som er uttrykt i rapporten.

Kåre Birger Hagen
fagdirektør

Martin Lerner
avdelingsdirektør

Liv Giske
lagleder

Innledning

Oppdrag

Vi fikk følgende oppdrag fra Bestillerforum for nye metoder:

«Fullstendig metodevurdering gjennomføres ved Folkehelseinstituttet på transperineal biopsitakning sammenlignet med transrektal biopsitakning ved mistanke om prostatakraft. Metodevurderingen skal inneholde en kostnadskonsekvensanalyse.»

«Bestillerforum for nye metoder ber om, dersom mulig, at metodevurderingen sier noe om kvaliteten på biopsiene avhengig av hvilken metode som brukes.»

Beskrivelse av problemet – utredning og diagnostikk av prostatakraft

Prostatakraft er den vanligste kreftformen blant menn i Norge (1), og i 2018 fikk cirka 5000 menn denne diagnosen (2). Forekomsten har vært økende fra 1990-tallet, særlig fordi man har diagnostisert flere ved hjelp av prostataspesifikt antigen-test (PSA-test, se ordliste vedlegg 1) av symptomfrie menn. Samtidig har dødeligheten i absolutte tall endret seg lite, mens den alderskorrigerede dødeligheten er redusert (2). Årsaken er sannsynligvis sammensatt, men det er rimelig å anta at tidlig oppdagelse, bedret utredning, bedre behandling og flere behandlingsverktøy for pasienter med langt kommet prostatakraft har spilt en viktig rolle.

Hvert år utredes anslagsvis 10 000 menn for mistanke om prostatakraft. Prostatabiopsitakning er en av urologens vanligste polikliniske intervensjoner. En mistanke om prostatakraft stadfestes ved en forhøyet PSA og /eller et positivt palpasjonsfunn. PSA er et enzym som dannes i prostata og normalt finnes en liten andel i blodbanen. Ved ulike tilstander som rammer prostata øker konsentrasjonen. PSA-testen er ingen sikker og spesifikk 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 (betennelse i prostata) (3). En utfordring ved diagnostikk av prostatakraft generelt er at omkring en tredjedel har klinisk betydningsløs kreft som verken påvirker personens funksjon eller levetid (3;4). 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 på nasjonal basis, og ble etablert ved innføring av

«pakkeforløp» i 2014. Funn fra MR brukes for å vurdere om pasienten bør utredes med biopsi. Ved negativ MR og samtidig lav PSA tetthet (PSA / prostatavolum) kan man unngå å ta biopsi med alle fordelene som dette innebærer. Ved positiv MR kan man gå videre til å gjøre målrettede biopsier i unormale områder av prostata og eventuelt systematiske biopsier i tillegg. Biopsiprøvene vurderes så med ulike systemer for å stadfeste og gradere alvorlighetsgrad av kreftcellene. Beste prediktor av utfallet er Gleason-systemet (5;6). Ifølge 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 og risikovurdering av prostatakraft (7). Vurderingen er en sammenstilling av ulike faktorer, blant annet utbredelse og utseende av kreftcellene, samt vurdering av øvrige individuelle faktorer som for eksempel alder og familiære disposisjoner (4). Bruk av MR i diagnostikken av prostatakraft har ført til bedre diagnostisk presisjon (4), men enkelte har også hevdet at MR før biopsitakning kan medføre overdiagnostisering (8). Riktig pasientseleksjonen er derfor viktig.

Tradisjonelt har prostatabiopsi tatt transrektalt vært den mest benyttede metoden ved mistanke om prostatakraft. Ved transrektal biopsi stikkes en nål gjennom rektumveggen for å ta prøver av prostata. Begrunnelsen for å gå gjennom rektumveggen har vært at prostata ligger lett tilgjengelig (anatomisk nære) via transrektal tilgang. Transrektal ultralyd ble utviklet på 80-tallet, og man startet systematisk biopsitakning ved hjelp av ultralyd. 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 (9;10), har man flere steder i Norge i større omfang 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. I Norge utføres denne metoden ved flere avtalesykehus som foretar prostatabiopsier, for eksempel hos tre av syv sykehus i Helse Midt, men utføres ikke hos avtale-spesialister.

Beskrivelse av tiltaket

Transrektal biopsitakning

Ved transrektal metode gis altså antibiotika før undersøkelsen. Lokalbedøvelse injiseres ofte mellom sædblæren og prostata eller lokalt i selve prostata og langs prostatakapselen. Under undersøkelsen føres en ultralydprobe inn i rektum, og man får gode bilder siden prostatakjertelen ligger like foran rektum (4). Biopsinålen er festet til ultralydproben, og gjentatte prøver tas gjennom rektumveggen. Hele prosedyren tar cirka 20-30 minutter. Infeksjonsrisiko kan oppstå fordi tarmbakterier fra rektum kan følge med biopsinålen inn i blodbanen, og risikoen øker med økende grad av resistente tarmbakterier mot den antibiotikaprofylakse som brukes.

Transperineal biopsitakning

På grunn av indikasjonene for høyere komplikasjonsrisiko ved transrektal biopsitakning er forslaget innsendt til Nye metoder å utføre transperineal biopsitakning som standard metode. I de senere år har bruk av transperineal biopsitakning vært økende, og ved flere sykehus i Norge gjøres metoden nå poliklinisk med lokalbedøvelse. Det er usikkert om antibiotika bør gis profylaktisk siden dette er en ren prosedyre der man unngår rektal bakterieflora, og praksis varierer. Ifølge European Association of Urology (EAU) har nødvendigheten av antibiotikaproylaks ikke blitt undersøkt i randomiserte kontrollerte studier (7). Før selve 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) (11;12). 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, men det brukes noe lengre poliklinisk tid; et anslag er cirka 30 %. Infeksjonsrisiko antas å være redusert siden biopsinålen ikke er i kontakt med tarmen.

Foreløpig tilbys denne metoden rutinemessig til pasientene på Ahus, OUS (Aker), Tønsberg and Haukeland. Noen private klinikker, som Aleris og C-Medical, utfører også metoden, men blir ikke kompensert for dette fra staten. Metoden krever investering i avansert utstyr, særlig om den tilbys som MR-ultralyd fusjonert biopsi (se forklaring nedenfor). Foreløpig utføres ikke metoden hos flere private klinikker.

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 (4).

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 dermed redusere forekomst av sepsis sammenliknet med transrektal biopsitakning. Andre potensielle komplikasjoner ved både transrektal og transperineal prostatabiopsi er blant annet feber, akutt urinretensjon, rektalblødning og blod i urinen (hematuri)

(13). Det antas at transperineal biopsitakning er forbundet med mer smerte sammenliknet med transrektal biopsitakning siden hudområdet i perineum er svært følsomt. Erfaringene fra Haukeland og Ahus så langt har vært at behandlingen tolereres godt. Erfaringene fra Sykehuset i Vestfold derimot har 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. Andre mener at dette anslaget er for høyt. Uansett anslag - for disse pasientene må man ha tilgang til operasjonsstue.

Prostatabiopsitakning er én av urologiens mest hyppige utførte metoder. Ifølge 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 (14). Videre antydes det at det kan medgå mellom 15 og 30 minutters økt prosedyretid (steril vask og bedøvelse) samt at en andel av pasientene må til operasjonsstue.

Diagnostisk nøyaktighet for deteksjon av prostatakraft

Nøyaktigheten ved prostatabiopsitakning 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 ultralyd-fusjonert metode ved biopsitakning. Ifølge flere fageksperter 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 (7). Fordelen med målrettet metode er at man får diagnostisert flere signifikante områder med prostatakraft, 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 prostatakraft kan være større ved systematisk enn ved målrettet metode. Ved målrettet biopsitakning får man tatt biopsi der maligne områder antas å være uten at dette utelater store deler av prostata, noe som kan skje ved systematiske biopsier når nålene ikke går lenger inn enn halvveis, eller til en viss dybde, i prostata. Derfor kan deler av prostata bli utelatt. 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. Ifølge en nylig publisert svensk metodevurdering 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 (4). Hva som er best av målrettet eller systematisk biopsi når det gjelder å oppdage kreft uten å føre til uviktige funn og overbehandling er imidlertid gjenstand for diskusjon i fagmiljøet (8). Ved kontraindikasjon til MR-undersøkelser kan systematiske biopsier være et alternativ.

Retningslinjer i Norge og andre land

Det finnes flere relevante retningslinjer og metodevurderinger 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 (7;15). Ifølge disse anbefales bruk av transperineal prosedyre på grunn av lavere infeksjonsfare. Den svenske metodevurderingen publisert i 2020 omhandler hovedsakelig anbefalinger om bruk av MR og målrettede biopsier ved mistanke om prostatakraft (4;16;17).

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 i sykehusene i Norge. Antibiotikaresistens og forekomst av infeksjoner er et økende problem både nasjonalt og internasjonalt. Det er indikert at transperineal prostatabiopsi kan redusere antall uønskede hendelser som infeksjoner og sepsis sammenlignet med transrektal biopsi. Imidlertid kan en transperineal prosedyre være mer tidkrevende, behovet for anestesi kan være større, komplikasjonsprofilen være annerledes og det er usikkert om prosedyren er mer kostnadskrevende. Vi søker derfor å avklare disse spørsmålene i rapporten.

Mål og problemstilling

Spørsmålene som ønskes besvart ved denne metodevurderingen er:

1. Hva er effekt og sikkerhet av transperineal sammenliknet med transrektal prostatabiopsitakning ved mistanke om eller oppfølging av menn med prostatakreft?
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 prostatakreft?
3. Hva er kostnadene ved gjennomføring av transperineal sammenliknet med transrektal prostatabiopsi ved mistanke om eller oppfølging av menn med prostatakreft?

Faggruppe og brukermedvirkning

Før oppstart av prosjektet rekrutterte vi fageksperter med kompetanse innen urologi og radiologi samt to brukerrepresentanter som eksterne medarbeidere i prosjektet. Faggruppens oppgaver har vært 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 (komparator eventuelt kontroll) og utfall. Faggruppen har også bidratt med tolkning av resultater og gitt innspill til diskusjonen i rapporten. Vi har, der det har vært nødvendig, kontaktet statistiker for bistand.

Prosjektplan

Prosjektplanen finnes på FHIs nettsider:

<https://www.fhi.no/contentassets/a3fccda95b4d44e69faea3492a3e7243/prosjektplan-transperineal.pdf>

Den kan også søkes opp via nye metoders nettside:

<https://nyemetoder.no/metoder/transperineal-biopsitakning>

Klinisk effekt og diagnostisk nøyaktighet

METODE

Inklusjonskriterier

Hovedspørsmålet i metodevurderingen om effekt og sikkerhet er besvart utfra PICO 1. Akronymet PICO står for Population (populasjon), Intervention (intervensjon), Comparison (sammenlikning), og Outcome (utfall).

Spørsmålet om diagnostisk nøyaktighet er løst ved en fremstilling av de nyeste systematiske oversiktene om temaet, og inklusjonskriteriene for dette spørsmålet er satt opp i PICO 2. Resultatene for PICO 2 rapporteres i eget kapittel.

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

- Studiedesign**
- Systematiske oversikter av høy kvalitet med søk som ikke er eldre enn to år. Middels kvalitet kan vurderes dersom vi ikke finner systematisk oversikter av høy kvalitet.
 - Randomiserte 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

Ekklusjonskriterier

- Publikasjonstyper som konferansesammendrag og doktoravhandlinger

PICO 2: Diagnostisk nøyaktighet for deteksjon av prostatakraft

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

(Indeks)tester som sammenliknes:

- a) Transperineal versus transrektal biopsitakning
- b) Målrettet versus systematisk biopsitakning

Referansetester

- Sammenliknet med en referansetest, for eksempel biopsifunn
- Annen fremgangsmåte slik det er rapportert i publikasjonene

Utfall:

- Diagnostisk nøyaktighet – sensitivitet og spesifisitet eller slik det er målt og rapportert i de systematiske oversiktene.

Studiedesign Systematiske oversikter / metodevurderinger av høy eller middels kvalitet publisert siste fem år.

Språk Engelsk, norsk, svensk, dansk

Litteratursøking

Bibliotekar Tonje Lehne Refsdal utarbeidet søkestrategien i samarbeid med prosjektgruppen og utførte søkene (vedlegg 2). Bibliotekar Elisabet Hafstad fagfellevurderte søkestrategien. Søket ble avsluttet i mai 2021 og inkluderte søk i følgende databaser:

Systematiske oversikter og metodevurderinger:

- Cochrane Database of Systematic Reviews (Wiley)
- Embase (Ovid)
- Epistemonikos (Epistemonikos Foundation)
- International HTA Database (INAHTA)
- MEDLINE (Ovid)

Primærstudier:

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

Vi søkte først etter mulig relevante systematiske oversikter til å besvare både PICO 1 (effekt og sikkerhet) og PICO 2 (diagnostisk nøyaktighet). Siden ingen systematiske oversikter oppfylte alle inklusjonskriteriene for PICO 1 søkte vi også videre etter primærstudier. Søket inneholdt både kontrollerte emneord og tekstord. I søket etter systematiske oversikter søkte vi bredt på overordnede søketermer som Prostate, Prostatic Neoplasm og Biopsy og avgrenset søket med studiefilter for systematiske oversikter (i MEDLINE og Embase). I søket etter primærstudier avgrenset vi søket ved å legge til søketermer som perineum og transperineal. Søketreffene ble eksportert til EndNote og dubletter ble fjernet før videre vurdering i Rayyan.

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

Utvelging av studier

Tre medarbeidere (Liv Giske, Louise Forsetlund og Hilde Risstad) deltok i prosessen med utvelging av studier. Dette ble gjort i en i en trinnvis prosess av to medarbeidere uavhengig av hverandre (18). Vi brukte dataverktøyet Rayyan og vurderte tittel og sammendrag for alle identifiserte referanser opp mot inklusjons- og eksklusjonskriteriene. Relevante publikasjoner ble bestilt inn i fulltekst for endelig vurdering. Uenighet om inklusjon og eksklusjon løste vi ved diskusjon eller ved hjelp av en tredje medarbeider der det var behov.

For diagnostisk nøyaktighet hentet vi inn systematiske oversikter publisert de siste fem årene som tilfredstilte inklusjonskriteriene i PICO 2.

Vurdering av metodisk kvalitet i systematiske oversikter

To medarbeidere vurderte metodisk kvalitet i de innhentede systematiske oversiktene uavhengig av hverandre ved hjelp av sjekklisten for systematiske oversikter vedlagt Metodehåndboken på FHI (18). Uenighet om metodisk kvalitet i oversiktene løste vi

ved diskusjon eller ved hjelp av en tredje medarbeider. De ulike spørsmålene i sjekklisten og kriteriene for en samlet kvalitetsvurdering av en oversikt er i vedlegg 3.

Vurdering av risiko for systematiske skjevheter i primærstudier

To medarbeidere (Louise Forsetlund og Liv Giske) vurderte risiko for systematiske skjevheter i inkluderte primærstudier ved hjelp av programvaren Review Manager 5.03 (RevMan 5). Risiko for vurdering av systematiske skjevheter ble gjort både på studienivå (for eksempel randomiseringsprosedyren i et randomisert kontrollert forsøk) og på utfallsnivå (for eksempel infeksjon og sepsis). Vi valgte å føye til spørsmålene «*Were treatment groups similar at the baseline*» kopiert fra sjekklisten til J. Briggs (JBI Critical Appraisal Checklist for Randomized Controlled trials). Vi vurderte også om forvekslingsfaktorer (confoundere) var korrigert for når det gjaldt ikke-randomiserte studier og registerstudier. Under punktet «Incomplete outcome data (attrition bias)» vurderte vi frafall i gruppene og om analysene var gjort etter intention-to-treat-prinsippet (ITT), det vil si om alle deltakere hadde blitt analysert etter de gruppene de opprinnelig tilhørte. For å avgjøre om vi mistenkte selektiv rapportering benyttet vi enten protokollen for en studie, hvis den fantes, eller sjekket om metodekapitlets omtale av hvilke utfall som skulle undersøkes stemte med de som faktisk ble rapportert. Til slutt gjorde vi en totalvurdering av risikoen for systematiske skjevheter for hver studie. Feltene om randomisering og skjult allokering lot vi stå åpne for ikke-randomiserte studier og registerstudier siden dette ikke er aktuelt for denne type studier. Totalvurderingen av risiko for systematisk skjevhet inngår som ett element i Grade-vurderingene, se nedenfor. Uenighet om risiko for systematiske skjevheter i studiene ble løst ved diskusjon eller ved hjelp av en tredje medarbeider.

Uthenting av data

Én medarbeider (Liv Giske) trakk ut relevante data fra studiene til et datauttrekkskjema og førte deretter resultatene inn i verktøyet for beregning av effektestimater. Alle dataene ble sjekket av en annen medarbeider (Louise Forsetlund). Vi registrerte studiens formål, årstall for publikasjonen, førsteforfatter, land, studiedesign, varighet av studien, setting, antall deltakere, alder, tiltak, sammenliknende tiltak, utfall og resultater (vedlegg 6).

Analyser

Vi analyserte effektdata ved hjelp av programvaren Review Manager 5.03 (RevMan 5), og studiene er analysert etter studiedesign. Dataene er satt inn i forest plot under subgruppeoverskrifter etter studiedesign eller tidsepoke. Der det var mulig og hensiktsmessig sammenstilte vi dataene i metaanalyser. Vi brukte en «random effects»-modell, der man åpner for at det kan være systematiske forskjeller mellom primærstudiene. Statistisk heterogenitet (ulikhet) mellom studiene vurderte vi med Chi-

square (χ^2) test og I-square (I^2) verdier. En høy verdi ($I^2 > 50-60\%$) angir stor heterogenitet (19). Vi har beregnet relativ risiko (RR) for dikotome utfallsmål og gjennomsnittsforskjell for kontinuerlige utfallsmål og beregnet 95 % konfidensintervall (KI) for effektestimater. Ved alle andre beregninger har vi brukt effektestimater slik de er rapportert av forfatterne. «Subtotals» som uttrykk for et felles effektestimater er benyttet når studiene i en av subgruppene kunne sammenstilles og «no totals» er brukt når de ikke kunne sammenstilles. Kriteriene for at studiene ikke kunne sammenstilles var store ulikheter i inklusjonsperiode og populasjoner. Det har ikke vært behov for subgruppeanalyser. Resultater for utfallsmål der det ikke var mulig å beregne felles relative effektestimater eller gjennomsnittsforskjeller er satt opp i tabeller.

For diagnostisk nøyaktighet, PICO 2, har vi beskrevet de inkluderte systematiske oversiktene i tekst og i en tabell. Oversiktene er kvalitetsvurdert og listet opp med tittel, forfattere og sammendrag av resultatene. Vi har ikke gjort GRADE-vurderinger, men har gjort en vurdering av om resultatene fra oversiktene peker i samme retning.

Vurdering av tilliten til resultatene

For å vurdere hvilken tillit vi har til effektestimaterne brukte vi Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) (20) og dataverktøyet GRADEpro, <https://grade.pro.org/>. GRADE inkluderer i hovedsak fem kriterier, og for hvert uoppfyllt kriterium kan vi trekke ett eller to poeng avhengig av alvorlighetsgrad: 1) en vurdering av risiko for systematiske skjevheter («risk of bias»), 2) samsvar av resultater mellom studier (inconsistency), 3) sammenliknbarhet og generaliserbarhet, det vil si hvor like populasjonene, intervensjonene og utfallene i studiene er sammenliknet med de personer, tiltak og utfall man egentlig er opptatt av (indirectness), 4) hvor presise resultatestimatene er (imprecision), og 5) om det er risiko for publiseringsskjevhet (publication bias). Vi brukte studiedesign som utgangspunkt og vurderte så de fem kriteriene for å komme fram til grad av tillit til dokumentasjonen. Vi vurderte resultatene for hvert utfall på tvers av de inkluderte studiene for henholdsvis a) de objektivt målte som for eksempel infeksjoner og b) for smerte der blinding av deltakere har betydning. Når man inkluderer observasjonsstudier, er det mulig å vurdere oppgradering av tilliten til dokumentasjonen siden disse starter på «lav». Det gjøres ved å vurdere følgende tre kriterier: sterke eller veldig sterke assosiasjoner/sammenhenger mellom tiltak og utfall (det vil si at den beregnede effekten er så stor at det er usannsynlig at den skyldes tilfeldigheter), store eller veldig store dose-responseeffekter, der alle sannsynlige forvekslingsfaktorer (confounders) ville ha bidratt til å redusere effektestimater. Til slutt vil dette gi oss en samlet vurdering som vist i tabell 1. En nærmere beskrivelse finnes i artikkelen til Guyatt og medarbeidere fra 2011 (21).

Vi vurderte følgende utfall med hensyn på tillit til resultatene: Urinveisinfeksjon, sepsis, urinretensjon, totalt antall innleggelser, innleggelser over natten, innleggelser grunnet hematuri (blod i urinen) og 30-dagers dødelighet. Vi gjorde ingen eksplisitt vurdering av risiko for publikasjonsskjevhet. Alle vurderinger ble gjort av én person (Liv Giske) og sjekket av én annen (LF). Alle vurderinger ble så gjennomgått i felleskap. En tredje

person ble trukket inn der vi hadde behov for å diskutere graderingen med en uavhengig part eller der vi var uenige.

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

GRADE		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 uttrykke 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 uttrykke 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 uttrykke vår tillit til effektestimater.

Etiske og organisatoriske konsekvenser

Egne kapitler om etiske vurderinger og organisatoriske konsekvenser inngår ikke i denne metodevurderingen. For etiske vurderinger er begrunnelsen at dette ligger utenfor oppdraget siden et skifte til en allerede eksisterende metode ikke gir nye etiske utfordringer i denne sammenheng. Når det gjelder organisatoriske konsekvenser og relevante problemstillinger i tilknytning til oppdraget, inngår dette i den helseøkonomiske analysen. Vi har også et eget avsnitt i diskusjonsdelen, «Resultatenes betydning for praksis», der konsekvenser for praksis belyses og diskuteres.

RESULTATER

Søk etter systematiske oversikter og primærstudier

Søk etter systematiske oversikter

Vi søkte først etter systematiske oversikter publisert de siste fem årene som kunne dekke inklusjonskriteriene for PICO 1: effekt og sikkerhet av transperineal versus transrektal prostatabiopsitakning og PICO 2: diagnostisk nøyaktighet 2a) av transperineal versus transrektal prostatabiopsitakning og 2b) av målrettet versus systematisk prostatabiopsitakning. Søket etter systematiske oversikter ga 705 referanser etter at dubletter var fjernet. Etter gjennomlesning av tittel og sammendrag identifiserte vi 50 mulig relevante publikasjoner. Gjennom innledende søk etter bakgrunns litteratur hadde vi allerede identifisert flere systematiske oversikter som kunne dekke problemstillingene våre. For **PICO 1** var dette Pradere 2020 (22) og Bennett 2016 (23) og for **PICO 2b** var dette Goldberg 2020 (24) og Drost 2020 (25).

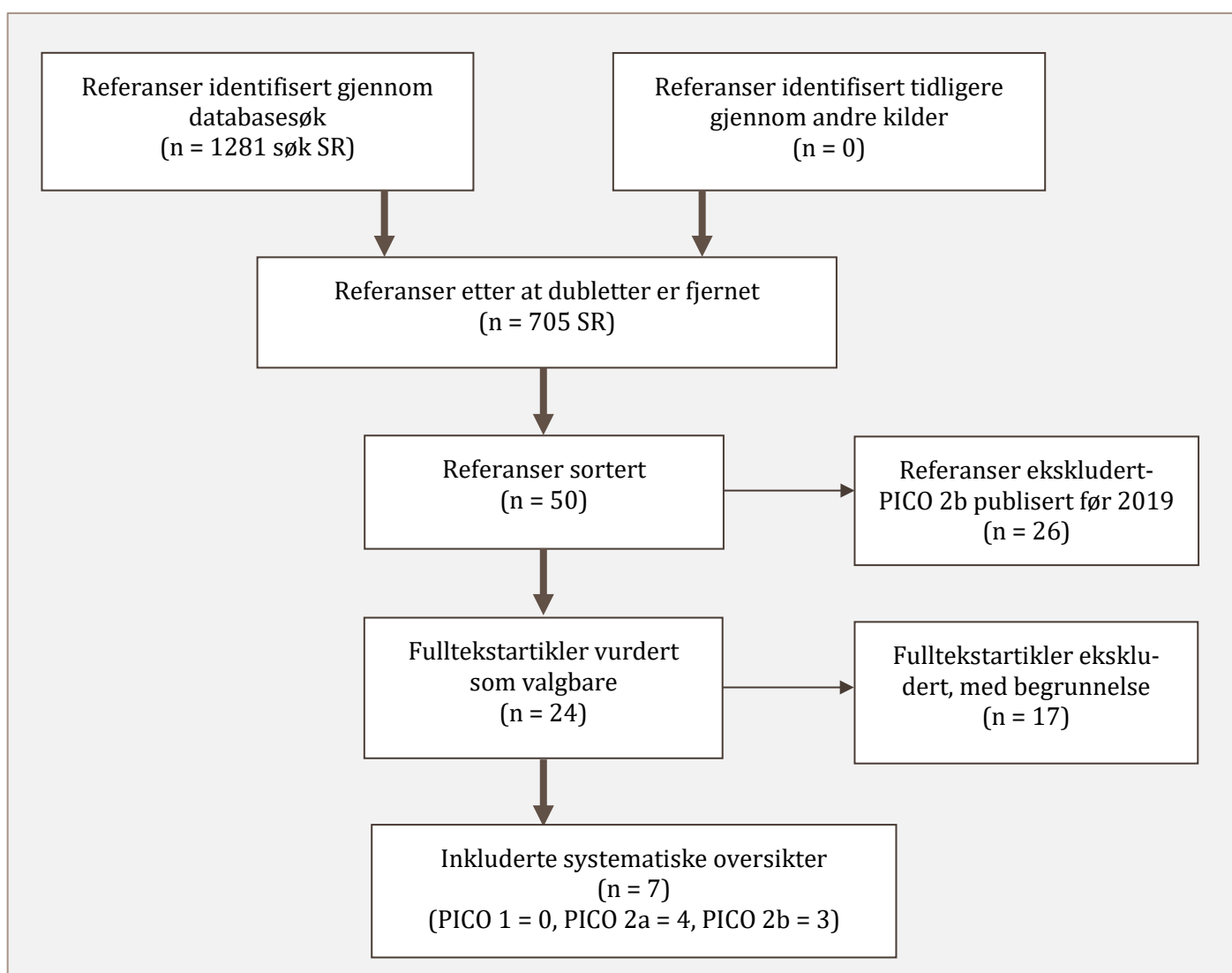
PICO 1 effekt og sikkerhet

Hverken Pradere 2020 (22) eller Bennett 2016 (23) hadde inkludert alle utfallsmål som var listet opp i inklusjonskriteriene våre i PICO 1. Vi gjennomgikk derfor søket for om mulig å identifisere systematiske oversikter som hadde hatt til hensikt å dekke alle utfallsmålene.

PICO 2 diagnostisk nøyaktighet (PICO 2a og PICO 2b)

Både Goldberg 2020 (24) og Drost 2020 (25) tilfredstilte inklusjonskriteriene i PICO 2b, og var vurdert til å ha høy kvalitet i den svenske metodevurderingen (4). Vi hentet derfor ikke inn systematiske oversikter til fulltekstgjennomgang for PICO 2b som var publisert tidligere enn søkedato (2019) i Goldberg 2020 (24) og Drost 2020 (25) med unntak av den systematiske oversikter til Kasivisvanathan 2019 (26) (se nedenfor).

Resultater av litteratursøket etter systematiske oversikter for PICO 1 effekt og sikkerhet og PICO 2a og 2b diagnostisk nøyaktighet



Figur 1: Flytskjema over prosessen med utvelgelse av systematiske oversikter

Inkluderte systematiske oversikter

Til sammen gikk 24 publikasjoner til fulltekstgjennomgang, inkludert Pradere 2020 (22), Bennett 2016 (23), Goldberg 2020 (24) og Drost 2020 (25).

PICO 1:

Vi identifiserte ingen systematiske oversikter publisert siste fem år som dekket problemstillingen i PICO 1. Vi gikk derfor videre til å søke etter relevante primærstudier for effekt og sikkerhet.

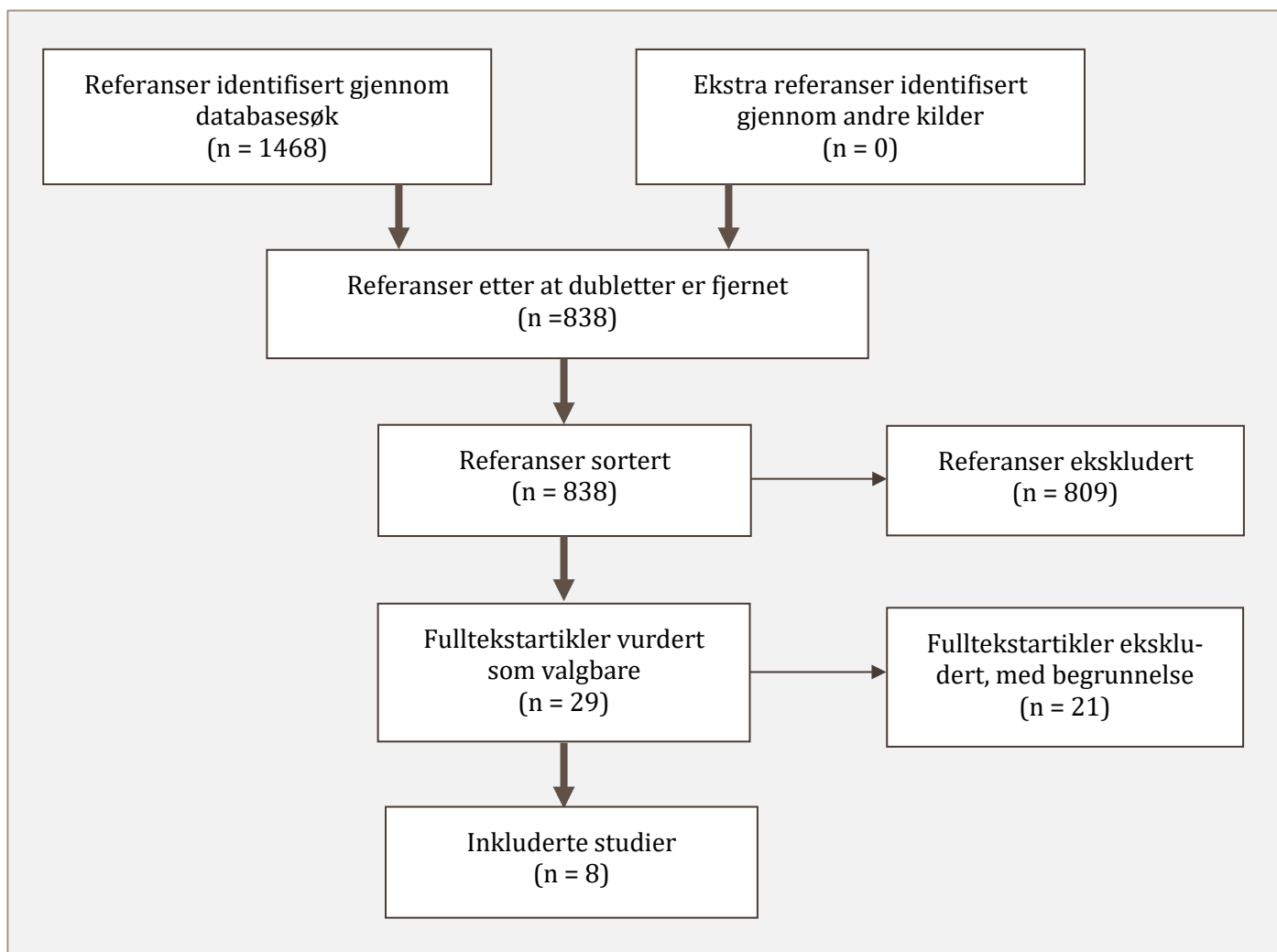
PICO 2:

For PICO 2a inkluderte vi fire relevante publikasjoner publisert siste fem år. For PICO 2b inkluderte vi tre systematiske oversikter inkludert publikasjonene til Goldberg 2020 (24) og Drost 2020 (25) Resultatene for PICO 2a og b er beskrevet i avsnitt «Diagnostisk nøyaktighet, PICO 2»

Ekskluderte systematiske oversikter

Ekskluderte systematiske oversikter med eksklusjonsgrunn er plassert i vedlegg 4. Vanligste årsak til eksklusjon var annet språk, hadde ikke med alle utfall og konferanse-sammendrag.

Resultater av litteratursøket etter primærstudier for PICO 1



Figur 2 Flytskjema over prosessen med utvelgelse av primærstudier

Ekskluderte primærstudier

Tabell med ekskluderte studier er plassert i vedlegg 4. Vanligste årsaker til eksklusjon var ikke-relevant studiedesign, konferansesammendrag, ikke-relevant sammenlikningsgruppe og språk.

Pågående studier

Liste over pågående studier er plassert i vedlegg 5.

Beskrivelse av primærstudier

Inkluderte primærstudier i PICO 1

Vi inkluderte til sammen åtte studier. En beskrivelse av studiene er gitt i tabell 2 og vedlegg 6. Fire var randomiserte kontrollerte studier (RCT-er): Cerruto 2014 (7), Guo

2015 (27), Udeh 2015 (28) og Wegelin 2019 (29), én var en ikke-randomisert prospektiv kontrollert studie, Huang 2019 (30), og tre var registerstudier: Berry 2020 (31), Tamhankar 2020 (32) og Togo 2014 (33). Wegelin 2019 har to publikasjoner der hovedstudien (34) undersøkte deteksjonsrate, mens oppfølgingsstudien (29), som er relevant for vårt formål, undersøkte uønskede hendelser.

RCT-ene var fra henholdsvis Italia, Taiwan, Nigeria og Nederland, og den ikke-randomiserte studien var fra Taiwan. Berry 2020 var fra England og populasjonen i denne registerstudien inngår sannsynligvis i registerstudien til Tamhankar og medarbeidere (2020) som var fra Storbritannia. Den tredje studien, Togo 2014, som vi klassifiserte som en registerstudie siden den var en nasjonal multisenterstudie, var fra Japan.

Populasjonen i RCT-ene og i den ikke-randomiserte studien var menn uten tidligere biopsi. Unntaket er Wegelin 2019 som har tre armer der deltakerne i to av armene hadde gjennomgått en systematisk biopsi med negativt resultat. I to av registerstudiene var det ikke mulig å identifisere hvilke personer som var uten tidligere biopsi ved undersøkelsen. Vi antar at det kan inngå personer med både mistenkt og diagnostisert prostatakraft i studiene. I Berry 2020 var alle diagnostisert med prostatakraft.

To randomiserte og én ikke-randomisert studie (Cerruto 2024, Guo 2015, Huang 2019) utførte systematisk ultralydguidede biopsier. I Udeh 2015 var guidingen med finger. Studien til Wegelin og medarbeidere (2019) hadde tre armer. I to av armene ble det utført transrektale biopsier, enten kognitiv ultralydveiledet eller MRI-veiledet. Etter innspill fra fagekspertene har vi ikke hentet ut data fra armen om transrektale biopsier med MRI-veiledning (in-bore, MRI-TR, n = 77, tabell 2). Årsaken er at denne metoden benyttes lite i Norge samt at det ble tatt vesentlig færre biopsier i denne gruppen sammenliknet med de øvrige. I de to gjenværende gruppene ble det i tillegg til de målrettede biopsiene utført systematiske biopsier med bruk av templat. I Wegelin 2019 ble det derfor utført flere biopsier enn i de øvrige randomiserte og ikke-randomiserte studiene, men alle studiene utførte like mange stikk i transperineal og transrektal gruppe.

De tre registerstudiene, Berry 2020, Tamhankar 2020 og Togo 2014 rapporterte ikke spesifikt hvilken type bildediagnostikk som var brukt, men sannsynligvis var de utført systematisk ultralydveiledet. Ifølge Berry 2020 og Tamhankar 2020 ble biopsiene for transperineal gruppe tatt i narkose med templat og da med vesentlig flere biopsitakinger enn i transrektal gruppe (20 til 24 versus 12). For Togo 2014 fant vi ingen informasjon om prosedyrer.

Alvorlighetsgrad av uønskede hendelser etter kirurgiske prosedyrer kan klassifiseres på ulike måter, og et anerkjent system er Clavien-Dindo som går fra 0 (ingen) til 5 (død). Ved kategori 1 behøves for eksempel fysioterapi eller lette smertestillende, og ved kategori 2 behøves medikamentell behandling som for eksempel antibiotika. Kategori 3 og over er alvorlige hendelser med behov for kirurgiske, endoskopiske eller radiologiske intervensjoner samt intensivbehandling og eventuelt dødelig utfall (C-D 5) (35).

I RCT-en til Guo og medarbeidere (2019) var uønskede hendelser delt opp i «Minor» og «Major». Vi har stort sett bare oppgitt data for «Major» – det vil si alvorlige uønskede hendelser, men presiserer i teksten der vi har oppgitt begge typer. I Wegelin 2019 graderte de hendelsene etter Clavien-Dindo systemet, men ingen alvorlige hendelser fra grad 3 og oppover oppsto. I registerstudien til Berry og medarbeidere (2020) rapporterte forfatterne uønskede hendelser tilsvarende Clavien-Dindo grad 3 og over. Vi antar også at komplikasjonene i Tamhankar 2020 stort sett var alvorlige siden det var registerdata fra National Hospital Episode Statistics (HES) og hyppigste årsak til (re)innleggelser var oppgitt, se også vedlegg 6. De øvrige studiene hadde ikke spesifisert alvorlighetsgraden av de uønskede hendelsene.

De fleste studiene oppga en oppfølgingsperiode på 30 dager. I Guo 2015 og Huang 2019 var oppfølgingsperioden 7 dager, mens den ikke var oppgitt i Udeh 2015.

To randomiserte kontrollerte studier (Cerruto 2014 og Guo 2015) og én ikke-randomisert studie (Huang 2019) hadde undersøkt deteksjonsrate for transperineal og transrektale biopsier. Disse resultatene omtales ikke videre, men resultatene fra Cerruto 2014 og Guo 2015 er inkludert i den systematiske oversikten til Xiang 2019 som omtales under PICO 2.

Tabell 2: Beskrivelse av populasjon, intervensjon, sammenlikningsgruppe (kontroll), inklusjonsperiode, alvorlighetsgrad av uønskede hendelser og oppfølgingstid i de inkluderte studiene.

Førsteforfatter og publikasjonssår, land, inklusjonsperiode	Populasjon	Intervensjon Antall, n TP – type	Kontroll Antall, n TR - type	Inklusjonsperiode	Alvorlighetsgrad av uønskede hendelser	Oppfølging
Berry 2020 (31) Register England 2014-2017	Diagnostisert med prostatakreft	N = 13 723 I narkose og templat med 20-24 stikk	N = 59 907 Sannsynligvis 12 stikk	2014-2017 Inngår sannsynlig i Tamhankar	Clavien–Dindo 3	30 dager
Cerruto 2014 (36) RCT Italia -	Biopsinaive	N = 54 Systematisk ultralydguidet. Lokalbedøvelse, nerveblokkade	N = 54 Systematisk ultralydguidet	Ikke rapportert	Ikke rapportert	30 dager
Guo 2015 (27) RCT Taiwan 2012-2014	Biopsinaive	N = 173 Systematisk ultralydguidet. Lokalbedøvelse, nerveblokkade	N = 166 Systematisk ultralydguidet	2012-2014	Definert* -Minor -Major	Telefonintervju 7ende dag
Huang 2019 (30) Ikke-randomisert Taiwan, Kina 2015-2017	Biopsinaive	N = 130 Systematisk ultralydguidet Lokalbedøvelse, nerveblokkade.	N = 108 Systematisk ultralydguidet	2015-2017	**Major: infeksjoner Minor: blødning og urinretensjon	7-dager. Hematuri besvart i spørreskjema dag 7
Tamhankar 2020 (32) Register	Alle med gjennomgått biopsi	N = 98 588	N = 387 879 Sannsynligvis 12 stikk	Analyser for: 2008-2019	National Hospital Episode	28-dager

UK 2008-2019 2017-2019		I narkose og templat med 20- 24 stikk.		2017-2019	Statistics (HES) data	
Togo 2014 (33) Multisenter 46 sentre/register Japan 2011	Alle med gjennomgått biopsi	N = 1234 Ikke rapportert	N = 4358 Ikke rapportert	2011	Ikke rapportert	30 dager
Udeh 2015 (28) RCT Nigeria 2011	Ikke rappor- tert	***N = 45 Systematisk guidet med finger, Lokalbedøvelse: nerveblokkade	***N = 30 Systematisk guidet med finger	2011	Ikke rapportert	-
Wegelin 2019 (29) RCT Nederland 2014-2017	Gjennomgått biopsi (neg. systematisk) mistenkt kreft	FUS-TP, n= 79 Målrettet MR-ul- tralyd-fusjonert i narkose etterfulgt av systematiske biopsier med bruk av standardisert templat	COG-TR, n = 78 Målrettet MR kognitiv ultralyd- veiledet etter- fulgt av syste- matiske biopsier med bruk av standardisert templat	2014-2017	Clavien-Dindo Ingen over grad 2	30 dager
			****MRI-TR, n=77 MR målrettet og MR veiledet in- bore			

* Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 as a ref. 16

** Grupperer type (og ikke grad av) komplikasjon som minor: blødning og urinretensjon, mens øvrige komplikasjoner - som ulike typer infeksjoner - indirekte vurderes som major eller mer alvorlig antakeligvis.

*** Stort frafall i begge grupper – se risiko for systematiske skjevheter.

****Vi trekker ikke ut disse dataene siden metoden ikke utføres i Norge, se tekst.

TP: transperineal

TR: transrektal

MR/MRI: magnetresonanstomografi/magnetic resonance imaging

RCT: randomisert kontrollert studie

Fremstilling av utfall og resultater

I tabell 3 nedenfor har vi listet opp utfallene i de inkluderte studiene. Infeksjonsrelaterte komplikasjoner er delt opp i «Lokale infeksjoner» med undergruppene urinveisinfeksjoner, epididymitt og prostatitt, «Totalt antall infeksjoner», «Generaliserte infeksjoner», «Fever over 38,5 grader» og «Sepsis». Kategoriene er ikke nødvendigvis gjensidig utelukkende, og er begrunnelsen for denne oppdelingen siden én pasient kan være inkludert i flere kategorier. Pasienter som er listet opp under infeksjoner kan dermed også inngå i de ulike utfallsmålene som omhandler innleggelser på grunn av komplikasjoner i forbindelse med biopsitakning.

Den store registerstudien til Tamhankar og medarbeidere (2020) (32) presenterte resultatene for uønskede hendelser for tidsperioden 2008 -2019, men også for tidsperioden 2017-2019. Vi vurderte at tidsperioden 2017-2019 var mest relevant for denne metodevurderingen, men presenterer også resultatene for hele tidsperioden for å se tidsutviklingen. Berry 2020 (31) dekker tidsperioden fra 2014 til 2017 og kunne for enkelte utfallsmål tilsynelatende blitt sammenstilt med Tamhankar 2020 for tidsperioden 2017-2019. Siden studiene var for ulike ($I^2 > 97\%$, $P = 0,001$, pasientpopulasjonen i Berry 2020 omhandlet kun pasienter diagnostisert med kreft og dermed ulik populasjon i Tamhankar 2020 samt at noen pasienter muligens inngår i begge studier) presenterer vi imidlertid resultatene hver for seg. Ulikhetene mellom Tamhankar 2020 og Togo 2014 (33) var også relativt store, muligens fordi utfallene var registrert over ulike tidsrom (2011 versus 2017-2019 og 2008-2019), og vi sammenstiller heller ikke disse resultatene.

Registerstudiene til Berry og medarbeidere (2020) og Tamhankar og medarbeidere (2020) rapporterte at det ble utført omtrent dobbelt så mange biopsier per pasient i transperineal sammenliknet med transrektal gruppe (20 til 24 versus 12). Antall stikk kan øke risiko for urinretensjon og antakeligvis også noe for hematuri (mange stikk i prostata). Ved dagens metode der transperineal prosedyre fortrinnsvis tas målrettet i lokalbedøvelse vil antall biopsier være tilnærmet lik ved transperineal og transrektal prosedyre. Resultatene som fremkommer nedenfor, vil derfor ha begrenset gyldighet for utfallsmålene urinretensjon og hematuri. Den begrensede gyldigheten (indirectness) reflekteres i GRADE-vurderingene våre.

For smerterapportering var resultatene gitt som median med interkvartil range (IQR) og gjennomsnitt med standardavvik. Det kan være mulig å regne om median og interkvartilrange (IQR) til gjennomsnitt og standardavvik for å kunne sammenstille dataene. De inkluderte studiene var imidlertid utført på tre ulike kontinenter, og smerterapportering er kulturavhengig. Vi vurderte derfor at det ikke var relevant å sammenstille dataene fordi populasjonene var forskjellige. I tillegg var dataene skjevfordelte.

Tabell 3: Oversikt over utfall i de inkluderte studiene.

	Berry 2020 (31) Register	Cerruto 2014 (36) RCT	Guo 2015 (27) RCT	Huang 2019 (30) Ikke-rando- misert	Tamhankar 2020 (32) Register	Togo 2014 (33) Register	Udeh 2015 (28) RCT	Wegelin 2019 (29) RCT
Inklusjons- periode	2014- 2017	-	2012- 2014	2015-2017	2008-2019 2017-2019	2011		2014-2017
Infeksjoner totalt					Vi beregner	x		
Lokale infeksjoner								
• Urinveisinfek- sjon-UVI				x	x	x		x
• Epididymitt*				x		x		
• Prostatitt				x		x		
Infeksjon generelt					x			

Feber over 38,5 grader		x	x	x				x
Sepsis	x		x	x	x			
Urinretensjon	x	x		x				x
Blødning								
• Mild hematuri		x	x	x				x
• Alvorlig hematuri	x		x					
• Rektal		x	x					
Totalt antall innleggelser				x	x	x		
Innleggelser samme dag	x							
Hyppigste årsak til innleggelse					x			
Dødelighet	x	ingen	ingen	ingen	x	ingen	ingen	ingen
Smerte		x	x	x			x	
**Deteksjonsrate		x	x	x				
Tid prosedyre			x					
Kostnader	x				x			

*Bitestikkelbetennelse

**Dekket i PICO 2

UVI: urinveisinfeksjon

Risiko for systematiske skjevheter i inkluderte studier

Vi har brukt Risk of Bias-tabellen fra RevMan for alle studiene, men siden det også inngår observasjonsstudier i denne vurderingen har vi føyd til spørsmålet: «Were treatment groups similar at the baseline». For de to første spørsmålene «Random sequence generation (selection bias)» og «Allocation concealment (selection bias)» har vi ikke fylt inn vurderinger for observasjonsstudiene, siden de benytter andre metoder for fordeling til grupper. Disse rubrikkene fremstår derfor som tomme i figuren (figur 3). For spørsmål nummer tre – om ulikheter ved baseline - rapporterte flere studier ulik prostatastørrelse i transperineal og transrektal gruppe. Det var ikke mulig å blinde hverken pasienter eller personalet ved biopsitakingene, og personalet som foretok målingene var heller ikke blindet i de fleste studiene. Imidlertid tror vi ikke at dette hadde betydning for de resultatene som var målt objektivt. I følge Cochrane-håndboka skal vi da ikke trekke for systematiske skjevheter. For utfallsmålet «smerte» trakk vi for manglende blinding. For spørsmålet «selective reporting» har vi ikke trukket fordi vi først og fremst skulle undersøke uønskede hendelser der vi ikke mistenkte at noen var utelatt. Studien til Wegelin og medarbeidere (2020) (29) hadde protokoll, og alle utfall som var rapportert i protokollen var rapportert i studien. I de øvrige studiene var alle utfall som var beskrevet i metodekapittelet også rapportert i resultatene. Under spørsmålet «Other bias» vurderte vi om observasjonsstudiene hadde justert for forvekslingsfaktorer (confounders). De fleste observasjonsstudiene hadde ikke korrigert for forvekslingsfaktorer. Unntaket er Berry 2020 (31) som justerte for forvekslingsfaktorer for alle utfallsmålene. Under dette spørsmålet har vi også trukket når det er manglende

rapportering, eller annet som ikke er trukket for tidligere. Til slutt har vi gjort en totalvurdering for studien.

I Cerruto 2014 (36) var det manglende eller uklar rapportering for flere av spørsmålene. Studien til Udeh og medarbeidere (2015) (28) hadde manglende informasjon om de fleste spørsmålene. Det var blant annet ikke oppgitt baselineverdier for de to gruppene, og antall som falt fra i hver gruppe var ikke mulig å identifisere. Vi har kontaktet førsteforfatter, men ikke fått svar. I studiene som målte smerte, Cerruto 2014, Guo 2015 (27), Huang 2019 (30) og Udeh 2015, trakk vi for manglende blinding (vedlegg 8) siden vi mener dette kan ha påvirket resultatet. Dette reflekteres imidlertid først i GRADE-vurderingene for utfallet. Unntaket er studien til Udeh og medarbeidere (2015) der vi kun hentet ut data for smerte.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Were treatment groups similar at the baseline	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias	Total
Berry 2020			+	+	+	+	+	+	+
Cerruto 2014	?	?	?	+	+	?	+	?	-
Guo 2015	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Huang G 2019			?	+	+	?	+	?	?
Tamhankar 2020			?	+	+	?	+	?	?
Togo 2014			?	+	+	?	+	?	?
Udeh 2015	?	-	?	-	+	-	+	-	-
Wegelin 2019	+	+	+	+	+	+	+	?	+

Figur 3: Risiko for systematiske skjevheter i de inkluderte studiene. Rubrikkene er tomme for de to første spørsmålene for observasjonsstudiene siden disse studiene hverken er randomiserte eller har skjult allokering..

Effekter av tiltak, PICO 1

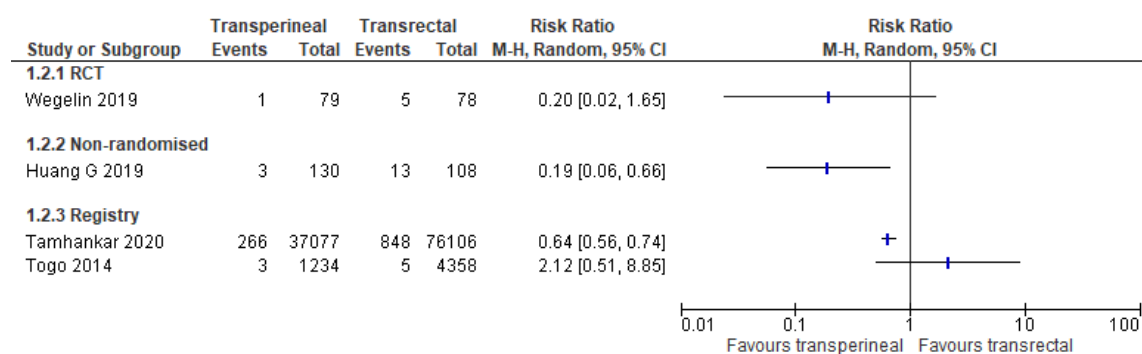
Lokale infeksjoner

Fire studier listet opp antall lokale infeksjoner, men på ulike måter (tabell 3). I RCT-en til Wegelin og medarbeidere (2019) (29) forekom kun urinveisinfeksjoner av mild alvorlighetsgrad (Clavien Dindo grad 1 og 2). I den ikke-randomiserte studien til Huang og medarbeidere (2019) (30) hadde forfatterne registrert type infeksjon som urinveisinfeksjon, epididymitt (betennelse i bitestikkelen) og prostatitt, men ikke rapportert alvorlighetsgrad. Tilsvarende var registrert i registerstudien til Togo og medarbeidere (2014) (33). I Tamhankar 2020 (32) hadde forfatterne registrert urinveisinfeksjoner som vi antar var av alvorlig karakter, men Clavien-Dindo grad var ikke rapportert.

UVI - urinveisinfeksjon

Antall urinveisinfeksjoner var rapportert i fire studier; én RCT, Wegelin 2020 (29), én ikke-randomisert studie, Huang 2019 (30), og i de to registerstudiene Tamhankar 2020 (32) og Togo 2014 (33).

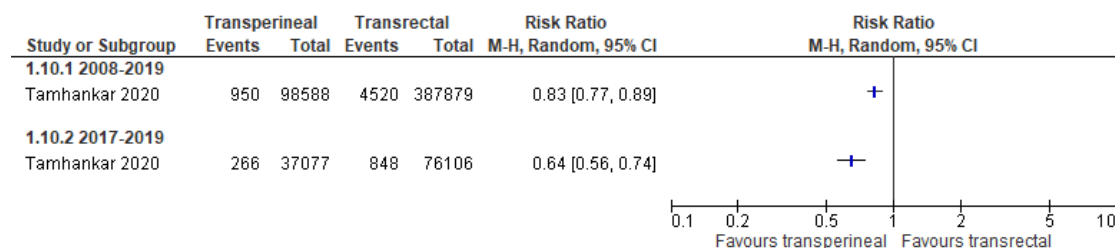
I Wegelin 2019 og Togo 2014 oppsto få hendelser og konfidensintervallene var svært brede (figur 4). Fire av pasientene i Wegelin 2019 måtte innlegges (totalt inkluderte: 234), men det var ikke rapportert hvilken gruppe de tilhørte. For Huang 2019 oppsto også relativt få hendelser (2,3 % versus 12,0 %), men med en overvekt i transrektal gruppe (RR = 0,19 [95 % KI: 0,06 til 0,66], figur 4). I Tamhankar 2020 rapporterte forfatterne en lavere forekomst av urinveisinfeksjoner i transperineal sammenliknet med transrektal gruppe (RR = 0,64 [95 % KI: 0,56 til 0,74], figur 4).



Figur 4: Antall urinveisinfeksjoner rapportert i fire studier; én RCT, én ikke-randomisert studie og to registerstudier.

Målt over hele tidsperioden 2008-2019 i Tamhankar og medarbeideres studie (2020) var resultatet tilsvarende resultatet for de to siste årene av perioden (RR = 0,83 [95 % KI: 0,77 til 0,89], figur 5). Prosentvis andel tilfeller i transperineal gruppe var 0,96 % versus 1,17 % i transrektal gruppe for perioden 2008-2009 og 0,72 % versus 1,11 % for perioden 2017 -2019. Konfidensintervallene er ikke overlappende og kan indikere

at forskjellen mellom gruppene økte i perioden 2017-2019 til fordel for transperineal biopsitakning.

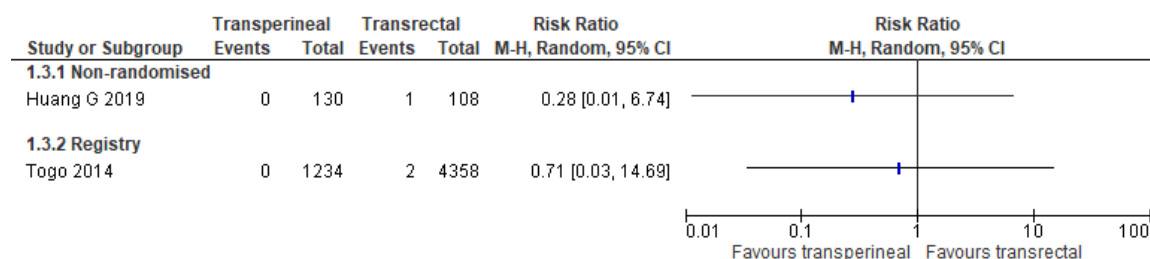


Figur 5: Antall urinveisinfeksjoner i perioden 2008-2019 og 2017-2019 rapportert i Tamhankar 2020.

Vi vurderte tilliten til resultatene for urinveisinfeksjon som lav (GRADE: lav, se tabell 13).

Epididymitt

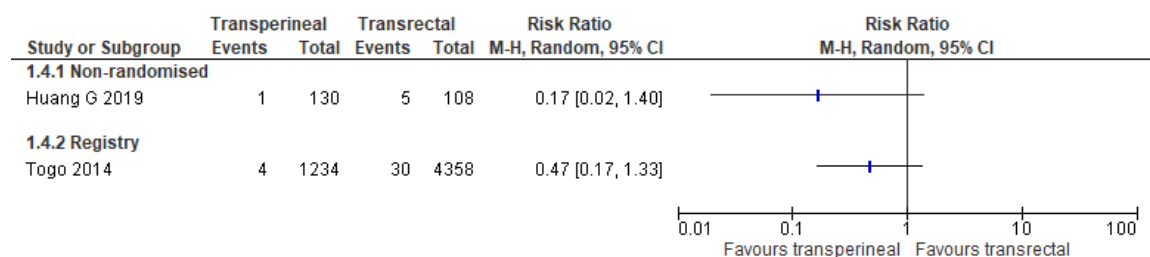
To studier, den ikke-randomiserte studien til Huang og medarbeidere (2019) (30) og registerstudien til Togo og medarbeidere (2014) (33) rapporterte ingen forekomst av epididymitt i transperineal gruppe og henholdsvis ett og to tilfeller i transrektal gruppe (figur 6).



Figur 6: Forekomst av epididymitt rapportert i én ikke-randomisert studie og i én registerstudie.

Prostatitt

Noen flere tilfeller av prostatitt oppsto i gruppen som gjennomgikk transrektale biopsier, men i begge studiene, Huang 2019 (30) og Togo 2014 (33), krysser konfidensintervallene for effektmålene i sammenlikningen transperineale og transrektale biopsier linjen for ingen effekt (figur 7).



Figur 7: Forekomst av prostatitt rapportert i én ikke-randomisert studie og i én registerstudie.

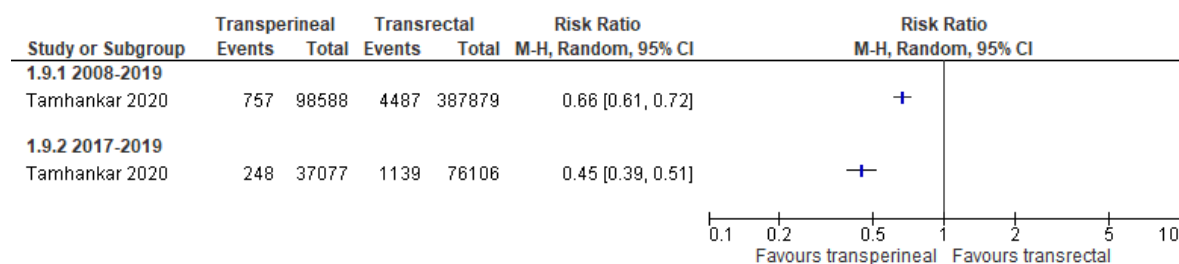
Totalt antall pasienter med symptomatisk infeksjon

Kun én studie hadde oppgitt totalt antall pasienter med infeksjoner. Registerstudien til Togo og medarbeidere (2014) (33) rapporterte infeksjon hos 7 av 1234 (0,6 %) pasienter i transperineal gruppe versus 36 av 4358 (0,8 %) i transrektal gruppe (RR = 0,69, 95 % KI 0,31 til 1,54).

Generelle infeksjoner

Det var kun registerstudien til Tamhankar og medarbeidere (2020) (32) som hadde generelle infeksjoner som utfall. I perioden 2017-2019 oppsto det færre generelle infeksjoner i transperineal gruppe (0,67 %) sammenliknet med transrektal gruppe (1,50 %) (RR = 0,45 [95 % KI: 0,39 til 0,51], figur 8).

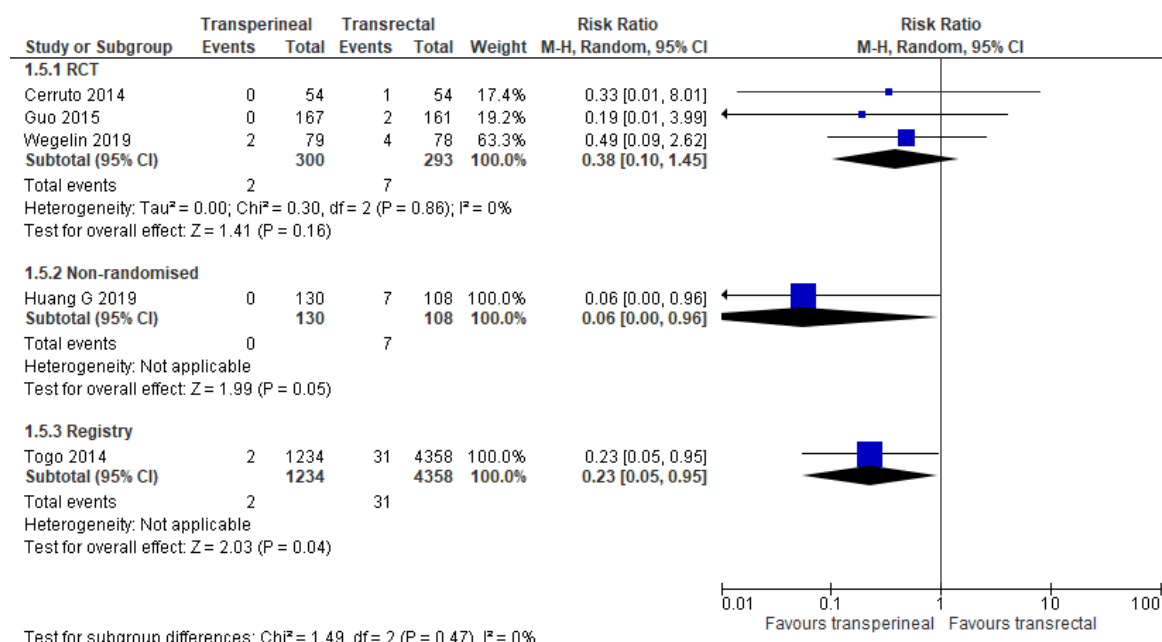
Over hele tidsperioden fra 2008 -2019 var forskjellen også til fordel for transperineal gruppe (0,77 % i transperineal versus 1,16 % i transrektal gruppe: RR = 0,66 [95 % KI: 0,61 til 0,72], figur 8). Konfidensintervallene for de to tidsperiodene er ikke overlappende, og indikerer at forskjellen mellom gruppene var større i perioden 2017-2019 enn i perioden 2008-2019.



Figur 8: Generelle infeksjoner over perioden 2008-2019 og over de to siste årene i perioden i registerstudien til Tamhankar 2020.

Feber over 38,5 grader Celsius

Tre RCT-er (27;29;36), én ikke-randomisert studie (30) og én registerstudie (33) målte forekomsten av feber over 38,5 grader. Siden utfallsmålet er såpass spesifisert vurderte vi at vi kunne slå sammen resultatene for de tre RCT-ene. Feber over 38,5 grader forekom svært sjeldent i de randomiserte og ikke-randomiserte studiene. I de randomiserte studiene var forekomsten 0,67 % (2 av 300) i transperineal gruppe og 2,39 % (7 av 293) i transrektal gruppe (RR = 0,38 [95 % KI: 0,10 til 1,45], figur 9). Tilsvarende resultater for den ikke-randomiserte studien, Huang 2019 (30), var henholdsvis 0 % (0 av 130) og 6,48 % (7 av 108), RR = 0,06 [95 % KI: 0 til 0,96]), det vi si en forskjell mellom gruppene til fordel for transperineal prosedyre. I registerstudien fra Japan, Togo 2014 (33), fant de også færre tilfeller i transperineal sammenliknet med transrektal gruppe (RR = 0,23 [95 % KI: 0,05 til 0,95]). For alle beregningene var konfidensintervallene svært brede.



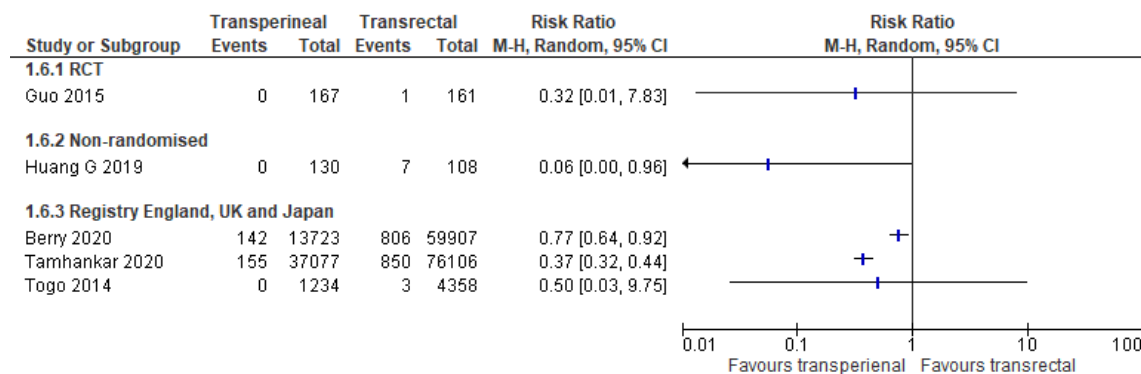
Figur 9: Antall personer med feber over 38,5 grader etter transperineal sammenliknet med transrektal prostatabiopsi i tre RCTer, én ikke-randomisert studie og én registerstudie.

Sepsis

Én RCT, Guo 2015 (27), én ikke-randomisert studie, Huang 2019 (30), og de tre registerstudiene, Berry 2020 (31), Tamhankar 2020 (32) og Togo 2014 (33), rapporterte forekomsten av sepsis.

Som for utfallsmålet «feber over 38,5 grader» var forekomsten av sepsis svært lav i både RCT-ene og i den ikke-randomiserte studien samt i registerstudien fra Japan, Togo 2014. Disse studiene rapporterte ingen hendelser i transperineal gruppe, mens det oppsto henholdsvis én, syv og tre hendelser i transrektal gruppe (figur 9).

I de to registerstudiene fra England og Storbritannia oppsto flere tilfeller av sepsis i transrektal gruppe. I Berrys 2020 oppsto 142 (1,03 %) tilfeller i transperineal gruppe og 806 (1,35 %) i transrektal gruppe. Justert for biopsitidspunkt, alder, etnisitet, komorbiditet og lav sosioøkonomisk status oppga forfatterne en justert risikodifferanse på aRD = -0,4% (95 % KI: -0,6 til -0,2), tabell 4. Ved beregning av relativ risiko, som samsvarte med resultatene justert for forvekslingsfaktorer, fant vi RR = 0,77 (95 % KI: 0,64 til 0,92). For Tamhankar 2020 var beregnet RR = 0,37 (95 % KI: 0,32 til 0,4) til fordel for transperineal biopsitakning (figur 10).



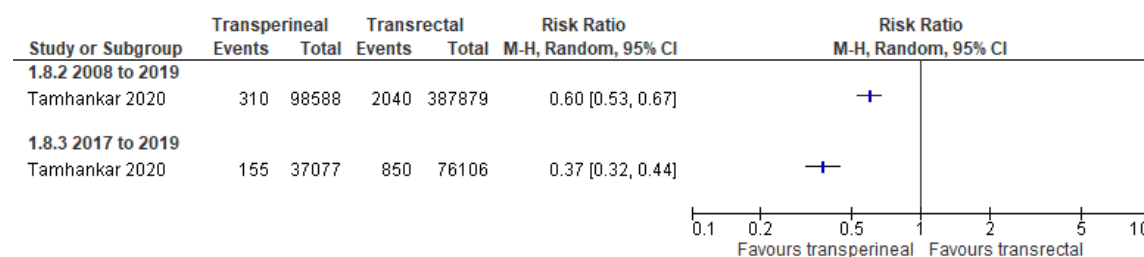
Figur 10: Forekomst av sepsis etter prostatabiopsi i én RCT, én ikke-randomisert studie og tre registerstudier.

Tabell 4: Berry 2020 (31): Reinnleggelser på grunn av sepsis justert for biopsitidspunkt, alder, etnisitet, komorbiditet og lav sosioøkonomisk status.

	Transperineal N=13 723	Transrektal N=59 907	aRD (95 % KI)
Reinnleggelse sepsis, n (%)	142 (1,03)	806 (1,35)	aRD*: -0,4% (-0,6 til -0,2) færre TP

*aRD: "Generalized linear model were used to estimate the adjusted risk difference (aRD) between the groups."

I figur 11 har vi illustrert forekomsten av sepsis i Tamhankar 2020 for perioden 2008 - 2019 og for 2017-2019. Figuren viser at forskjellen mellom transrektal og transperineal gruppe har økt de siste to årene til fordel for transperineal gruppe (2008-2019: 0,31 % i transperineal versus **0,53 %** i transrektal gruppe: RR = 0,60 [95 % KI: 0,53 til 0,67] og 2017-2019: 0,42 % i transperineal versus **1,12 %** i transrektal gruppe RR: 2017-2019 = 0,37 [95 % KI: 0,32 til 0,44]), og det er ingen overlapp i konfidensintervall. Tamhankar 2020 angir at årsak til sepsis i transperineal gruppe kom ikke som følge av urinretensjon, men representerer «true figures». Forfatterne påpekte at spesielt for sepsis hadde det skjedd en økning i antall tilfeller, og da for transrektale biopsier med en dobling de to siste årene sammenliknet med hele perioden (32):



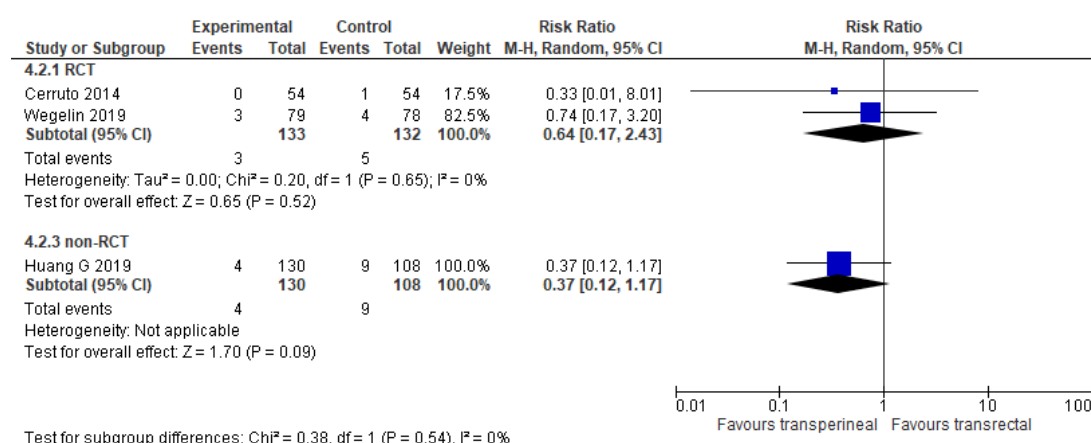
Figur 11: Forekomst av sepsis i perioden 2008-2019 og 2017-2019 rapportert i registerstudien til Tamhankar og medarbeidere (2020).

Vi vurderte tilliten til resultatene for sepsis som middels (GRADE: middels, se tabell 13).

Urinretensjon

Fem studier målte forekomst av urinretensjon; to RCT-er, Cerruto 2014 (36) og Wegelin 2019 (29), én ikke-randomisert studie, Huang 2019, og to registerstudier, Berry 2020 (31) og Tamhankar 2020 (32).

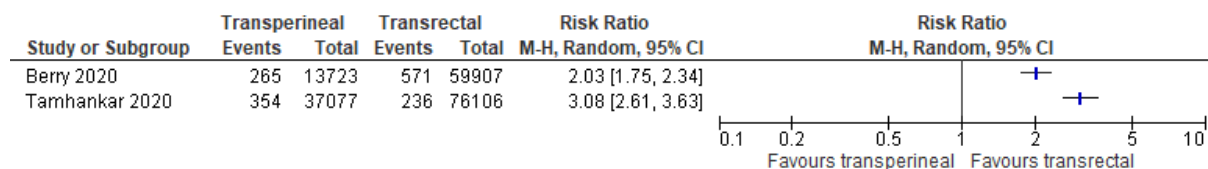
Forekomsten i de to RCT-ene og i den ikke-randomiserte studien var svært lav, og konfidensintervallene for forskjell mellom transperineal og transrektal gruppe for det samlede effektestimater for RCT-ene (RR = 0,64 [95 % KI: 0,17 til 2,43]) og for den ikke-randomiserte studien (RR = 0,37 [95 % KI: 0,12 til 1,17], figur 12) krysser linjen for ingen effekt.



Figur 12: Urinretensjon etter prostatabiopsi målt i to RCT-er og én ikke-randomisert studie.

I den engelske registerstudien, Berry 2020, rapporterte forfatterne vesentlig flere alvorlige tilfeller av urinretensjon med sykehusinnleggelse (Clavien-Dindo 3) i transperineal (1,9%) sammenliknet med transrektal gruppe (1,0 %). Justert for biopsitidspunkt, alder, etnisitet, komorbiditet og lav sosioøkonomisk status oppga de en justert risikodifferanse på aRD = 1,1 % (95 % KI: 0,7 til 1,4), tabell 5. Beregnet relativ risiko ga samsvarende resultat (RR = 2,03 [95 % KI: 1,75 til 2,34], figur 13).

Antall pasienter innlagt for urinretensjon i Tamhankar og medarbeideres studie (2020) var 354 (0,95 %) i transperineal gruppe og 236 (0,31 %) i transrektal gruppe for perioden 2017-2019 (beregninger hentet fra tabell 8). Dette var den hyppigste årsaken til innleggelse i transperineal gruppe (se også tabell 8), og risikoen for innleggelse var tre ganger så høy etter transperineal sammenliknet med transrektal biopsitakning (RR = 3,08 [95 % KI: 2,61 til 3,63], figur 14). For hele perioden 2008-2019 i Tamhankar og medarbeideres studie (202) var RR = 2,66 (95 % KI: 2,47 til 2,86), figur 14.

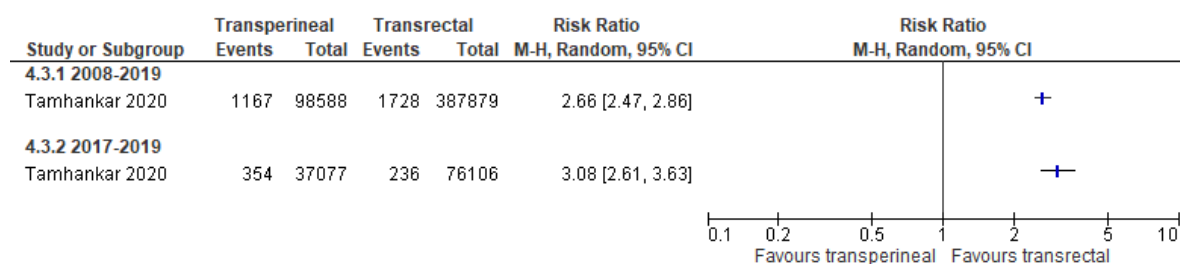


Figur 13: Urinretensjon etter prostatabiopsi målt i registerstudien til Berry og medarbeidere (2020) og i Tamhankar 2020 for perioden 2017-2019.

Tabell 5: Berry 2020 (31): Reinnleggelser på grunn av urinretensjon justert for biopsitidspunkt, alder, etnisitet, komorbiditet og lav sosioøkonomisk status.

	Transperineal N=13 723	Transrektal N=59 907	aRD (95 % KI) MD (95 % KI)
Reinnleggelse urinretensjon, n (%)	265 (1,93)	571 (0,95)	aRD*: 1,1 % (0.7 til 1,4), flere TP

*aRD: "Generalized linear model were used to estimate the adjusted risk difference (aRD) between the groups."



Figur 14: Antall pasienter innlagt for urinretensjon etter prostatabiopsi målt i registerstudien til Tamhankar og medarbeidere (2020) for perioden 2008-2019 og 2017-2019.

Vi vurderte tilliten til resultatene for innleggelser på grunn av urinretensjon som lav (GRADE: lav, se tabell 13).

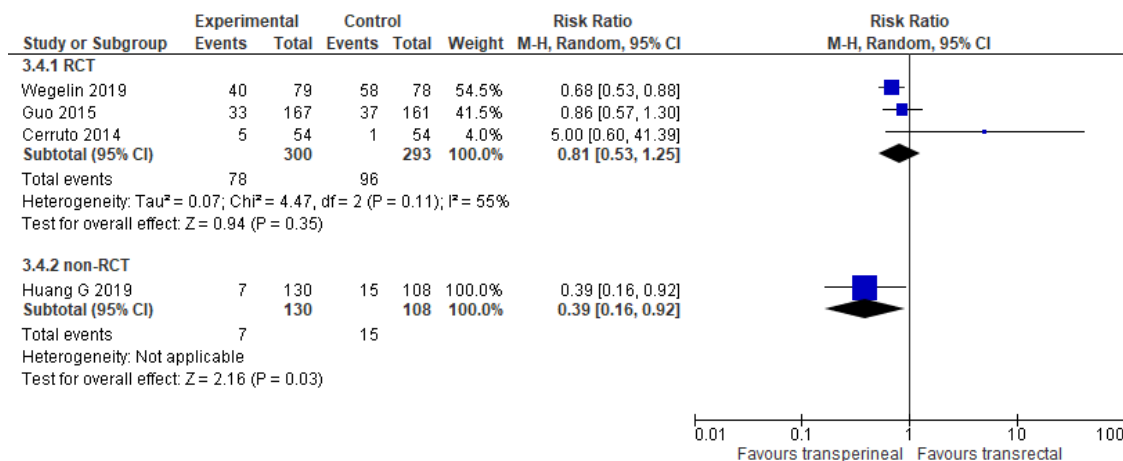
Blødninger

Til orientering så er hematuri (og hematospermi) en mer forventet konsekvens av biopsi, og ikke nødvendigvis en komplikasjon. Alle får dette i varierende grad, avhengig av antall stikk. Det er også forventet at transrektal metode gir mer rektalblødning enn transperineal metode. Ved transperineal prosedyre er rektalblødninger svært sjeldne siden rektumveggen ikke blir berørt, men hematoma i huden og perineum forekommer. I noen tilfeller er blødningene alvorlige og krever sykehusinnleggelse.

Mild hematuri

Tre RCT-er, Cerruto 2014 (36), Guo 2015 (27) og Wegelin 2019 (29), og én ikke-randomisert studie, Huang 2019 (30), rapporterte forekomsten av mild hematuri.

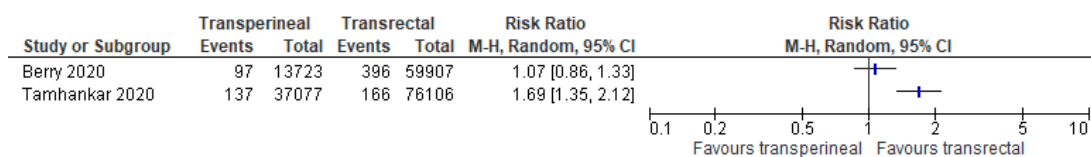
Cerruto 2014 rapporterte ikke alvorlighetsgrad av tilfellene. Guo 2015 hadde registret både mild og alvorlig hematuri, men det oppsto ingen alvorlige tilfeller. Huang 2019 anga «gross hematuri» som en «minor complication», og i Wegelin 2019 oppsto kun milde tilfeller. Et samlet estimat for RCTene ga en RR = 0,81 (95 % KI: 0,53 til 1,25), figur 14. Huang 2019 fant en forskjell i hematuri mellom gruppene til fordel for transperineal metode (RR = 0,39 [95 % KI: 0,16 til 0,92], figur 15).



Figur 15: Mild hematuri etter prostatabiopsi målt i tre RCTer og én ikke-randomisert studie.

Alvorlig hematuri med innleggelse

Både Berry 2020 (31) og Tamhankar 2020 (32) hadde målt alvorlige hematuri som krevde innleggelse. Berry 2020 rapporterte ingen signifikant forskjell mellom gruppene justert for biopsitidspunkt, alder, etnisitet, komorbiditet og lav sosioøkonomisk status (aRD = 0,07 % [95 % KI: -0,15 til 0,28], tabell 6). Figur 16 viser at ved beregning av relativ risiko i Berry 2020 krysser konfidensintervallet linjen for ingen effekt, og indikerer at det kan være både høyere og lavere forekomst av hematuri i transperineal gruppe (RR = 1,07 [95 % KI: 0,86 til 1,33]). Tamhankar 2020 derimot, fant høyere forekomst av uspesifisert hematuri i transperineal gruppe (RR = 1,69 [95 % KI: 1,35 til 2,12], figur 16, beregninger av antall er hentet fra tabell 8). Over hele perioden 2008-2019 var resultatene tilsvarende perioden 2017-2019 (RR = 1,60 [95 % KI: 1,43 til 1,80], figur 17, beregningene av antall er hentet fra tabell 8 og 9).

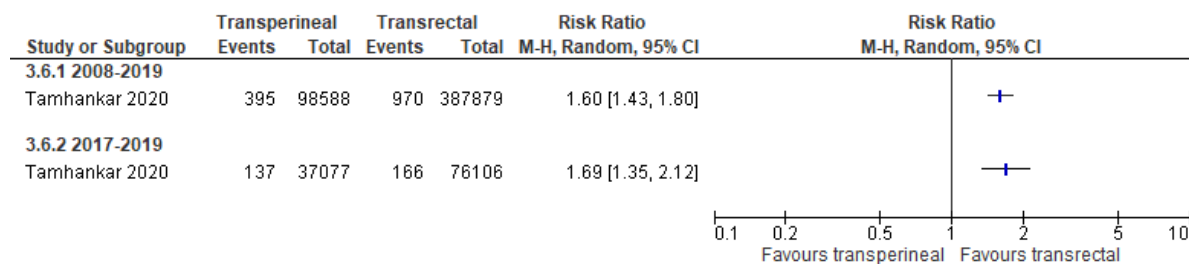


Figur 16: Alvorlig hematuri målt i registerstudien til Berry 2020 og Tamhankar 2020 for perioden 2017-2019.

Tabell 6: Berry 2020 (31): Reinnleggelse på grunn av hematuri justert for biopsitidspunkt, alder, etnisitet, komorbiditet og lav sosioøkonomisk status.

	Transperineal	Transrektal	aRD (95 % KI)
	N=13 723	N=59 907	MD (95 % KI)
Reinnleggelse hematuri, n (%)	97 (0,71)	396 (0,66)	aRD: 0,07 % (-0,15 til 0,28)

*aRD: "Generalized linear model were used to estimate the adjusted risk difference (aRD) between the groups."



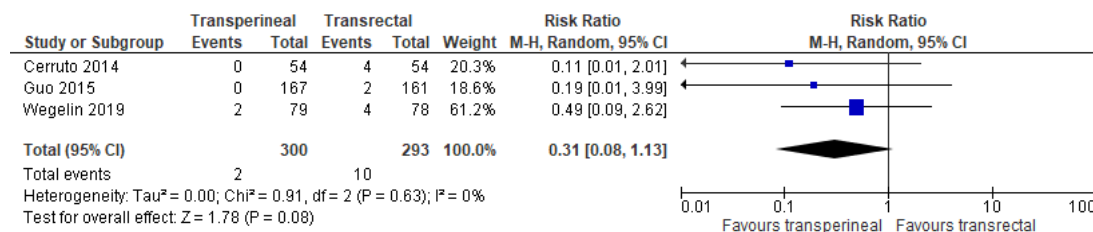
Figur 17: Alvorlig hematuri målt i Tamhankar 2020 for perioden 2008- 2019 og 2017-2019..

Vi vurderte tilliten til resultatene for alvorlig hematuri med innleggelse som svært lav hovedsakelig på grunn av sprikende funn (GRADE: svært lav, se tabell 13).

Rektalblødning

Tre RCT-er, Cerruto 2014 (36), Guo 2015 (27) og Wegelin 2019 (29), målte forekomsten av rektalblødning. Guo 2015 hadde registrert både milde og alvorlige tilfeller. I en metaanalyse av de tre RCT-ene og alvorlige tilfeller av rektalblødning rapportert i Guo 2015, fant vi et felles effektestimat på RR = 0,31 (95 % KI: 0,08 til 1,13), figur 18. Forekomsten var svært lav og konfidensintervallet svært bredt.

Forekomsten av rektalblødninger klassifisert som milde i Guo 2015 var 33 av 167 i transperineal gruppe og 37 av 161 i transrektal gruppe (RR = 0,86 [95 % KI: 0,57 til 1,30]). En metaanalyse og felles effektestimat for RCT-ene blir da RR = 0,72 (95 % KI: 0,38 til 1,38). For begge metaanalyser er konfidensintervallene svært brede og krysser linjen for ingen effekt.

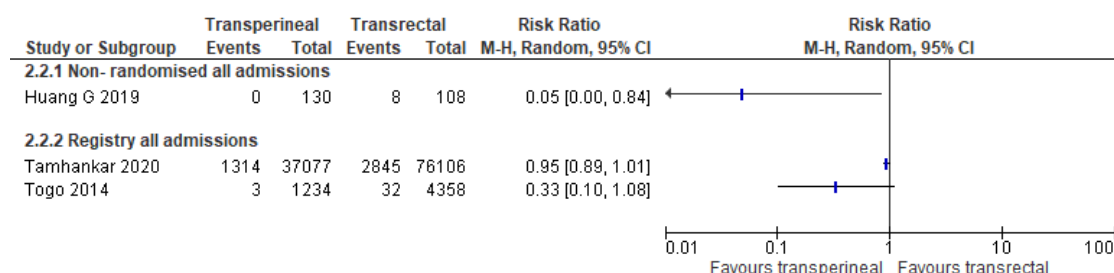


Figur 18: Forekomst av rektalblødning målt i tre RCT-er. Alvorlige tilfeller er rapportert i Guo 2015 (Major), mens i Wegelin 2019 er tilfellene klassifisert som milde (Clavien-Dindo 2).

Totalt antall innleggelser på grunn av komplikasjoner i forbindelse med biopsitakning

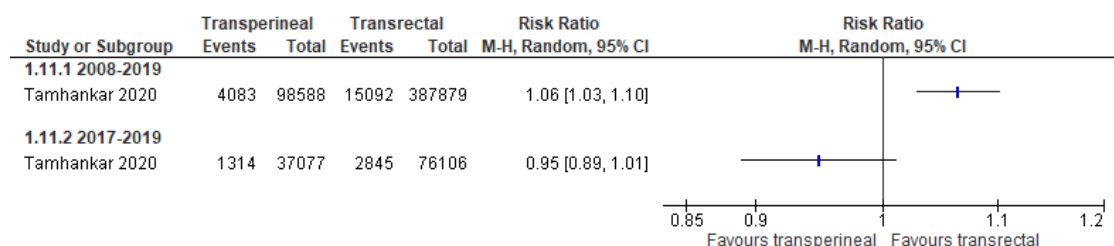
Én ikke-randomisert studie, Huang 2019 (30), og to registerstudier, Tamhankar 2020 (32) og Togo 2014 (33), oppga totalt antall innleggelser på grunn av komplikasjoner i forbindelse med biopsitakning.

For Huang 2019 fant vi lavere risiko for innleggelse i transperineal sammenliknet med transrektal gruppe (RR = 0,05 [95 % KI: 0 til 0,84], figur 17), mens i de to registerstudiene, Tamhankar 2020 og Togo 2014, krysser konfidensintervallet linjen for ingen effekt (RR = 0,95 [95 % KI: 0,89 til 1,01] og RR = 0,33 [95 % KI: 0,10 til 1,08], figur 19).



Figur 19: Totalt antall innleggelser på grunn av komplikasjoner rapportert i én ikke-randomisert studie og to registerstudier.

For Tamhankar 2020 var det rapportert flere innleggelser i transperineal gruppe når tidsperioden 2008 – 2019 sees under ett (4,14 % i transperineal versus 3,89 % i transrektal gruppe: RR = 1,06 [95 % KI: 1,03 til 1,10], figur 20), mens det ikke var vesentlige forskjeller mellom gruppene i antall innleggelser i tidsperioden 2017- 2019 (3,54 % i transperineal versus 3,74 i transrektal gruppe: RR = 0,95 [95 % KI: 0,89 til 1,01]). Forfatterne forklarer endringen med at antall innleggelser er redusert i transperineal gruppe i nyere tid.

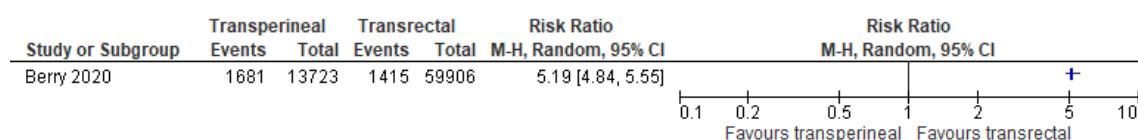


Figur 20: Totalt antall innleggelser for komplikasjoner rapportert i Tamhankar 2020 for tidsperioden 2008-2019 og 2017-2019.

Vi vurderte tilliten til resultatene for totalt antall innleggelser som svært lav (GRADE: svært lav, se tabell 13).

Innleggelser over natten, over-night-stay, som biopsitakningen

Berry 2020 (31), som eneste studie, oppga antall innleggelser umiddelbart etter biopsitakning. Flere innleggelser oppsto i transperineal gruppe sammenliknet med transrektal gruppe (resultatet justert for biopsitidspunkt, alder, etnisitet, komorbiditet og lav sosioøkonomisk status: aRD= 9,7 % [95 % KI: 7,1 til 12,3], tabell 7). Beregning av relativ risiko ga RR = 5,19 (95 % KI: 4,84 til 5,55), figur 21.



Figur 21: Innleggelser samme dag som biopsitakning (overnight stay)

Tabell 7: Berry 2020 (31): Innleggelser etter biopsitakning – overnight stay

	Transperineal N=13 723	Transrektal N=59 907	aRD (95 % KI) MD (95 % KI)
Innleggelse /overnight stay n (%)	1681 (12,25)	1415 (2,36)	aRD: 9,7 % (7,1 til 12,3), flere TP

*aRD: "Generalized linear model were used to estimate the adjusted risk difference (aRD) between the groups."

Vi vurderte tilliten til resultatene for innleggelser over natten som lav (GRADE: lav, se tabell 13).

Hyppigste årsaker til innleggelser etter biopsitakning, Tamhankar 2020

Tamhankar 2020 (32) rapporterte om hyppigste årsaker til innleggelse for perioden 2008-2019 og 2017-2019.

Hyppigste årsak til innleggelse i transrektal gruppe var infeksjonskomplikasjoner (prosentandel av antall innleggelser er ikke gitt, men oppgir $p < 0,001$). Den prosentvise andelen av antall innleggelser for uspesifisert og gramnegativ sepsis i perioden 2017 - 2019 var henholdsvis 15,11 % og 8,44 % i transrektal gruppe. I transperineal gruppe var hyppigste årsak urinretensjon, og gjaldt for begge tidsperioder (2008-2019 og 2017-2019). Den prosentvise andelen av antall innleggelser for urinretensjon var 26,94 % i perioden 2017-2019 (tabell 8) og 28,58 % for perioden 2008-2019 (tabell 9).

Nedenfor vises prosentvis andel av de innlagte for ulike komplikasjoner i første kolonne for transperineal gruppe og andre kolonne for transrektal gruppe. Antallet og prosentvis andel av totalt antall pasienter vises i tredje (TP) og fjerde (TR) kolonne. Perioden 2017-2019 vises i tabell 8 og perioden 2008-2019 vises i tabell 9.

Tabell 8: Tamhankar 2020 (32) for perioden 2017-2019: Prosentvis andel av totalt antall innleggelser for de viktigste komplikasjonene i transperineal og transrektal gruppe i kolonne 1 og 2. I kolonne 3 og 4 oppgis antall innlagte pasienter og prosentvis andel av alle pasientene gitt i parentes for henholdsvis transperineal og transrektal gruppe

	TP, n i prosent av totalt antall pasienter N (%)		TR, n i prosent av totalt antall pasienter N (%)		
Totalt antall pasienter	37077 (%)		76106 (%)		
Pasienter m UVI	266 (0,72)		848 (1,11)		Figur 4
Pasienter med generelle infeksjoner	248 (0,67)		1139 (1,50)		Figur 8
Pasienter med sepsis	155 (0,42)		850 (1,12)		Figur 10
	TP Prosent av de innlagte	TR innlagte i prosent av de innlagte	TP N innlagte i prosent av totalt antall pasienter,	TR N innlagte i prosent av totalt antall pasienter,	

			n (%)	n (%)	
Innleggelse pga infeksjonskomplikasjoner	-	-			
*Innleggelse pga urinretensjon	26,94 %	8,30 %	354 (0,95)	236 (0,31)	Figur 13
Urinerørinfeksjon, område ikke spesifisert	6,70 %	10,12 %	88 (0,24)	288 (0,38)	
Infeksjon etter prosedyre, ikke klassifisert annet sted	2,36 %	6,15 %	31 (0,08)	175 (0,23)	
Sepsis uspesifisert	5,63 %	15,11 %	74 (0,20)	430 (0,56)	
Sepsis pga gram-negative organismer	2,66 %	8,44 %	35 (0,09)	240 (0,32)	
*Uspesifisert hematuri	10,43 %	5,83 %	137 (0,37)	166 (0,22)	Figur 16
Blødning og hematom som kompliserer prosedyren, ikke klassifisert annet sted	2,82 %	2,25 %	37 (0,10)	64 (0,08)	
Annet	42,47 %	43,80 %	558 (1,51)	1246 (1,64)	
Sum antall innlagte	100 %	100 %	1314 (3,54)	2845 (3,74)	Figur 19 (20)

UVI: urinveisinfeksjon

Tabell 9: Tamhankar 2020 (32) for perioden **2008-2019:** Prosentvis andel av totalt antall innleggelser for de viktigste komplikasjonene i transperineal og transrektal gruppe i kolonne 1 og 2. I kolonne 3 og 4 oppgis antall og prosentvis andel av innlagte pasienter av totalt antall pasienter i henholdsvis transperineal og transrektal gruppe

	TP	TR	TP	TR	
	Prosent av de innlagte 100 %	Prosent av de innlagte 100 %	N i prosent av totalt antall pasienter N (%)	N i prosent av totalt antall pasienter N (%)	
Totalt antall pasienter			98588 (%)	387879 (%)	
Pasienter m UVI			950 (0,96)	4520 (1,17)	Figur 5
Pasienter med generelle infeksjoner			757 (0,77)	4487 (1,16)	Figur 8
Pasienter med sepsis			310 (0,31)	2040 (0,53)	Figur 11
	TP	TR	TP	TR	
	Prosent av de innlagte %	Prosent av de innlagte %	N innlagte i prosent av totalt antall pasienter, n (%)	N innlagte i prosent av totalt antall pasienter, n (%)	
Innleggelse pga infeksjonskomplikasjoner	-	-			
*Innleggelse pga urinretensjon	28,58 %	11,45 %	1167 (1,18)	1728 (0,45)	Figur 14
Urinerørinfeksjon, område ikke spesifisert	9,7 %	15,27 %	396 (0,40)	2305 (0,59)	
Infeksjon etter prosedyre, ikke klassifisert annet sted	2,91 %	7,02 %	119 (0,12)	1059 (0,27)	
Sepsis uspesifisert	3,18 %	5,58 %	130 (0,13)	842 (0,42)	
Sepsis pga gram-negative organismer	-	-			
*Uspesifisert hematuri	9,67 %	6,43 %	395 (0,40)	970 (0,25)	Figur 17

Blødning og hematom som kompliserer prosedyren, ikke klassifisert annet sted	2,60 %	2,05 %	106 (0,11)	309 (0,08)	
Annet	43,35 %	52,20 %	1770 (1,80)	7878 (2,03)	
Sum antall innlagte	100 %	100 %	4083 (4,14)	15092 (3,89)	Figur 20

UVI: urinveisinfeksjon

30-dagers dødelighet

Det ble ikke rapportert om dødsfall hverken i RCT-ene (27-29;36), den ikke-randomiserte studien til Huang 2019 (30) eller registerstudien til Togo og medarbeidere (2014) (33). Både Berry 2020 (31) og Tamhankar 2020 (32) hadde registrert 30-dagers dødelighet.

I Berry 2020 oppsto 9 (0,07 %) dødsfall i transperineal gruppe og 59 (0,10 %) i transrektal gruppe. Forfatterne rapporterte ingen statistisk signifikant forskjell mellom gruppene når dataene ble justert for biopsitidspunkt, alder, etnisitet, komorbiditet og lav sosioøkonomisk status (tabell 10). Ved beregning av relativ risiko, der resultatet pekte i samme retning som resultatene justert for forvekslingsfaktorer, fant vi at konfidensintervallet var svært bredt og krysset linjen for ingen effekt som indikerte at både færre og flere dødsfall kan oppstå i transperineal sammenliknet med transrektal gruppe (RR = 0,67 [95 % KI: 0,33 til 1,34]). Tamhankar 2020 oppga bare prosentvis andel dødsfall (0,05 % i transperineal og 0,07 % i transrektal gruppe), men vi vet ikke hvilken tidsperiode dette gjaldt for.

Tabell 10: 30-dagers dødelighet rapportert i to registerstudier, Berry 2020 (31) og Tamhankar 2020 (32). Beregningene av aRD er hentet fra Berrys studie og viser forekomsten justert for biopsitidspunkt, alder, etnisitet, komorbiditet og lav sosioøkonomisk status.

Studie	Transperineal prosedyre	Transrektal prosedyre	RR (95 % KI) aRD (95 % KI)
Berry 2020, n (%)	9 (0,07) N=13 723	59 (0,10) N=59 907	RR=0,67 (95% KI 0,33 til 1,34) aRD* = -0,03 % (-0,06 til 0,01)
Tamhankar 2020, (%)	(0,05)	(0,07)	-

*aRD: "Generalized linear model were used to estimate the adjusted risk difference (aRD) between the groups."

Vi vurderte tilliten til resultatene for 30-dagers dødelighet som svært lav (GRADE: svært lav, se tabell 13).

Andel som har behov for narkose på grunn av smerte

Fire studier, Cerruto 2014 (36), Guo 2015 (27), Huang 2019 (30) og Udeh 2015 (28), rapporterte at biopsitakningen ble utført i lokalbedøvelse. I den ikke-randomiserte studien, Huang 2019, ble det oppgitt at 32 av 130 (25 %) pasienter i TP gruppen fikk utført biopsitakningen i narkose, men årsak var ikke oppgitt. De øvrige studiene rapporterte ikke om at noen pasienter hadde behov for narkose på grunn av smerte.

Helserelatert livskvalitet

Ingen studier målte helserelatert livskvalitet.

Smerte

Tre RCT-er, Cerruto 2014 (36), Guo 2015 (27) og Udeh 2015 (28), og én ikke-randomisert studie, Huang 2019 (30), målte smerte på en 10 cm lang visuell analog skala (VAS) umiddelbart etter biopsiproedyren. Den ene RCTen (Guo 2015) anga også hvor mange som kjente, eller ikke kjente smerte under ulike faser av prosedyren (tabell 11).

I Cerruto 2014, Guo 2015 og Huang 2019 ble lokalbedøvelse gitt som nerveblokkade i transperineal gruppe. I Guo ble dette muligens også gitt til transrektal gruppe. Guo 2015 og Huang 2019 ga ytterligere bedøvelse dersom pasienten ikke tålte smerten. I Udeh fikk begge grupper 2% xylocain; 15 ml i transperineal gruppe og 10 ml i transrektal gruppe (se vedlegg 6: Kjennetegn ved inkluderte primærstudier). Ingen studier rapporterte at pasientene måtte avbryte biopsitakningen på grunn av smerte. I Huang 2019 gjennomgikk 32 pasienter biopsitakningen i narkose, og disse er ikke inkludert i analysene.

I Guo 2015 og Udeh 2015 rapporterte pasientene større smerte i transperineal sammenliknet med transrektal gruppe (median 4 [IQR 1-6] versus 2 [IQR 0-4], og gjennomsnitt (SD) 8,02 (2,0) versus 5,90 (1,5) på VAS, tabell 11). Pasientene i Udeh og medarbeideres studie (2015) studie fra Nigeria rapporterte vesentlig høyere smertenivåer på VAS sammenliknet med hva som ble rapportert i de øvrige studiene. I to studier (Cerruto 2014 og Huang 2019) fra henholdsvis Italia og Taiwan rapporterte forfatterne at de ikke fant statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene.

Tabell 11: Smerte målt på en 10 cm lang visuell analog skala (VAS) umiddelbart etter prosedyren.

	Smerte VAS (1 til 10)		P-verdi slik de er oppgitt i studiene MD-gjennomsnittsforskjell (95 % KI), vår beregning
	-Gjennomsnitt (SD)	-Median (IQR- interkvartil range)	
	Transperineal gruppe	Transrektal gruppe	
RCT			
Cerruto 2014 (36), gjennomsnitt (SD)	1, 42 (1,37) N=54	1,56 (1,73) N=54	P = 0,591, oppgitt av forfattere MD = -0,14 (-0,73 til 0,45), p=0,64
Guo 2015 (27), median (IQR)	4 (1-6) N=167	2 (0-4) N=161	P < 0,001
Udeh 2015 (28), gjennomsnitt (SD)	8,02 (2,0) N=45	5,90 (1,5) N=30	P < 0.0001; df: 75; t: 4.98; 95% KI -2.98 til -1.28 MD = 2,30 (1,51 til 3,09)
Ikke-randomisert studie			
Huang 2019 (30), median (IQR)*	4 (3-5) N=98	3 (3-4) N=108	P = 0,085

*10 pasienter i transperineal gruppe fikk narkose og er ikke tatt med i analysen.

I Guo 2015 rapporterte forfatterne at flere i transperineal gruppe trengte ekstra anes-
tesi og opplevde mer smerte ved anestesiproedyren enn pasienter i transrektal

gruppe. Flere i transrektal gruppe hadde ingen opplevelse av smerte under prosedyren, men flere opplevde smerte under innstikk av proben sammenliknet med transperineal gruppe (tabell 12).

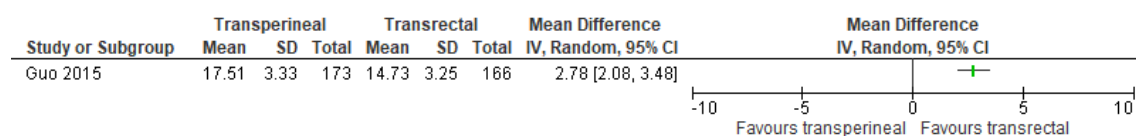
Tabell 12: Antall personer som rapporterte smerte under de ulike fasene av biopsiprosedyrene, Guo 2015 (37).

	Transperineal gruppe N= 167	Transrektal gruppe N=161	RR (95 % KI)
Ekstra anestesi n (%)	26 (15,0)	2 (1,2)	RR=12,53 (3,02 til 51,95) flere i TP gruppen
Følte ikke smerte, n (%)	3 (1,7)	37 (22,3)	RR=0,08 (0,02 til 0,25) flere TR følte ikke smerte
Innstikk av proben, n (%)	30 (14,5)	67 (42,2)	RR=0,43 (0,30 til 0,63) Færre TP følte smerte ved innstikk av proben
Ved anestesiprosedyren, n (%)	110 (63,6)	29 (17,5)	RR=3,66 (2,58 til 5,17) flere i TP gruppen
Biopsitakning, n (%)	26 (15,0)	25 (17,5)	RR=1,00 (0,61 til 1,66)

Vi vurderte tilliten til resultatet for smerte som lav (GRADE: lav)

Tid for gjennomføring av prosedyrene

Guo 2015 (27) var den eneste studien som hadde rapportert operasjonstid, og brukte i gjennomsnitt 2,78 (95 % KI: 2,78 til 3,48) minutter mer for gjennomføring av transperineal versus transrektal prosedyre (figur 22).



Figur 22: Tid brukt for gjennomføring av prostatabiopsitakning målt i én RCT.

GRADE

Vi har gjort en vurdering av hvert utfall på tvers av alle studiene i GRADE-vurderingene. I de randomiserte studiene forekom det svært få hendelser. Vi valgte derfor for de fleste utfallene å legge mest vekt på resultatene fra de to registerstudiene (38), Berry 2020 (31) og Tamhankar 2020 (32). Vi vurderte om resultatene fra de øvrige studiene pekte i samme retning og støttet resultatene i Berry 2020 og Tamhankar 2020.

Vi trakk ikke for risiko for systematiske skjevheter i studien til Tamhankar og medarbeidere (2020) når studien til Berry og medarbeidere (2020) hadde tilsvarende resultater og også hadde justert for forvekslingsfaktorer i analysene (39). Vi har valgt å presentere effektestimater i Grade-vurderingene for studien til Tamhankar og medarbeidere (2020) for perioden 2017-2019 for de fleste utfallsmålene siden dette er de nyeste resultatene, og for Berry 2020 der Tamhankar 2020 ikke hadde resultater.

For utfallsmålet smerte var resultatene oppgitt både som gjennomsnittsverdier og som median og interkvartil range, men pekte stort sett i samme retning. Resultatene til Udeh 2015 (28) og til dels den ikke-randomiserte studien til Huang og medarbeidere (2019) (30) støtter resultatene til den randomiserte studien til Guo og medarbeidere (2015) (27) med lavere smerte i transrektal gruppe. Konfidensintervallet for gjennomsnittsforskjellen mellom gruppene i studien til Cerruto og medarbeidere (2014) (36) (vurdert som å ha høy risiko for systematiske skjevheter), krysset konfidensintervallet linjen for ingen effekt.

Tabell 13: Grade Sof Tabell- Summary of findings med effektestimater fra Berry 2020 (31) og Tamhankar 2020 (32)

Transperineal sammenliknet med transrektal biopsitakning – effekt og sikkerhet					
Pasienter eller populasjon: menn med mistanke om eller under oppfølging etter prostatakreft Intervensjon: transperineal biopsi Sammenlikning: transrektal biopsi					
Utfall	Forventet absolutt effekt Antatt risiko		Relativ effekt (RR), 95% KI Risiko differanse (aRD), 95% KI	Antall deltakere (studier)	Tillit til effekt- estimatet (GRADE)
	Risiko med transrektal biopsi	Risikoforskjell med transperineal biopsi			
Urinveisinfeksjon, UVI (Tamhankar 2020, 2017-2019)	11 per 1 000	4 færre per 1 000 (5 til 3 færre)	RR 0.64 (0,56 til 0,74)	113183 (1 observasjons-studie)	⊕⊕○○ Lav ^a
Sepsis (Tamhankar 2020, 2017-2019)	11 per 1 000	7 færre per 1 000 (8 til 6 færre)	RR 0.37 (0,32 til 0,44)	113183 (1 observasjons-studie)	⊕⊕⊕○ Middels ^{a,b,c}
Urinretensjon, innleg- gelses (Tamhankar 2020)	3 per 1 000	6 flere per 1 000 (5 til 8 flere)	RR 3,08 (2,61 til 3,63)	113183 (1 observasjons-studie)	⊕⊕○○ Lav ^d
Innleggelses - alle (Tamhankar 2020)	37 per 1 000	2 færre per 1 000 (4 til 0 færre)	RR 0.95 (0,89 til 1,01)	113183 (1 observasjons-studie)	⊕○○○ Svært lav ^{e,f}
Innleggelses over natten (Berry 2020)	24 per 1000	97 flere per 1 000 (71 til 123 flere)	aRD 9,7 % (7,1 til 12,3)	73630 (1 observasjons-studie)	⊕⊕○○ Lav ^d
Innleggelses pga hematuri (Berry2020)	7 per 1 000	0 flere per 1000 (2 færre til 3 flere per 1 000)	aRD: 0,07 % (-0,15 til 0,28)	73630 (1 observasjons-studie)	⊕○○○ Svært lav ^g
Innleggelses pga hematuri (Tamhankar 2020)	2 per 1 000	2 flere per 1 000 (1 til 2 flere)	RR 1.69 (1,35 til 2,12)	113183 (1 observasjons-studie)	⊕○○○ Svært lav ^g
30-dagers dødelighet, (Berry 2020)	1 per 1 000	0 færre per 1 000 (1 færre til 0 flere)	aRD -0.03 % (-0,06 til 0,01)	73630 (1 observasjons-studie)	⊕○○○ Svært lav ^h
Smerte <u>Median (IQR):</u> <u>Mean (SD):</u>					⊕⊕○○ Lav ⁱ

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).
 CI: confidence interval; RR: risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence
High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Transperineal sammenliknet med transrektal biopsitakning – effekt og sikkerhet

Pasienter eller populasjon: menn med mistanke om eller under oppfølging etter prostatakreft

Intervensjon: transperineal biopsi

Sammenlikning: transrektal biopsi

Utfall	Forventet absolutt effekt Antatt risiko		Relativ effekt (RR), 95% KI Risiko differanse (aRD), 95% KI	Antall deltakere (studier)	Tillit til effekt- estimatet (GRADE)
	Risiko med transrektal biopsi	Risikoforskjell med transperineal biopsi			

Forklaring(31)

- Resultatene i de randomiserte og ikke-randomiserte studiene pekte i samme retning. Ikke trukket for risk of bias: manglende justering for forvekslingsfaktorer.
- Samsvarer med resultatene til Berry 2020 (31) justert for forvekslingsfaktorer.
- Oppgradert for stor effekt. $RR < 0,5$ eller $RR > 2$ og stor studie.
- Stor effekt, men svakheter knyttet til overføringsverdi /indirectness, beholder på lav tillit (trekker verken ned eller graderer opp), se diskusjonen.
- Ikke justert for forvekslingsfaktorer, trukket 1 for risk of bias
- Registerstudien til Togo og medarbeidere (2014) (33) pekte i samme retning, men krysset linjen for ingen effekt. Få hendelser i Huang 2019 (30),
- Resultatene var ikke konsistente i Berry 2020 og Tamhankar 2020 (32), Trekker 1 for inkonsistens. Brede konfidensintervall Krysser linjen for ingen effekt i Berry.
- Bredt konfidensintervall, trukket 1 for mangelfull presisjon (imprecision)
- Resultatene for én randomisert (Udeh 2015 (28)) og én ikke-randomisert (Huang 2019 (30)) studie pekte i samme retning, mens i én RCT (Cerruto 2014 (36)) med høy risiko for systematiske skjevheter krysset konfidensintervallet linjen for ingen effekt. Trukket 1 for risk of bias og 1 for ukjent presisjon (imprecision)

Diagnostisk nøyaktighet, PICO 2, for deteksjon av prostatakreft

Vi identifiserte fem mulige relevante systematiske oversikter som hadde undersøkt diagnostisk nøyaktighet for PICO 2a og sammenlikningen transperineal versus transrektal prostatabiopsi. Etter vurdering av metodisk kvalitet inkluderte vi fire systematiske oversikter, Loy 2020 (40), Rai 2020 (41), Tu 2019 (42) og Xiang 2019 (43), av høy eller middels kvalitet (vedlegg 7 og vedlegg 8, tabell 1) og ekskluderte én systematisk oversikt (44) på grunn av lav kvalitet (vedlegg 4).

For PICO 2b og sammenlikningen målrettet versus systematisk prostatabiopsi inkluderte vi foruten oversiktene til Goldberg 2020 (24) og Drost 2020 (25), én relevant oversikt av Kasivisvanathan publisert i 2019 (26) fordi denne også hadde inkludert menn under oppfølging for kreft eller mistenkt kreft. Denne pasientpopulasjonen var ikke inkludert i Goldberg 2020 og Drost 2020. Alle de systematiske oversiktene var av høy metodisk kvalitet (vedlegg 7 og vedlegg 8, tabell 2).

Resultatet for diagnostisk nøyaktighet rapportert i de systematiske oversiktene er gjen-gitt nedenfor og i vedlegg 8, tabell 3 og 4.

PICO 2a, diagnostisk nøyaktighet av transperineale versus transrektale biopsier

Loy 2020 inkluderte studier som omhandlet målrettet MR-ultral lyd fusjonert metode. Populasjonen var menn uten tidligere biopsi og referansestandard var systematisk biopsi, templatbiopsi eller prostatektomi. Alle primærstudier ble inkludert, også studier

der kun transrektal eller transperineale biopsier ble sammenliknet med referansestandard. Fjorten studier med til sammen 2002 pasienter ble inkludert. Forfatterne rapporterte sammenlignbare resultater for sensitivitet, spesifisitet og areal under ROC (ROC; hierarchical summary receiver operating characteristic model) for transrektale og transperineale biopsier, men noe bedre sannsynlighetsratio og diagnostisk odds ratio for transrektal enn transperineal prosedyre. De konkluderte med at transperineal og transrektal prosedyre var like gode for deteksjon av klinisk signifikant (behandlingstrengende) prostatakraft, og at klinikere måtte vurdere hvilken metode som var mest hensiktsmessig for deres praksis.

Rai 2021 inkluderte kontrollerte studier med målrettede biopsiteknikker (både MR-ultralyd fusjonert og MR kognitiv biopsi) av menn med og uten tidligere biopsi, og menn under aktiv kreftovervåking. Inkluderte studiedesign var randomiserte, prospektive eller retrospektive studier. Det primære utfallsmålet var deteksjonsrate av klinisk signifikant prostatakraft. Sekundære utfallsmål var deteksjonsrate av alle typer kreft og av fremre lesjoner. Til sammen fem studier ble inkludert i analysene, og kun to av disse inngikk i metaanalyser. I disse to studiene ble både transperineal og transrektal biopsi tatt på de samme pasientene. Metaanalysene viste høyere deteksjonsrate ved transperineal biopsi sammenliknet med transrektal biopsi for klinisk signifikant kreft og for fremre lesjoner. Det ble ikke gjort metaanalyser av alle typer kreft på grunn av forvekslingsfaktorer og ubalanserte kohorter. Forfatterne påpekte mangel på studier med god kvalitet.

Tu 2019 inkluderte studier av MR med målrettet biopsi inkludert MR-ultralyd fusjonert biopsi, kognitiv biopsi og *in-bore* biopsi. For deteksjonsrate inkluderte de fire studier av til sammen ca. 500 pasienter og fant høyere deteksjonsrate av klinisk signifikant kreft ved transperineal sammenliknet med transrektal biopsi; OR 2,37 (95 % KI 1,71 til 3,26). Ved analyse av diagnostisk sensitivitet med templatbiopsier og målrettet biopsi som referansestandard, fant de høyere deteksjonsrate ved MR med målrettet biopsi tatt transperinealt sammenliknet med transrektalt; RR 1,26 (95 % KI 1,02 til 1,54). To av de inkluderte studiene undersøkte om klinisk signifikante lesjoner ble fanget opp ved transrektal og transperineal tilgang, og brukte MR med målrettet biopsi (transrektal eller transperineal) med saturasjonsbiopsi som referansestandard. De fant at flere klinisk signifikante tilfeller av kreft i fremre del av prostata ble oversett ved transrektal tilgang. Samlet sett konkluderer forfatterne med at transperineal tilgang ser ut til å være bedre enn transrektal tilgang for å detektere klinisk signifikant prostatakraft, spesielt i fremre del av prostata. Forfatterne etterspurte større studier av god kvalitet, særlig studier som fokuserte på MR-ultralyd fusjonert metode.

Xiang 2019 inkluderte randomiserte kontrollerte studier, kohortstudier og kasus kontroll studier som i hovedsak hadde utført systematiske biopsier, men også studier med målrettede biopsier med MR-ultralyd fusjonert metode. Flere studier omhandlet kun transperineal eller transrektal (singel arm) prosedyre. Pasientpopulasjonen var både menn uten tidligere biopsi og menn som tidligere hadde fått utført biopsi. Ved analyse av diagnostisk treffsikkerhet mellom transperineal og transrektal metode fant de ingen forskjell mellom gruppene; RR 0,94 (95 % KI 0,81 til 1,10) fra RCTer og RR 1,01 (95 % KI 0,87 til 1,18) fra observasjonsstudier.

Sammenfatning av de rapporterte resultatene fra de systematiske oversiktene

De systematiske oversiktene antydte at transperineal metode ikke kommer dårligere ut enn transrektal metode for deteksjon av prostatakraft. Det etterlyses imidlertid flere studier av høy kvalitet for å kunne besvare spørsmålet om diagnostisk nøyaktighet ved de to ulike biopsimetodene.

Pico 2b, diagnostisk nøyaktighet av målrettet versus systematisk biopsitakning

Goldberg 2020 sammenlignet diagnostisk treffsikkerhet av MR med målrettet biopsi med systematisk biopsi hos menn uten tidligere biopsi. De inkluderte 19 studier med nærmere 14 000 pasienter, og gjorde metaanalyser basert på studiedesign (RCT-er, prospektive kohortstudier og retrospektive kohortstudier). Dersom det lot seg gjøre (i tilfeller uten for høy heterogenitet), sammenstilte de dataene fra alle studiedesign i én metaanalyse. For alle krefttyper samlet fant de at den diagnostiske treffsikkerheten var 15 % større ved MR med eller uten systematisk biopsi sammenlignet med systematisk biopsi alene; risikoforskjell -0,15 (95 % KI -0,20 til -0,10), $p < 0,001$. Metaanalyser basert på studiedesign pekte i samme retning. For klinisk signifikant kreft (definert som Gleason Grade Group, GGG ≥ 2) og for klinisk høysignifikant kreft (GGG ≥ 4) fant de større diagnostisk treffsikkerhet ved MR med målrettet biopsi med eller uten systematisk biopsi sammenlignet med systematisk biopsi alene. For klinisk ikke-signifikant kreft (klinisk betydningsløs kreft: definert som GGG 1), fant de ingen forskjeller mellom de to diagnostiske metodene. Ved å gjøre MR med målrettet biopsi uten tillegg av systematisk biopsi fant de færre tilfeller av klinisk ikke-signifikant prostatakraft uten at det hadde betydning for diagnostikk av alle typer kreft, klinisk signifikant kreft eller høygradig prostatakraft.

Drost 2019 gjorde en rekke sammenligninger av diagnostisk treffsikkerhet ved MR, systematisk og målrettet biopsi. Populasjonen var menn uten tidligere biopsi og menn med én tidligere negativ biopsi. I populasjonen som fikk gjort MR med eller uten målrettet biopsi («MR pathway») fant de 12 % flere tilfeller av klinisk signifikant prostatakraft; deteksjonsrate 1,12 (95 % KI 1,01 til 1,23). Klinisk signifikant prostatakraft var definert som International Society of Urological Pathology (ISUP) grad ≥ 2 . I undergruppen uten tidligere biopsi var tilsvarende deteksjonsraten 1,05 (95 % KI 0,95 til 1,16), og i undergruppen med tidligere negativ biopsi var deteksjonsraten 1,44 (95 % KI 1,19 til 1,75). Blant menn som hadde funn på MR (omtrent 2 av 3 menn), fant de 17 % flere tilfeller av klinisk signifikant kreft; deteksjonsrate 1,17 (95 % KI 1,07 til 1,28). For ikke signifikant kreft (ISUP grad 1) var deteksjonsraten 0,61 (95 % KI 0,52 til 0,71) hos populasjonen samlet. I undergruppen uten tidligere biopsi var deteksjonsraten 0,63 (95 % KI 0,54 til 0,74), og hos undergruppen med tidligere negativ biopsi var deteksjonsraten 0,62 (95 % KI 0,44 til 0,88). Forfatterne konkluderte med at MR med eller uten påfølgende biopsi økte deteksjonsraten og reduserte overdiagnostikk sammenlignet med systematisk biopsi. Antallet biopsier var også redusert.

Kasivisvanathan 2019 inkluderte RCT-er og prospektive studier av menn med mistenkt prostatakraft uavhengig av tidligere biopsistatus (ingen tidligere biopsi, tidligere negativ biopsi og tidligere kreftpositiv biopsi) fram til juli 2017. De definerte biopsistatus

som kovariat a priori og gjorde subanalyser på disse gruppene. De inkluderte kun studier hvor pasientene mottok både MR med målrettet biopsi og systematisk biopsi, eller hvor pasientene ble randomisert til én av metodene. Til sammen inkluderte de 76 studier med 14 709 deltagere. For klinisk signifikant kreft rapportert i prospektive kohortstudier fant de at MR med målrettet biopsi identifiserte 16 % flere tilfeller sammenlignet med systematisk biopsi; deteksjonsrate 1,16 (95 % KI 1,09 til 1,24). Sensitivitetsanalyser viste ingen forskjell i tidligere biopsistatus. De gjorde ikke metaanalyser av RCT-er på grunn av stor heterogenitet. Det var blant annet stor ulikhet i hvordan MR ble brukt for å ta stilling til om det skulle tas biopsi. To RCT-er sammenlignet MR med målrettet biopsi med systematisk biopsi direkte. Begge fant en høyere deteksjonsrate ved MR med målrettet biopsi; deteksjonsrate henholdsvis 1,46 (95% KI 1,12 til 1,90) og 2,43 (95% KI 1,53 til 3,84). Det ble gjort metaanalyse av fem studier som sammenlignet kombinasjonen av MR med målrettet og systematisk biopsi med systematisk biopsi alene. I gruppen som fikk utført MR kombinert med systematisk biopsi var det flere menn med klinisk signifikant prostatakraft enn i gruppen som fikk utført systematisk biopsi alene; deteksjonsrate 1,21 (95 % KI 0,94 til 1,57). For ikke-signifikant prostatakraft fant de færre tilfeller i gruppen med MR og målrettet biopsi sammenlignet med systematisk biopsi i kohortstudier; deteksjonsrate 0,66 (95 % KI 0,57 til 0,76). To RCT-er sammenlignet MR med målrettet biopsi med systematisk biopsi direkte. I begge studiene fant man lavere deteksjonsrate av klinisk ikke-signifikant kreft ved MR med målrettet biopsi sammenlignet med systematisk biopsi. En metaanalyse av fire studier av MR med målrettet biopsi kombinert med systematisk biopsi versus systematisk biopsi alene, viste ingen signifikant forskjell mellom gruppene; deteksjonsrate 1,11 (95 % KI 0,49 til 2,51). Andelen menn med klinisk signifikant kreft som ikke ble oppdaget ved MR men funnet ved tillegg av systematisk biopsi (56 kohortstudier med 4652 pasienter) var på 13 % (95 % KI 10 til 16 %).

Sammenfatning av de rapporterte resultatene fra de systematiske oversiktene:

De systematiske oversiktene indikerte at målrettet biopsitakning øker deteksjonsraten av klinisk signifikant prostatakraft og kan redusere overdiagnostikk sammenliknet med systematisk biopsitakning.

Helseøkonomisk evaluering

Innledning

En fullstendig helseøkonomisk evaluering er en sammenliknende analyse av behandlingsstrategier eller intervensjoner hvor man vurderer både kostnader og konsekvenser av helsetiltak. Den vurderte intervensjonen sammenlikner man som regel med dagens praksis. Analysen som beregner kostnaden per inkrementelle helseeffekt kaller vi for en kostnadseffektivitetsanalyse. Resultater av en kostnadseffektivitetsanalyse uttrykkes som en inkrementell kostnadseffektivitetsratio (incremental cost-effectiveness ratio, ICER):

$$ICER = \frac{Cost_{intervention} - Cost_{comparator}}{Effect_{intervention} - Effect_{comparator}} = \frac{\Delta C}{\Delta E}$$

Resultatet fra en kostnadseffektivitetsanalyse, uttrykt ved kostnad per ekstra effekt, kan gi informasjon til beslutningstakere om intervensjonen bør tas i bruk eller ikke. Helseeffekt av tiltaket kan måles på ulike måter: vunnet levetid, unngåtte komplikasjoner, unngåtte tilfeller av sykdom eller andre sykdomsspesifikke mål. Regjeringens melding om prioritering i helsetjenesten anbefaler kostnadseffektivitetsanalyse (cost-utility analysis, CUA) som analyse og kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som mål for helsegevinst i helseøkonomiske vurderinger av tiltak (38). Valg av type analyse er imidlertid avhengig av problemstillingen og ofte av tilgjengeligheten og påliteligheten av data.

Når effektdokumentasjonen tyder på at den nye intervensjonen har en bedre effekt og samtidig er mer kostbar enn dagens praksis, bør man vurdere om de eventuelle inkrementelle kostnader ved å innføre tiltaket står i et rimelig forhold til helsegevinsten.

Grunnlag for prioritering i helsetjenesten

Tiltak i norsk helsetjeneste skal vurderes ut fra tre prioriteringskriterier – nyttekriteriet, ressurskriteriet og alvorlighetskriteriet. Prioriteringskriteriene skal vurderes samlet og veies mot hverandre (45). Dermed er det behov for å beregne og vurdere ressursbruk i forhold til nytte samt å belyse sykdommens alvorlighetsgrad. Dette gjøres i en helseøkonomisk analyse, som regel ved bruk av en helseøkonomisk modell.

De systematiske oversiktene oppsummert ovenfor i rapporten antyder at transperineal biopsi ikke kommer dårligere ut enn transrektal prosedyre for deteksjon av prostatakrefte. De antyder også en ulik risikoprofil for prosedyrerelaterte komplikasjoner. I vår

helseøkonomiske vurdering har vi derfor valgt å gjøre en forenklet analyse av økonomiske konsekvenser for helsetjenesten og bruke et korttidsperspektiv (30 dager etter biopsitakning) for analysene.

Vi har valgt å basere analysene på resultatene fra registerstudien til Tamhankar og medarbeidere (2020) for årene 2017–2019 (32). Resultatene er uttrykt i norske kroner.

Metode

Vi konstruerte en beslutningsmodell der vi sammenlignet ressursbruk ved transperineal biopsi med standard transrektal prosedyre. Vi har tatt utgangspunkt i en årlig kohort på 10 000 pasienter med mistanke om prostatakreft som kan være aktuelle for prosedyren. Vi fulgte så pasientkohorten i 30 dager etter prostatabiopsi og brukte sannsynligheter og kostnader for utvalgte komplikasjoner. Vi benyttet komplikasjoner med størst forskjell i forekomst mellom de to alternative biopsivariantene som også har størst betydning for ressursbruk. Disse var: sepsis, innleggelser på grunn av infeksjon, urinveisinfeksjon og urinretensjon, samt andre infeksjoner som ikke førte til innleggelser, men som allikevel var ressurskrevende. Tabell 16 viser oversikt over anvendte sannsynligheter.

Tabell 16: Sannsynlighet for prosedyrerelaterte bivirkninger brukt i modellen (direkte fra studien eller beregnet basert på Tamhankar 2020 (32)).

Kostnad	Transrektal biopsi (TR) %	Transperineal biopsi (TP) %
Sepsis	1,12	0,42
Innleggelse med infeksjon som hovedgrunn	0,23	0,08
Innleggelse med urinretensjon som hovedgrunn	0,31	0,95
Innleggelse med urinveisinfeksjon som hovedgrunn	0,38	0,24
Øvrige infeksjoner	1,27	0,59

I tillegg til hovedanalysen, undersøkte vi hvordan resultatene ble påvirket av usikkerhet i hovedparameterne ved hjelp av enveis sensitivitetsanalyser. Vi valgte prosedyrekostnader og relativ risikoreduksjon for sepsis til disse analysene.

Kostnader knyttet til transrektal biopsi

Vi mottok anslag for direkte kostnader knyttet til transrektal biopsitakning fra St. Olavs hospital og disse summerer seg til 1 232 kroner per prosedyre. Kostnadene omfatter personalkostnader for én urolog og én sykepleier samt forbruksmaterieell (nåleguider, lokalbedøvelse og steril oppakning). Indirekte kostnader som ultralydprobe, ultralyd og overhead var ikke inkludert (46). Vi valgte derfor å bruke DRG 812P (Mindre prosedyrer på mannlige kjønnsorgan) (47), som gir refusjon på 1 719 kroner som et anslag på kostnader knyttet til transrektal biopsi. Vi antok videre at alle pasienter som gjennomgår transrektal biopsi mottar forebyggende behandling med antibiotika (48;49).

Kostnader knyttet til transperineal biopsi

For å beregne enhetskostnadene knyttet til transperineal prostatabiopsitakning tok vi utgangspunkt i anslaget for transrektal biopsi på 1 719 kroner, beskrevet ovenfor og la til følgende elementer:

- a) I samråd med fagekspertene, antar vi at transperineal biopsitakning tar omtrent 15 minutter lengre tid enn transrektal biopsi, som tar omtrent 30 minutter, og at mer lokalbedøvelse blir brukt. Vi legger dermed til 25 % ekstra kostnader knyttet til disse, som gir tillegg på 430 kroner ekstra per biopsi.
- b) Vi antar videre at rundt 15 % av transperineale biopsier tas i narkose som dagkirurgi. I tillegg til vanlig biopsitakning krever prosedyren tilstedeværelse av én anestesilege og én anestesisykepleier. For disse prosedyrene beregner vi 2 timer for anestesilegen og 3 timer for anestesisykepleieren. Denne antakelsen gir vektet kostnadstillegg på 424 kroner.

Vi har beregnet samlet vektet prosedyrekostnader for transperineal biopsi til 2 573 kroner.

Kostnader knyttet til behandling av komplikasjoner

Vi har anvendt kostnader forbundet med behandling av prosedyrerelaterte komplikasjoner i begge armer av modellen, i henhold til sannsynligheter for at de inntreffer (tabell 16). Vi antok at alle tilfeller av sepsis ble behandlet på sykehus. For behandling av sepsis, alvorlige infeksjoner og infeksjoner i urinveier kunne vi direkte bruke prosedyrekoder fra ISF-systemet (47). Vi tok hensyn til urinretensjon der innleggelse er nødvendig. For å estimere kostnader ved urinretensjon antok vi innleggelse i to døgn. For behandling av andre infeksjoner som ikke krever innleggelse, inkluderte vi kostnader til en legekonsultasjon og tablettbehandling med antibiotika. Tabell 17 inneholder oversikt over alle enhetskostnader som ble brukt i analysen.

Tabell 17: Enhetskostnader brukt i analysen

Kostnad	Anslag for enhetskostnaden i kroner	Volum/Kommentar	Kilde
Transrektal standard biopsitakning	1 719	DRG 812P	ISF (47)
Anestesilege*	707	2 h x 1 pers	(50)
Antibiotikaproylakse	180	Bactrim 2 tab. * 2 *14 dager	(48;49)
Anestesisykepleier*	470	3 h x 1 pers	(50)
Transperineal biopsitakning (samlet anslag)	2 573	Egen beregning	
Behandling av sepsis	118 543	DRG 416N	ISF (47)
Innleggelse med infeksjon som hovedgrunn	60 203	DRG 418	ISF (47)
Innleggelse med urinretensjon som hovedgrunn	16 180	Antakelse om 2 liggedøgn og tablettbehandling med antibiotika	(48;51)
Innleggelse med urinveisinfeksjon som hovedgrunn	38 385	DRG 321	(47)

Øvrige infeksjoner	1 803	Legekonsultasjon og tab- lettbehandling med antibi- otika	(47;48)
--------------------	-------	---	---------

* *Kostnad per time, personalkostnader er baserte på gjennomsnittlig årslønn inkludert sosiale kostnader **

Resultater

Ifølge analysen, kan årlig antall tilfeller av prosedyrerelatert sepsis være fra 112 etter transrektal biopsi til 42 etter transperineal biopsi (for 10 000 biopsier). Høyere utgifter knyttet til transperineal prosedyre ble kompensert for av lavere kostnader forbundet med behandling av komplikasjoner. Imidlertid er besparelsene beskjedne (rundt 200 kroner per pasient) og overstiger ikke 10 % av de totale kostnadene knyttet til transperineal biopsitakning.

Tabell 18: Resultater av kostnadskonsekvensanalysen

	Transrektal biopsi (TR)		Transperineal biopsi (TP)	
	Antall pasienter	Relaterte kostnader	Antall pasienter	Relaterte kostnader
Biopsitakning	10 000	17 190 000	10 000	25 726 000
Profylakse med antibiotika	10 000	1 800 000	-	-
Sepsis	112	13 239 676	42	4 955 694
Innleggelse med infeksjon som hovedgrunn	23	1 384 058	8	503 522
Innleggelse med urinretensjon som hovedgrunn	31	496 434	95	1 527 595
Innleggelse med urinveisinfeksjon som hovedgrunn	38	1 452 113	24	911 428
Øvrige infeksjoner	127	228 414	59	105 532
TOTAL		35 790 695		33 729 771
Merkostnader ved TP				- 2 060 924

Sensitivitetsanalyser

Vi undersøkte hvordan resultatene ovenfor ble påvirket av usikkerhet i 1) prosedyrekostnader og 2) relativ risikoreduksjon for sepsis i disse analysene.

- 1) I denne sensitivitetsanalysen justerte vi prosedyrekostnader for transperineal biopsitakning i modellen, for å oppnå kostnadsnøytralitet («break-even point»). Vi fant at merkostnadene for transperineal prosedyre på rundt 1 000 kroner per prosedyre resulterer i at rutinemessig innføring av transperineal biopsitakning er kostnadsnøytral. Tiltaket er kostnadsbesparende dersom forskjeller i kostnader per prosedyre er under 1 000 kroner, og det er mer kostbart om den er over 1 000 kroner.

- 2) I denne sensitivitetsanalysen utforsket vi hvordan sansynnlighet for å utvikle sepsis etter biopsi påvirker analysene. I hovedanalysen brukte vi reduksjon i risiko for få sepsis på $RR = 0,37$ (95 % KI: 0,32 til 0,45) til fordel for transperineal biopsitakning (32). Her undersøkte vi minimal og maksimal verdi for risikoreduksjon fra konfidensintervallet, det vil si henholdsvis 0,45 og 0,32.

Analysen viste at å heller bruke transperineal biopsi kan redusere forekomst av prosedyrerelatert sepsis med 62 til 76 tilfeller årlig, og redusere utgifter til behandling av denne komplikasjonen (tabell 19).

Tabell 19: Endring i antall tilfeller av biopsirelaterte sepsiser

	Reduksjon med RR = 0,37	Minimal reduksjon RR = 0,45	Maksimal reduksjon RR = 0,32
Endring i antall tilfeller av sepsis i forhold til TR i hoved analysen (112 sepsistilfeller)	- 70	- 62	- 76
Besparelser med TP	- 2 060 924	- 1 042 031	- 2 772 765

Diskusjon

Hovedfunnene fra den systematiske oversikten

Vi inkluderte fire randomiserte og én ikke-randomisert kontrollert studie samt tre registerstudier som sammenliknet effekt og sikkerhet av transperineal og transrektal biopsitakning. To av registerstudiene omfattet henholdsvis 73 630 (Berry 2020 (31)) og 486 467 (Tamhankar 2020 (32)) pasienter fra England og Storbritannia. For de fleste utfallsmålene var forekomsten av hendelser svært lav i de randomiserte og ikke-randomiserte studiene. Vi baserte derfor resultatene våre i stor grad på de to store registerstudiene til Berry og medarbeidere (2020)(31) og Tamhankar og medarbeidere (2020) (32). For de fleste av utfallsmålene pekte resultatene i de randomiserte og den ikke-randomiserte kontrollerte studien i samme retning som registerstudiene.

For transperineal sammenliknet med transrektal biopsitakning viste effektestimaterne lavere risiko for infeksjoner og sepsis i transperineal gruppe, men større risiko for innleggelser på grunn av urinretensjon. Vi vurderte tilliten til disse resultatene som lav for infeksjoner og innleggelser på grunn av urinretensjon, men middels for sepsis. Risikoen for å måtte legges inn over natten er muligens høyere for pasienter som har gjennomgått transperineal versus transrektal biopsi. Dette utfallsmålet var kun rapportert i registerstudien til Berry og medarbeidere (2020) (31). Når det gjelder totalt antall innleggelser for alle typer komplikasjoner er det usikkert hvor stor en eventuell forskjell mellom de to biopsimetodene kan være, ettersom konfidensintervallet for effektestimateret krysset 1. Dette indikerer at det kan forekomme både færre og flere innleggelser i transperineal gruppe (Tamhankar 2020 (32)). Vi vurderte tilliten til resultatene som lav for innleggelser over natten og svært lav for totalt antall innleggelser. Dødsfall innen 30 dager forekom svært sjeldent, og konfidensintervallet krysset linjen for ingen effekt. Vi har svært liten tillit til dette resultatet på grunn av få hendelser.

Kan vi stole på kunnskapsgrunnlaget?

Tilliten til forskningsresultatene om effekt og sikkerhet

Randomiserte kontrollerte studier er det best egnede studiedesignet for å vurdere effekt og sikkerhet av tiltak, men vil vanskelig kunne fange opp sjeldne uønskede hendelser (38). Vi har derfor vektlagt resultatene fra de store registerstudiene i denne metodevurderingen samt vurdert i hvilken grad de øvrige studiene har støttet opp om disse resultatene (39). Svakheten ved registerstudiene var at det var begrenset informasjon

om metodene, og at det for hver metode (transperineal versus transrektal) sannsynligvis var benyttet flere ulike fremgangsmåter eller prosedyrer. Innsamlingen av data hadde også gått over tiår, og dermed er enkelte prosedyrer ikke lenger like relevante og aktuelle. Dette gjelder spesielt ved transperineal metode som i disse studiene ble utført i narkose. Dessuten, var biopsitakningen gjort systematisk og ikke målrettet med unntak av en RCT (Wegelin 2019 målrettet etterfulgt av systematisk biopsitakning (29)). Det sistnevnte har muligens mindre betydning for våre resultater, annet enn når det tas flere stikk eller prøver ved den ene enn ved den andre metoden. Flere stikk øker risiko for infeksjoner og uønskede hendelser. Overføringsverdien til norske og dagens forhold kan derfor være noe begrenset. Vi valgte å vektlegge effektestimater for perioden 2017-2019 fra Tamhankar 2020 (32) siden dette var den største studien med de nyeste dataene, og sannsynligheten for at flere i transperineal gruppe kunne ha fått utført prosedyrer som ligger nær opp til dagens mest relevante prosedyre.

I en GRADE-vurdering starter ikke-randomiserte studier på «lav». Vi trakk ikke for manglende justering for forvekslingsfaktorer der resultatene stemte overens i Tamhankar 2020 (32) og Berry 2020 (31) siden resultatene i Berry 2020 (31) var justert for forvekslingsfaktorer.

For utfallsmålet sepsis, med effektestimater fra Tamhankar 2020 (32) i perioden 2017-2019, graderte vi opp fordi effekten var stor. Dette kan gjøres når relativ risiko er over 2 eller under 0,5 samt at det inngår minst to studier i sammenlikningen. I de to registerstudiene (Berry 2020 (31) og Tamhankar 2020 (32)) var det inkludert svært mange pasienter, og vi hadde dermed to studier selv om de ikke kunne sammenstilles i en metaanalyse. I tillegg støttes resultatene av den ikke-randomiserte og de randomiserte studiene. Vi vurderte derfor at utvalget er bredt nok og variert nok til å representere mangfoldet man får ved å sammenstille resultater fra ulike studier, og at resultatene kan være overførbare til norske forhold. Men, som beskrevet i GRADE; «det er også en mulighet for at effektestimater kan være vesentlig ulik den sanne effekten». Eventuelle flere stikk ved transperineal prosedyre, slik det er beskrevet og anført som en mulig skjevhet i Tamhankar 2020 (32) og Berry 2020 (31), vil ikke redusere fordelene som var målt for denne prosedyren; snarere tvert imot. Ved færre stikk vil forskjellen til fordel for transperineal prosedyre øke. Et forhold som muligens kan redusere forskjellen til fordel for transperineal biopsitakning, kan være at forekomsten av antibiotikaresistens, og dermed også risiko for sepsis, er mindre i Norge enn i flere andre land i Europa. Imidlertid er forekomsten av antibiotikaresistens økende verden over. Sammenliknet med data for hele perioden 2008-2019 i Tamhankar 2020 (32) ser vi at forekomsten økte i siste periode (figur 11 og tabell 8). De beskriver det slik (32):

“Considering the sepsis rates, the realistic picture is quite frightening as TR biopsy sepsis rates have more than doubled in the last 2 years in comparison to the entire decade (1.12% vs 0.53%; $P < 0.001$), whereas the rates of sepsis have not increased so alarmingly for the TP cohort (0.42% vs 0.31%; $P = 0.043$).”

Denne utviklingen kan også forekomme i Norge. Ifølge en norsk studie av Johansen og medarbeidere med data fra det norske pasientregisteret (NPR) fra 2011 til 2017, økte resistensen mot trimethoprim sulfamethoxazole for urin E-coli fra 35 % i 2013 til mer

enn 60 % i 2015 (9). For et annet antibiotikum, ciprofloxacin, økte resistensen fra 15 % i 2013 til 45 % i 2016. Begge typer antibiotika benyttes profylaktisk ved transrektal biopsitakning. I samme studie angir forfatterne at infeksjonsrelaterte komplikasjoner forekom hos 10 prosent av pasientene. Hvis vi antar at pasientene som gjennomgikk transrektale biopsier i våre inkluderte studier kun var gitt én diagnose, vil den samlede forekomsten av infeksjonsrelaterte komplikasjoner være cirka 4 prosent (Tamhankar 2020, 2017-2019 (32)), altså en del mindre enn i Johansen og medarbeideres studie (9).

For utfallsmålet «innleggelse på grunn av urinretensjon» var effektestimater og relativ risiko i Berry 2020 (31) og Tamhankar 2020 (32) over 2 til fordel for transrektal gruppe. Resultatene fra de randomiserte og den ikke-randomiserte studien ga imidlertid ingen klar støtte til disse resultatene. Både Berry 2020 (31) og Tamhankar 2020 (32) påpekte at et høyere antall stikk ved transperineal biopsitakning, slik det var gjort i Storbritannia, generelt sett kan gi større risiko for urinretensjon, blant annet på grunn av mikrobledninger og hevelse som gir obstruksjon og smerte. I de norske prosedyrene, slik de utføres på Sykehuset i Vestfold og Haukeland sykehus i Bergen, vil antall stikk ikke være (rutinemessig) høyere ved en transperineal enn ved en transrektal prosedyre, og forskjellen til fordel for transrektal biopsi vil dermed kunne reduseres. På bakgrunn av disse forholdene har vi ikke gradert opp fordi overføringsverdien til norske og dagens forhold er begrenset. Som beskrevet i GRADE når tilliten til effektestimater er lav: «den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimater».

For utfallsmålet «overnight stay» var effektestimater og relativ risiko betydelig større enn 2 til fordel for transrektal metode målt i Berry 2020 (31). Dette var også den eneste studien som hadde rapportert dette utfallet. Som diskutert over vil en prosedyre utført i lokalbedøvelse og ikke i narkose, og med færre og mer målrettede stikk, kunne medføre at færre må ligge natten over på sykehus. Et forhold som imidlertid kan være relevant i enkelte deler av Norge, er den store avstanden til sykehus. Dersom narkose blir nødvendig kan overnatting av og til forekomme på grunn av lang reisevei.

I Berry 2020 kommenterer forfatterne tolkningen av resultatene slik (31):

“The higher risk of developing urinary retention requiring hospital readmission following a TP biopsy may in part be associated with the use of a general anaesthetic and the larger number of cores taken with a TP biopsy. It is important to note that there is a gradual shift in clinical practice towards carrying out TP biopsies under local anaesthetic and taking fewer but more targeted tissue cores [...]. It is likely that most of this change in practice has occurred after the study period. Such a practice change may help to reduce the subsequent retention and infection rate and the need for an overnight stay immediately after TP biopsy; however, this hypothesis needs to be tested in further studies.”

Videre skriver de (31):

“Another factor which might affect changes in infectious complication risk after prostate biopsy and thereby influence the decision to use TP over TR biopsy is the decreasing effectiveness of antibiotic prophylaxis. These trends suggest that, over time, the trade-off between sepsis and retention risk may become more favourable for TP biopsies, given that

the higher risk associated with TR biopsies (sepsis) may increase and the higher risk associated with TP biopsies (urinary retention) is likely to decrease with newer, modified sampling methods.”

I hvilken grad antibiotikaproylaks er nødvendig for transperineal biopsitakning er ikke avklart, men foreløpig benyttes ikke dette i Norge.

Berry 2020 (31) og Tamhankar 2020 (32) rapporterte om hematuri som krevde innlegelser, men resultatene var inkonsistente. Vi valgte derfor å trekke i GRADE-vurderingene våre og konkluderte med at resultatet var usikkert og av svært lav pålitelighet.

Våre resultater gir en svak indikasjon på at det forekommer mer smerte ved transperineale enn ved transrektale biopsier. Vi vet at området rundt perineum er svært følsomt. Det gis ekstra bedøvelse ved utføring av denne prosedyren i Norge, og i de inkluderte studiene var det i flere tilfeller gitt nerveblokkade. Erfaringer fra Sykehuset i Vestfold tilsier at rundt 15 prosent ikke klarer å gjennomføre prosedyren i lokalbedøvelse, og at man derfor må ha tilgang på operasjonsstue. Erfaringene fra Haukeland og Ahus er imidlertid at de fleste klarer å gjennomføre prosedyren uten narkose.

Styrker og svakheter

Mulige begrensninger ved denne systematiske oversikten

Mulige begrensninger ved systematiske oversikter generelt kan være en utydelig definert problemstilling, uklare inklusjonskriterier, mangler i søkestrategien, feilaktig eller ingen vurderinger av risiko for systematiske skjevheter i inkluderte studier eller at man ikke tar hensyn til påliteligheten av den totale forskningsdokumentasjonen for det enkelte resultat når man trekker konklusjoner.

I denne metodevurderingen formulerte vi problemstillingene i samarbeid med fageksperter, brukerrepresentanter og etablerte eksplisitte inklusjonskriterier før vi utførte litteratursøket. Vi valgte for eksempel å inkludere prospektive kontrollerte studier og store registerstudier. Små retrospektive studier ble dermed ikke inkludert. Vi anser imidlertid ikke at vi har oversett viktige funn på grunn av dette siden sjeldne hendelser uansett er vanskelig å fange opp med små studier. Kvaliteten på funnene vil også være svakere ved et retrospektivt design enn ved et prospektivt. Vi gjorde også et grundig og systematisk søk for å identifisere flest mulig relevante studier. Søket inkluderte både tekstord og kontrollerte emneord, slik at hvis det skulle være tekstord i forskningslitteraturen som vi ikke hadde i søkestrategien, kunne slike referanser i stedet plukkes opp av emneordene de var indeksert under. Det er alltid en risiko for å gå glipp av relevante studier, men vi anser sannsynligheten for dette som liten. Litteratursøket er imidlertid ett år gammelt, og det kan ha kommet nye studier. Etter inklusjonsprosessen der vi benyttet to personer for å sikre oss mot skjevheter i utvalg av studier, vurderte også to personer uavhengig av hverandre mulig risiko for systematiske skjevheter i alle inkluderte studier etter anerkjente sjekklister. Etter dette graderte vi påliteligheten av den totale dokumentasjonen for hvert utfall i henhold til vanlig praksis for systematiske

oversikter. Denne graderingen av påliteligheten av dokumentasjonen dannet så grunnlaget for hvilke konklusjoner vi trakk. Underveis gjennomgikk vi øvrige referanselister fra inkluderte studier og innhentet innspill fra fagekspertene på relevant litteratur.

De to registerstudiene vi har lagt mest vekt på i denne oppsummeringsprosessen (kommer begge fra henholdsvis England (31) og Storbritannia (32)) har samlet data over ti år der det er begrenset med data for dagens mest aktuelle prosedyrer. Dette gjelder spesielt for transperineal metode. Det ville vært en fordel med store studier som ga resultater for prosedyrene som vil benyttes i Norge, det vil si målrettet biopsitakning utført i lokalbedøvelse poliklinisk. Disse forholdene har vi forsøkt å ta hensyn til i GRADE-vurderingene, og også diskutert ovenfor.

Overensstemmelse med andre oversikter

Stemmer den systematiske oversikten overens med andre oversikter?

Funnene av flere tilfeller av infeksjoner og sepsis ved transrektal sammenliknet med transperineal biopsier i denne metodevurderingen stemmer overens med funnene rapportert i flere systematiske oversikter, blant annet i de nye europeiske retningslinjene (7), i en nyere systematisk oversikt av Pradere og medarbeidere fra 2020 (22) og i den systematiske oversikten til Bennett og medarbeidere fra 2016 (23). De europeiske retningslinjene har inkludert litt flere studier av eldre dato enn vi har gjort, siden vi kun søkte etter studier publisert siste 10 år. To av studiene i retningslinjen var publisert før tidsbegrensningen vi gjorde i vårt søk, og én publikasjon var et konferansesammendrag. Vi har derimot inkludert registerstudien til Tamhankar og medarbeidere (2020) (32) som muligens ikke var publisert da de utførte sitt søk. I Pradere 2020 (22) hadde de inkludert kun RCT-er; de samme som i denne metodevurderingen samt ytterligere to RCT-er publisert før vårt søkekriterium og en RCT som vi ikke har klart å identifisere. Bennett 2016 (23) hadde inkludert studier av ulike design, hovedsakelig prospektive og også studier uten direkte sammenlikninger eller kun med transrektal metode.

Bennett 2016 (23) rapporterte, som i Berry 2020 (31), flere tilfeller av akutt urinretensjon etter transperineal sammenliknet med transrektal biopsitakning, men litt høyere forekomst av sykehusinnleggelser etter transrektale metode. Funnene var ikke statistisk signifikante.

Hverken Pradere 2020 (22) eller Bennet 2016 (23) hadde smerte som utfallsmål. De europeiske retningslinjene (EAU) viste til resultatene i Xiang 2019 (43) som igjen viste til resultatene i Guo 2015 (27). Disse studiene var inkludert i vår PICO 2a og PICO 1. Xiang 2019 (43) hadde riktignok brukt et litt annet tallmateriale fra Guo 2015 (27) enn det vi hadde gjort (mild smerte, TP: n= 58 versus TR: n=26), men konkluderte med at transperineal metode ga mer smerte en transrektal metode.

Diskusjon og hovedfunn diagnostisk nøyaktighet, PICO 2

Spørsmålet om diagnostisk nøyaktighet av prostatabiopsier tatt a) transperinealt versus transrektalt og b) målrettet versus systematisk ved mistanke om eller oppfølging av menn med prostatakraft besvarte vi ved å formidle resultatene fra nyere systematiske oversikter samt kvalitetsvurdere disse. Som beskrevet over for effekt og sikkerhet, gjorde vi et systematisk søk og to personer valgte ut og kvalitetsvurderte studiene uavhengig av hverandre. Vi har også sjekket referanselister og antar at vi har identifisert de mest relevante systematiske oversiktene.

De systematiske oversiktene konkluderte med at deteksjonsraten ikke var dårligere ved transperineal enn ved transrektal metode. Transperineal tilgang kunne se ut til å være bedre enn transrektal for å detektere klinisk signifikant prostatakraft, spesielt i fremre del av prostata. Enkelte oversikter inkluderte alle studiedesign, og flere hadde benyttet målrettet biopsi enten som test eller referansestandard. Flere av dagens aktuelle prosedyrer har dermed vært inkludert i disse oversiktene. Forfatterne konkluderte imidlertid med at flere studier av høy kvalitet behøves, særlig for MR-ultral lyd fusjonert prosedyre.

For sammenlikningen av målrettet versus systematisk biopsitakning rapporterte forfatterne av oversiktene at målrettet biopsitakning økte deteksjonsraten av klinisk signifikant prostatakraft og reduserte overdiagnostikk og deteksjon av ikke-signifikant prostatakraft sammenliknet med systematisk biopsitakning (24-26). De systematiske oversiktene hadde inkludert studier med ulikt design. I den nyeste oversikten av Goldberg 2020 (24) fant forfatterne samsvarende resultater på tvers av studiedesign. Alle oversiktene vurderte vi til å ha høy metodisk kvalitet. Hvorvidt systematisk biopsitakning skal benyttes i tillegg til målrettet er en diskusjon som pågår i fagmiljøene, og en klinisk vurdering vil i de enkelte tilfellene sannsynligvis være avgjørende.

Diskusjon helseøkonomi

Vi har valgt å utføre en kostnadskonsekvensanalyse for å sammenligne økonomiske konsekvenser ved å innføre transperineal biopsi som rutineprosedyre med transrektal biopsi. Dette valget ble gjort på bakgrunn av resultatene fra vår systematiske oversikt over klinisk effekt og sikkerhet. Tidligere systematiske oversikter (31;32) har antydnet at transperineal biopsi ikke er dårligere enn transrektal prosedyre for deteksjon av prostatakraft. Som grunnlag for sannsynligheter for prosedyrerelaterte komplikasjoner i våre analyser, valgte vi å bruke data for 2017–2019 fra den britiske registerstudien til Tamhankar og medarbeidere 2020 (32) fordi dette var studien med de nyeste dataene og flest inkluderte pasienter. I tillegg er det flere likheter i organiseringen og finansieringen av helsetjenesten i Storbritannia og Norge. Det er imidlertid noen begrensninger angående overførbarhet til norske forhold. Vi vurderte tilliten til resultatene som lav for infeksjoner og innleggelser på grunn av urinretensjon, og middels for sepsis. Resultatene for urinretensjon var basert på datasett der kun systematisk, transperineal biopsi med bruk av templat (20–24 stikk) var inkludert (32). Ettersom målrettede biopsier

med færre innstikk kan være mest relevant i Norge, kan kostnadene til behandling av urinretensjon være overestimert i analysen.

Variasjon i kostnader knyttet til biopsiprosedyren har størst påvirkning på resultatene. Vår sensitivitetsanalyse bekrefter at selv små forskjeller i estimatene påvirker resultater i stor grad. Utgiftene forbundet med prosedyren gjelder hele kohorten, mens komplikasjoner, selv om noen av dem er kostbare å behandle, inntreffer relativt sjeldent. Estimaterne til prosedyrekostnader er forbundet med betydelig usikkerhet. Det er flere elementer som avgjør endelig kostnad for prosedyren. Ved beregningene har vi antatt at transperineal biopsi tar omtrent 15 minutter lengre tid enn transrektal biopsi. Dersom transperineal biopsi innføres som standardprosedyre, vil endringen medføre at det brukes ekstra tid en viss periode inntil prosedyren har blitt rutine. Disse kostnadene bør regnes med. Etter at transperineal biopsitakning er blitt en rutine, kan det tenkes at prosedyren ikke nødvendigvis tar mer tid enn transrektal biopsitakning, forutsatt at den skjer med bruk av lokalbedøvelse.

I vår vurdering har vi ikke tatt hensyn til om biopsien er en fusjonsbiopsi eller ikke, siden transrektal prosedyre også kan tas som fusjonsbiopsi. I Norge utføres transperineale biopsier både som fusjon- og kognitive biopsier. Bruk av fusjonsmetoden er forbundet med merkostnader knyttet til utstyret og ekstratid som bør regnes med til hver enkelt prosedyre.

Om transperineal biopsi innføres som en standard prosedyre, bør man regne med kostnader forbundet med opplæring og kompetanseheving av urologer og annet personell. Disse kostnadene er ikke med i vår analyse.

En annen viktig faktor med stor betydning for totale utgifter til hver enkelt prosedyre er om den utføres i lokalbedøvelse eller under narkose. I vår analyse har vi antatt at 15 % av transperineale prosedyrer utføres i narkose og inkluderte kostnader til et nytt team av anestesisykepleier og anestesilege. Vi har antatt at prosedyren med bruk av narkose skjer på dagkirurgisk basis og at pasienten reiser hjem samme dag. Denne antakelsen forutsetter at tilbudet finnes så nære pasientens hjemsted som mulig og skjer tidlig på dagen. Men det kan tenkes at enkelte pasienter har lengre reiseavstand og ikke rekker reisen hjem samme dag. Eventuelle kostnader forbundet med dette er ikke inkludert.

I praksis, om 10–15 % av biopsiene legges til operasjonsstue, blir de organisatoriske konsekvensene vesentlige og kan gå utover andre dagkirurgiske prosedyrer som krever narkose, og dermed sannsynligvis ventetiden både for biopsi og andre kirurgiske prosedyrer.

DRG refusjonskoder brukt i analysen representerer gjennomsnittlige kostander og gjenspeiler ikke alle behandlingsrutiner i norsk klinisk praksis og er derfor forbundet med usikkerhet.

Dagens DRG refusjonskoder for prostatabiopsiprosedyren er ikke oppjustert til dagens praksis (transperineal, målrettet). Om rutinemessig transperineal biopsi blir innført,

bør DRG satser for prosedyren justeres for at helseforetaket blir kompensert for reelle kostnader ved prosedyren.

Vi har antatt at omtrent 10 000 pasienter er aktuelle for prostatabiopsitakning årlig, inkluderende både pasienter under utredning og oppfølging. Det er flere faktorer som påvirker hvordan dette antallet utvikler seg over tid. Med et økende antall eldre kan det forventes at flere blir henvist til biopsi. Med en metode som gir mindre komplikasjoner kan det tenkes at flere henvises til biopsi. På den andre siden, kan også pasientsелеksjon bli bedre og begrense andel pasienter henvist til prostatabiopsitakning.

Tidligere helseøkonomiske vurderinger

I en kostnadseffektivitetsstudie fra Storbritannia (Wilson og medarbeidere 2021 (52)) ble transperineal ultralydveiledet biopsi utført med Cambridge Prostate Biopsy Device (CamPROBE) i lokalbedøvelse sammenlignet med transrektal biopsi. Analysene ble gjort i helsetjenesteperspektivet. Klinisk effekt (treffsikkerhet og komplikasjoner) for transperineal biopsi ble tatt fra en mindre studie uten kontrollgruppe om effekt av biopsi med CamPROBE. Denne studien rapporterte null prosedyrerelaterte infeksjoner. Alle andre sannsynligheter ble tatt fra litteraturen. Infeksjon forekomst for transrektal gruppe på 7,9 % (inkludert 0,4 % for sepsis) ble brukt i analysene (52).

Inkrementell kostnadseffektivitetsratio var noe under 20 000 britiske pund (omtrent 228 000 norske kroner) per kvalitetsjusterte leveår (QALY) når innkjøpskostnadene for utstyret til transperineal biopsitakning var under £81. Når disse kostnadene falt til under 41 pund var innføring av transperineal prosedyre kostnadsnøytral. I analysene beregnet forfatterne prosedyrekostnader ved en mikrokostnadsanalyse, der kun driftskostnader (personalkostnader og forbruksmateriell) ble tatt med, uten utstyr og innkjøpskostnader. Regnestykket viste forskjeller til fordel for transperineal sammenlignet med transrektal biopsitakning både i tidsbruk og i kostnader til forbruksmateriell. Ved transperineal prosedyre ble det brukt noe mer lokalbedøvelse, men det tok 4 minutter kortere tid å utføre prosedyren. I tillegg ble det brukt noe mindre i annet engangsutstyr (£16 i forskjell) (52).

Resultatenes betydning for praksis

Den alvorligste følgen etter transrektale biopsier er risiko for infeksjoner og sepsis, mens for transperineale biopsier ser det ut til at urinretensjon kan være en risiko. Sepsis er en svært alvorlig komplikasjon og vanligvis vesentlig mer alvorlig, krever mer omfattende behandling og er en større belastning på helsevesen og pasienter enn urinretensjon. For akutt urinretensjon har vi i dag adekvat og god behandling dersom pasienten kommer raskt til behandling.

Ulempen med en overgang til transperineal biopsitakning som standard prosedyre i en poliklinisk setting kan være behovet for narkose i enkelte tilfeller. På noen sykehus kan det være begrensede muligheter for å gjennomføre prosedyren på operasjonsstue. Alternativet kan da være å henvise videre der operasjonsstue er tilgjengelig eller utføre biopsi med transrektal tilgang.

Det er rapportert god gjennomførbarhet med transperineal biopsi i en poliklinisk setting. I tillegg til at noen av prosedyrene eventuelt må tas under narkose, kan overgang til transperineal metode ha konsekvenser for bruk av personale, materielle ressurser og ventetid. Dersom transperineal prosedyre innføres som rutine vil det av organisatoriske og økonomiske årsaker være naturlig å anta at målrettet kognitiv prosedyre utført i lokalbedøvelse vil være en mye brukt metode. Målrettet MR-ultral lyd fusjonert metode krever ekstra utstyr som er kostnadsdrivende. Selv om kognitiv prosedyre også krever erfaring og kompetanse, regnes MR-ultral lyd fusjonert prosedyre som både dyrere og mer tidkrevende og krever antagelig noe mer opplæring og trening.

Generelt er urologer en knapp ressurs i Norge, og det kan være behov for nye ansettelser, opplæring og kompetanseheving. Prostatabiopsi er blitt en komplisert og tidkrevende prosedyre, og det kan tvinges frem en sentralisering. Dette kan føre til utfordringer, særlig for helseforetak som har pasienter med lang reiseavstand og begrenset tilgang til urologer. For store sykehus kan sentralisering føre til økt pasientstrøm og forlenget ventetid. Siden prostatabiopsi er en vanlig prosedyre bør man sørge for å heve kompetansen slik at man oppnår god kvalitet ved alle sykehus som i dag utfører prostatabiopsitakning. De samme kravene bør gjelde for avtalespesialister som skal utføre prostatabiopsitakning.

Fagekspertene i dette prosjektet understreker viktigheten av god pasientseleksjon for å begrense unødvendige biopsier. En forutsetning er da at man har tilgang til MR-undersøkelser av høy kvalitet. Prostatabiopsitakning har gått fra å være en generell urologisk prosedyre som ble utført av alle urologer og leger i utdanning til å være en prosedyre som krever høy grad av kompetanse i vurderingen av funnene for å unngå over- og underdiagnostikk. På de fleste prostatasentere i Norge er oppgaven fordelt til noen få urologer/sentere. Bruk av validerte risikokalkulatorer vil være et hjelpemiddel i vurderingen av hvem som trenger biopsi.

De inkluderte studiene i denne metodevurderingen ga ingen holdepunkter for å trekke konklusjoner om tidsbruk for de ulike metodene. Men på et generelt grunnlag kan vi anta at antall urologer og fysiske rom på poliklinikken kan være begrensninger for å redusere ventetider eller i fremtiden eventuelt øke tilbudet.

Pasientinformasjon er viktig i prostatakrefuttredningen, og det gjelder også biopsitakning. Mye informasjon må formidles allerede før man tar første biopsi. En del pasienter er bekymret for infeksjoner etter diverse avisoppslag de senere årene, og det er viktig at nødvendige undersøkelser ikke utelates på grunn av mangelfull informasjon eller feilinformasjon.

Kunnskapshull

Vi identifiserte ingen studier som sammenliknet dagens mest relevante prosedyrer, det vil si målrettet biopsitakning utført poliklinisk i lokalbedøvelse for både transperineal

og transrektal metode. Vi mangler derfor dokumentasjon som kunne ha gitt oss oppdaterte tall for utfallsmålene fra slike sammenlikninger og spesielt for transperineal metode. Utfallsmål som kan være relevante å undersøke videre er andel med urinretensjon etter prosedyren og smerte under biopsitakning samt for hvor stor andel som må utføre prosedyren i narkose på grunn av smerte. Hvorvidt antibiotikaproylaks er unødvendig ved transperineal metode er ikke fastslått, men antakelsen og hensikten er at antibiotikabruk vil være mindre.

Ifølge fagekspert er mangler Norge regionale eller nasjonale registre som gir data om prostatabiopsiering og eventuelle komplikasjoner.

Konklusjon

Transperineal biopsitakning ved mistanke om prostatakraft kan redusere antall infeksjoner og sepsis sammenliknet med transrektal biopsitakning. Det er muligens større risiko for urinretensjon ved transperineal prosedyre, men disse resultatene er usikre siden prosedyrene som er benyttet i de inkluderte studiene ikke samsvarer helt med prosedyrene som er relevante i Norge. Basert på resultater fra tidligere publiserte systematiske oversikter fant vi ikke indikasjon på at transperineal prosedyre kommer dårligere ut enn transrektal når det gjelder deteksjon av prostatakraft. Vår økonomiske analyse viser at høyere utgifter ved transperineal prosedyre kan kompenseres av besparelser på grunn av lavere kostnader knyttet til behandling av komplikasjoner. Dermed merkostnadene forbundet med å innføre transperineal prosedyre som standard metode for prostatabiopsi ikke overstiger 1 000 kroner per prosedyre, kan tiltaket være kostnadsbesparende for helsetjenesten.

Referanser

1. Krefregisteret. Cancer in Norway 2018 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo, Norway: Cancer Registry of Norway; 2019.
2. 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>
3. NHI. Prostatakraft - når skal du teste deg?[lest 24.Mars]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/kreft/diverse/psa-skal-du-teste-deg/>
4. Theodorsson E, Sjødal R, Lennmarken C. Vetenskaplig evidens for bilddiagnostik med magnetresonansteknik og 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%20fusjonsbiopsi.pdf?csf=1&web=1&e=aQp1w0>
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Vickers A, Carlsson SV, Cooperberg M. Routine Use of Magnetic Resonance Imaging for Early Detection of Prostate Cancer Is Not Justified by the Clinical Trial Evidence. Eur Urol 2020;78(3):304-6.
9. 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.
10. 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.
11. Meyer AR, Joice GA, Schwen ZR, Partin AW, Allaf ME, Gorin MA. Initial Experience Performing In-office Ultrasound-guided Transperineal Prostate Biopsy Under Local Anesthesia Using the PrecisionPoint Transperineal Access System. Urology 2018;115:8-13.

12. Bass EJ, Donaldson IA, Freeman A, Jameson C, Punwani S, Moore C, et al. Magnetic resonance imaging targeted transperineal prostate biopsy: a local anaesthetic approach. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017;20(3):311-7.
13. Grummett 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. 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)
15. EAU Guidelines. EAU Handbook for Guidelines Development. 2017.
16. Regionala cancercentrum i samverkan. Prostatacancer. Nationellt vårdprogram - Kortversion för allmänlekare. 2020. Tilgjengelig fra:
<https://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/prostata/vardprogram/>.
17. 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.
18. Område for helsetjenester i Folkehelseinstituttet. Metodeboken. Slik oppsummerer vi forskning. . Oppdatert 2021 utg. Oslo, Norway: Folkehelseinstituttet, FHI,; 2021.
19. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al., red. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022) [oppdatert February 2022; lest]. Tilgjengelig fra:
www.training.cochrane.org/handbook.
20. 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.
21. 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.
22. Pradere B, Veeratterapillay R, Dimitropoulos K, Yuan Y, Omar MI, MacLennan S, et al. Non-antibiotic Strategies for the Prevention of Infectious Complications following Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of urology* 2020;101097JU0000000000001399.
23. Bennett HY, Roberts MJ, Doi SA, Gardiner RA. The global burden of major infectious complications following prostate biopsy. *Epidemiology and infection* 2016;144(8):1-8.
24. Goldberg H, Ahmad AE, Chandrasekar T, Klotz L, Emberton M, Haider MA, et al. Comparison of Magnetic Resonance Imaging and Transrectal Ultrasound Informed Prostate Biopsy for Prostate Cancer Diagnosis in Biopsy Naive Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol* 2020;203(6):1085-93.
25. Drost FH, Osses D, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Roobol MJ, et al. Prostate Magnetic Resonance Imaging, with or Without Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy, and Systematic Biopsy for Detecting Prostate Cancer: A Cochrane Systematic Review and Meta-analysis. *European urology* 2020;77(1):78-94.
26. Kasivisvanathan V, Stabile A, Neves JB, Giganti F, Valerio M, Shanmugabavan Y, et al. Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy Versus Systematic Biopsy in the Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *European urology* 2019;76(3):284-303.

27. Guo L-H, Wu R, Xu H-X, Xu J-M, Wu J, Wang S, et al. Comparison between Ultrasound Guided Transperineal and Transrectal Prostate Biopsy: A Prospective, Randomized, and Controlled Trial. *Scientific reports* 2015;5:16089.
28. Udeh EI, Amu OC, Nnabugwu II, Ozoemena O. Transperineal versus transrectal prostate biopsy: our findings in a tertiary health institution. *Nigerian journal of clinical practice* 2015;18(1):110-4.
29. Wegelin O, Exterkate L, van der Leest M, Kelder JC, Bosch JLHR, Barentsz JO, et al. Complications and Adverse Events of Three Magnetic Resonance Imaging-based Target Biopsy Techniques in the Diagnosis of Prostate Cancer Among Men with Prior Negative Biopsies: Results from the FUTURE Trial, a Multicentre Randomised Controlled Trial. *European urology oncology* 2019;2(6):617-24.
30. Huang G-L, Kang C-H, Lee W-C, Chiang P-H. Comparisons of cancer detection rate and complications between transrectal and transperineal prostate biopsy approaches - a single center preliminary study. *BMC urology* 2019;19(1):101.
31. Berry B, Parry MG, Sujenthiran A, Nossiter J, Cowling TE, Aggarwal A, et al. Comparison of complications after transrectal and transperineal prostate biopsy: a national population-based study. *BJU international* 2020;126(1):97-103.
32. Tamhankar AS, El-Taji O, Vasdev N, Foley C, Popert R, Adshead J. The clinical and financial implications of a decade of prostate biopsies in the NHS: analysis of Hospital Episode Statistics data 2008-2019. *BJU international* 2020;126(1):133-41.
33. Togo Y, Kubo T, Taoka R, Hiyama Y, Uehara T, Hashimoto J, et al. Occurrence of infection following prostate biopsy procedures in Japan: Japanese Research Group for Urinary Tract Infection (JRGU) - a multi-center retrospective study. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy* 2014;20(4):232-7.
34. Wegelin O, Exterkate L, van der Leest M, Kummer JA, Vreuls W, de Bruin PC, et al. The FUTURE Trial: A Multicenter Randomised Controlled Trial on Target Biopsy Techniques Based on Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Prostate Cancer in Patients with Prior Negative Biopsies. *Eur Urol* 2019;75(4):582-90.
35. Mitropoulos D, Artibani W, Biyani CS, Bjerggaard Jensen J, Roupert M, Truss M. Validation of the Clavien-Dindo Grading System in Urology by the European Association of Urology Guidelines Ad Hoc Panel. *Eur Urol Focus* 2018;4(4):608-13.
36. Cerruto MA, Vianello F, D'Elia C, Artibani W, Novella G. Transrectal versus transperineal 14-core prostate biopsy in detection of prostate cancer: a comparative evaluation at the same institution. *Archivio italiano di urologia, andrologia : organo ufficiale [di] Societa italiana di ecografia urologica e nefrologica* 2014;86(4):284-7.
37. Cimino S, Verze P, Russo GI, Vantorino L, Alessio P, Imbimbo C, et al. Complications rate after antibiotic prophylaxis with fosfomycin vs. standard of care in patients undergoing prostate biopsy: a randomized, single-blinded, clinical study. *Journal of urology* 2018;199(4):e484-.
38. Peryer G, Golder S, Junqueira D, Vohra S, Loke YK. Chapter 19: Adverse effects. I: In: Higgins JPT TJ, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors)., red. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 63* [[lest]. Tilgjengelig fra: <https://www.training.cochrane.org/handbook>
39. Voils CI, Crandell JL, Chang Y, Leeman J, Sandelowski M. Combining adjusted and unadjusted findings in mixed research synthesis. *J Eval Clin Pract* 2011;17(3):429-34.
40. Loy LM, Lim GH, Leow JJ, Lee CH, Tan TW, Tan CH. A systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging and ultrasound guided fusion biopsy of

- prostate for cancer detection-Comparing transrectal with transperineal approaches. *Urol Oncol* 2020;38(8):650-60.
41. Rai BP, Mayerhofer C, Somani BK, Kallidonis P, Nagele U, Tokas T. Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion-guided Transperineal Versus Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion-guided Transrectal Prostate Biopsy-A Systematic Review. *Eur Urol Oncol* 2021.
 42. Tu X, Liu Z, Chang T, Qiu S, Xu H, Bao Y, et al. Transperineal Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsy May Perform Better Than Transrectal Route in the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer* 2019;17(5):e860-e70.
 43. Xiang J, Yan H, Li J, Wang X, Chen H, Zheng X. Transperineal versus transrectal prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2019;17(1):31.
 44. Xue J, Qin Z, Cai H, Zhang C, Li X, Xu W, et al. Comparison between transrectal and transperineal prostate biopsy for detection of prostate cancer: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Oncotarget* 2017;8(14):23322-36.
 45. Helse- og omsorgsdepartementet. På ramme alvor. Alvorlighet og prioritering. Oslo, Norway: 2015.
 46. Hospital SO. Personlig kommunikasjon med Frank Brudal, Økonomirådgiver ved Kirurgisk Klinikk, St. Olavs Hospital HF. 2021.
 47. Helsedirektoratet. Regelverk for innsatsstyrt finansiering 2022 (ISF-regelverket). 2021.
 48. Felleskatalogen. Bactrim (trimetoprim + sulfonamid). Preparat omtale[lest]. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/bactrim-eumedicapharmaceuticals-546680>
 49. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakreft. Nasjonale faglige Retningslinjer, 11.utgave. 2021.
 50. Arentz-Hansen H, Giske L, Stoinska-Schneider A, Risstad H, GE N. Forenklet metodevurdering. Medpor polyetylen-implantat ved (re)konstruktiv ørekirurgi hos pasienter med mikroti. 2021.
 51. Legemiddelverk S. Dokumentasjon av enhetskostnader. Versjon 1.0. 2020.
 52. Wilson ECF, Wreford A, Tamer P, Leonard K, Brechka H, Gnanapragasam VJ. Economic Evaluation of Transperineal versus Transrectal Devices for Local Anaesthetic Prostate Biopsies. *Pharmacoecoon Open* 2021;5(4):737-53.
 53. Giske L, Lauvrak V, Stoinska-Schneider A, Frønsdal K, Kvamme MK, Ormstad S, et al. Autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon ved multipel sklerose. Oslo: 2015. Rapport fra Kunnskapssenteret nr 23 – 2015 ISBN 978-82-8121-992-2 ISSN 1890-1298
 54. Hofmann B, Oortwijn W, Bakke Lysdahl K, Refolo P, Sacchini D, van der Wilt GJ, et al. Integrating Ethics in Health Technology Assessment: Many Ways to Rome. *Int J Technol Assess Health Care* 2015;31(3):131-7.

Vedlegg

1. Ordliste og begrepsforklaringer

Liste:

Begrep /forkortelse	Forklaring
Biopsinaive menn	Menn uten tidligere biopsi
EAU	European Association of Urology
Epididymitt	Betennelse i bitestikkelen
Gleason-skår og «the International Society of Urological Pathology (ISUP) 2014 system»	En mikroskopisk gradering av hissigheten av prostatakreft
Hematuri	Blod i urinen
Lesjon	Skade
Perineum	«Mellomkjøttet», området mellom urinrør og anus
Prostatahyperplasi	Forstørret prostata
Prostatakreft:	
– Klinisk signifikant	Klinisk betydningsfullt funn, behandlingstrengede kreft
– Klinisk ikke-signifikant	Klinisk betydningsløs kreft
PSA	Prostata spesifikt antigen – et enzym
MR	Magnetresonanstomografi – en bildeundersøkelse
Målrettet biopsi:	
– Kognitiv metode	Biopsinålen føres til unormale områder av prostata basert på det man fant på MR-bildene

- MR-ultralyd fusjonert metode	MR-bildene legges over ultralydbildene, og nålen guides til unormale områder av prostata. Omtales også som fusjonsbiopsi.
Templat biopsier	Nålen stikkes gjennom en plate med et spesifisert antall hull før nålen går inn i mellomkjøttet, og man kan dermed treffe relativt likt hver gang.
TP	Transperineal
TR	Transrektal
UVI	Urinveisinfeksjon

2. Søkestrategi

Søkelogg

Søk 1 – Systematiske oversikter

Søkedato: 03.05.2021

Søkeansvarlig: Tonje Lehne Refsdal

Fagfellevurdering: Elisabet Hafstad

Database	Antall treff
Cochrane Database of Systematic Reviews (Wiley)	2
Embase (Ovid)	534
Epistemonikos (Epistemonikos Foundation)	249
International HTA Database (INAHTA)	5
MEDLINE (Ovid)	491
Totalt importert til EndNote	1281
Totalt til screening etter dublettkontroll i EndNote	705

Søk 2 – Primærstudier

Søkedato: 28.05.2021

Søkeansvarlig: Tonje Lehne Refsdal

Fagfellevurdering: Elisabet Hafstad

Database	Antall treff
Cochrane Central Register of Controlled Trials (Wiley)	130
Embase (Ovid)	638
MEDLINE (Ovid)	742
Totalt importert til EndNote	1510
Totalt i EndNote uten pågående studier fra Central	1467
Totalt til screening etter dublettkontroll i EndNote	838

Søkestrategier – Søk 1 – Systematiske oversikter

Database: Cochrane Database of Systematic Reviews		
Søkedato: 03.05.2021		
Søkegrensesnitt: Cochrane Library – Advanced Search		
Tidsavgrensning: 2016 - 2021		
ID	Search	Hits
#1	[mh ^"Prostate"]	911
#2	[mh "Prostatic Neoplasms"]	5660
#3	(prostat*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	22355
#4	(53-#3)	22355
#5	[mh ^"Biopsy"] OR [mh "Biopsy, Needle"] OR [mh "Image-Guided Biopsy"]	4502
#6	(biops*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	31728
#7	(OR #5-#6)	31754
#8	#4 AND #7	2663
#9	#4 AND #7 with Cochrane Library publication date Between Jan 2016 and May 2021	1606
#10	#9 in Cochrane Reviews	2

Database: Embase <1974 to 2021 April 30>		
Søkedato: 03.05.2021		
Søkegrensesnitt: Ovid - Advanced Search		
Tidsavgrensning: 2016 - 2021		
1	prostate/	47653
2	prostate tumor/	28022
3	prostate cancer/	191333
4	prostate biopsy/	22988
5	prostat*.ti,ab,kw,bt,ot.	326848
6	or/1-5	366338
7	biopsy/	171987
8	prostate biopsy/	22988
9	image guided biopsy/	6584
10	needle biopsy/	38464
11	biops*.ti,ab,kw,bt,ot.	669614
12	or/7-11	723295
13	6 and 12	46400
14	Systematic Review/ or exp Meta Analysis/ or Biomedical Technology Assessment/ or (((systematic* or evidence or research or literature) adj4 (review* or overview* or synthes*))) or review of reviews or overview of reviews or metaanal* or metaanal* or metanal* or (technology adj (assessment* or reassessment* or re-assessment*)) or HTA).ti,bt,ab,kw.	976708
15	13 and 14	1844
16	limit 15 to yr="2016 -Current"	825
17	limit 16 to embase	534

Database: Epistemonikos		
Søkedato: 03.05.2021		
Søkegrensesnitt: Advanced Search – Title/Abstract		

Avgrensninger: Systematic Reviews (243), Broad Synthesis (6), Structured summary (0), 2016 -2021		
1	(prostat* AND biops*)	1327
	Avgrensninger:	
	Publication year: 2016-2021	289
	Total (Publication year: 2016-2021 + SR + BS)	249

Database: International HTA Database Søkedato: 03.05.2021 Søkegrensesnitt: Advanced - Advanced Search Builder Tidsavgrensning: 2016 - 2021		
1	("Prostate"[mh])	60
2	("Prostatic Neoplasms" [mhe])	268
3	((prostat*[Title] OR prostat*[abs] OR prostat*[Keywords]))	433
4	#3 OR #2 OR #1	444
5	("Biopsy" [mh] OR "Biopsy, Needle" [mhe] OR "Image-Guided Biopsy" [mhe])	81
6	(biops*[Title] OR biops*[abs] OR biops*[Keywords])	234
7	#6 OR #5	253
8	#7 AND #4	444
9	(((((biops*[Title] OR biops*[abs] OR biops*[Keywords])) OR ("Biopsy" [mh] OR "Biopsy, Needle" [mhe] OR "Image-Guided Biopsy" [mhe]))) AND (((prostat*[Title] OR prostat*[abs] OR prostat*[Keywords])) OR ("Prostatic Neoplasms" [mhe])) OR ("Prostate"[mh]))) FROM 2016 TO 2021	5

Database: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to April 30, 2021> Søkedato: 03.05.2021 Søkegrensesnitt: Ovid - Advanced Search Tidsavgrensning: 2016 - 2021		
1	Prostate/	36956
2	exp Prostatic Neoplasms/	132766
3	prostat*.ti,ab,kf,bt,ot.	227525
4	or/1-3	241791
5	Biopsy/ or exp Biopsy, Needle/ or exp Image-Guided Biopsy/	246430
6	biops*.ti,ab,kf,bt,ot.	417719
7	or/5-6	534137
8	4 and 7	25291
9	(Meta-Analysis or Systematic Review).pt. or exp "Meta-Analysis as Topic"/ or exp "Technology Assessment, Biomedical"/ or (((systematic* or evidence or research or literature) adj4 (review* or overview* or synthes*)) or review of reviews or overview of reviews or meta-anal* or metaanal* or metanal* or (technology adj (assessment* or reassessment* or re-assessment*)) or HTA).ti,bt,ab,kf.	757523
10	8 and 9	1171
11	limit 10 to yr="2016 -Current"	491

Søkestrategier - Søk 2 - Primærstudier

Database: Cochrane Central Register of Controlled Trials		
Søkedato: 27.05.2021		
Søkegrensesnitt: Cochrane Library - Advanced Search		
Tidsavgrensning: 2011 - 2021		
#1	[mh ^"Perineum"]	350
#2	((perineum or perineal* or transperineal* or trans-perineal*):ti,ab,kw (Word variations have been searched))	2510
#3	(53-#2)	2510
#4	[mh ^"Biopsy"] OR [mh "Biopsy, Needle"] OR [mh "Image-Guided Biopsy"]	4502
#5	(biops*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	31729
#6	(45-#5)	31755
#7	[mh ^"Prostate"] AND [mh "Neoplasms"]	389
#8	[mh "Prostatic Neoplasms"]	5660
#9	(prostat*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	22356
#10	(54-#9)	22356
#11	#3 AND #6 AND #10	160
#12	#11 with Publication Year from 2011 to 2021, in Trials	130

Database: Embase <1974 to 2021 May 27>		
Søkedato: 28.05.2021		
Søkegrensesnitt: Ovid - Advanced Search		
Tidsavgrensning: 2011 - 2021		
1	perineum/	11175
2	(perineum or perineal* or transperineal* or trans-perineal*).ti,ab,kw,bt,ot.	31838
3	1 or 2	33909
4	biopsy/ or prostate biopsy/ or image guided biopsy/ or needle biopsy/	230811
5	(biops* or rebiops*).ti,ab,kw,bt,ot.	665923
6	4 or 5	719141
7	(prostate/ and exp neoplasm/) or exp prostate tumor/	264313
8	prostat*.ti,ab,kw,bt,ot.	325700
9	7 or 8	367518
10	3 and 6 and 9	2608
11	limit 10 to yr="2011 -Current"	1882
12	limit 11 to embase	653
13	remove duplicates from 12	638

Database: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to May 27, 2021>		
Søkedato: 28.05.2021		
Søkegrensesnitt: Ovid - Advanced Search		
Tidsavgrensning: 2011 - 2021		
1	Perineum/	9849
2	(perineum or perineal* or transperineal* or trans-perineal*).ti,ab,kf,bt,ot.	21996
3	1 or 2	25009
4	Biopsy/ or exp Biopsy, Needle/ or exp Image-Guided Biopsy/	247176
5	(biops* or rebiops*).ti,ab,kf,bt,ot.	419570

6	4 or 5	536192
7	(Prostate/ and exp Neoplasms/) or exp Prostatic Neoplasms/	134699
8	prostat*.ti,ab,kf,bt,ot.	228387
9	7 or 8	239979
10	3 and 6 and 9	1326
11	limit 10 to yr="2011 -Current"	742
12	remove duplicates from 11	742

3. Sjekklisten for vurdering av systematiske oversikter

Vi benyttet en norsk sjekkliste basert på internasjonalt anerkjente metoder for vurdering av metodisk kvalitet. Vurderingskategoriene for den helhetlige kvaliteten er Høy – Middels/moderat – Mangelfull. Det framgår nedenfor hva som er kriteriene for de ulike kategoriene.

Sjekkliste for systematiske oversikter*		Ja	Uklart	Nei
1	Beskriver forfatterne klart hvilke metoder de brukte for å finne primærstudiene?			
<i>Kommentar</i>				
2	Ble det utført et tilfredsstillende litteratursøk? (bruk hjelpespørsmål på neste side for å besvare dette spørsmålet)			
<i>Kommentar</i>				
3	Beskriver forfatterne hvilke kriterier som ble brukt for å bestemme hvilke studier som skulle inkluderes (studiedesign, deltakere, tiltak, ev. endepunkter)?			
<i>Kommentar</i>				
4	Ble det sikret mot systematiske skjevheter (bias) ved seleksjon av studier (eksplisitte seleksjonskriterier brukt, vurdering gjort av flere personer uavhengig av hverandre)?			
<i>Kommentar</i>				
5	Er det klart beskrevet et sett av kriterier for å vurdere intern validitet?			
<i>Kommentar</i>				
6	Er validiteten til studiene vurdert (enten ved inklusjon av primærstudier eller i analysen av primærstudier) ved bruk av relevante kriterier?			
<i>Kommentar</i>				
7	Er metodene som ble brukt da resultatene ble sammenfattet, klart beskrevet?			

Kommentar				
8	Ble resultatene fra studiene sammenfattet på forsvarlig måte?			
Kommentar				
9	Er forfatterens konklusjoner støttet av data og/eller analysen som er rapportert i oversikten?			
Kommentar				
10	Hvordan vil du rangere den vitenskapelige kvaliteten i denne oversikten?			
Kommentar				

*Basert på EPOC Checklist for Refereeing Protocols for Reviews. EPOC, Effective Practice and Organisation of Care group, Guide for review authors. www.epoc.cochrane.org

*Basert på EPOC Checklist for Refereeing Protocols for Reviews. EPOC, Effective Practice and Organisation of Care group, Guide for review authors. www.epoc.cochrane.org

Hjelpeliste:

Del 1 omhandler innhenting av data og er de første seks spørsmålene. Tema er søk, inklusjon og vurdering av validitet til de inkluderte studiene i oversikten. Hvis "uklart" er brukt én eller flere ganger på spørsmål 1–6 bør det vurderes om kvaliteten skal nedgraderes til middels/moderat. Hvis "nei" er brukt på spørsmål 2, 4 eller 6 er det sannsynlig at den metodiske kvaliteten på oversikten er mangelfull.

Del 2 omhandler analyse av data og finnes i spørsmål 7–9. Her er tema kombinerings av data fra flere studier og analysen av funnene i studiene. Hvis "uklart" er brukt én eller flere ganger på spørsmål 7–9, er oversikten av mangelfull eller i beste fall av moderat kvalitet. Hvis "nei" blir brukt på spørsmål 8 er det sannsynlig at oversikten er mangelfull (selv om det er ja på spørsmålene 7 og 9).

Vurderingskategoriene er: Høy – Middels/moderat – Mangelfull

Samlet kvalitetsvurdering av oversikten

Høy kvalitet

Brukes hvis alle eller de fleste kriteriene fra sjekklisten er oppfylt. Dersom noen av kriteriene ikke er oppfylt, må det være veldig lite sannsynlig at studiens konklusjon blir påvirket.

Middels/moderat kvalitet

Brukes hvis noen av kriteriene fra sjekklisten ikke er oppfylt og/eller der kriteriene ikke er tilfredsstillende beskrevet. Samlet vurdering tilsier at det er lite sannsynlig at studiens konklusjon påvirkes.

Mangelfull

Brukes hvis få eller ingen kriterier i sjekklisten er oppfylt og/eller ikke er tilfredsstillende beskrevet. Samlet vurdering tilsier at det er sannsynlig at studiens konklusjon kan forandres.

Hjelpespørsmål til spørsmål 2 om søk

Underspørsmål 1, 2 og 3 besvares:

1. Rapportering
2. Antall databaser
3. Søkestrategi

1. Rapportering

Er søkeprosessen rapportert slik at søke(ne) kan etterprøves og/eller oppdateres?

Gir oversikten opplysninger om:

- fullstendig søkestrategi eller termer søkt på
- navn på hvilke databaser som er søkt
- databaseleverandør ○ databasens tidsspenn ○ dato for når søkene ble utført
- eventuelle begrensninger som ble gjort

2. Antall databaser

Ble et relevant utvalg databaser og eventuelt andre kilder som nettstedet og referanselister søkt?

3. Søkestrategi* ○ Fra spørsmål til strategi

Gjenspeiler strategien(e) oversiktens spørsmål (relevante deler av PICO + relevant metodefilter)?

○ Operatorer

Forekommer det feil bruk av operatorer mellom de ulike søkekonseptene (mellom P og I) og/eller innen de ulike søkekategoriene (innen P og innen I) (f.eks: AND, OR, ADJ, NEXT, NEAR, NOT)? ○ **Indekstermer** (MeSH eller andre)

Er relevante indekstermer utelatt og/eller er irrelevante blitt brukt? ○ **Tekstord og trunkering**

Er relevante tekstord, synonymer eller tekstordvarianter utelatt og/eller er irrelevante blitt brukt? Er trunkering brukt riktig/optimalt? ○ **Stavemåte og syntaks**

Forekommer det stavefeil, syntaksfeil i forhold til databasen eller feil linjenummer? ○ **Avgrensninger**

Forekommer det uberettigete avgrensninger og/eller er eventuelle berettigete avgrensninger utelatt? ○ **Tilpasning**

Er søkestrategien tilpasset alle databasene som det er søkt i?

Konklusjon spørsmål 2:

- Dersom en strategi vurderes til tilfredsstillende ut fra en faglig og skjønnsmessig vurdering av punktene over, vil sjekklistas spørsmål kunne besvares med **Ja**. □
Dersom en strategi vurderes til utilfredsstillende ut fra en faglig og skjønnsmessig vurdering av punktene over, vil sjekklistas spørsmål måtte besvares med **Nei**.
- Dersom søket ikke er rapportert, vil sjekklistas spørsmål måtte besvares med **Uklart**.

- Dersom søket ikke er rapportert, men det henvises til hvor strategien(e) kan skaffes fra, bør sjekklistas spørsmål besvares med **Uklart** dersom den ikke innhentes.

*Sampson M, McGowan J, Lefebvre C, Moher D, Grimshaw J. PRESS: Peer Review of Electronic Search Strategies. Ottawa: Agency for Drugs and Technologies in Health; 2008

4. Ekskluderte studier

a. Systematiske oversikter

PICO 1	Eksklusjonsgrunn
Bennett HY, Roberts MJ, Doi SA, Gardiner RA. The global burden of major infectious complications following prostate biopsy. <i>Epidemiol Infect</i> 2016;144(8):1-8.	Har ikke alle utfallsmål
Borghesi M, Ahmed H, Nam R, Schaeffer E, Schiavina R, Taneja S, et al. Complications After Systematic, Random, and Image-guided Prostate Biopsy. <i>Eur Urol</i> 2017;71(3):353-65.	For gammel
Bruyere F, Pradere B, Pilatz A, Yuan Y, Adewuyi T, Cek M, et al. IAS-05 - Meta analysis of risk factors for post-prostate biopsy infections. <i>Med Mal Infect</i> 2016;46(4):59.	Språk - fransk
Garcia C, Winter M, Bergersen P, Woo H, Chalasani V. Does transperineal prostate biopsy reduce complications compared with transrectal biopsy? A systematic review and metaanalysis of randomised controlled trials. <i>BJU Int</i> 2016:68-9.	Konferansesammendrag
Pradere B, Veeratterapillay R, Dimitropoulos K, Yuan Y, Omar MI, MacLennan S, et al. Non-antibiotic Strategies for the Prevention of Infectious Complications following Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>The Journal of urology</i> 2020:101097JU0000000000001399.	Har ikke alle utfallsmål
PICO 2a	
Rahman IA, Nusaly IF, Syahrir S, Nusaly H, Kasim F. Optimizing biopsy strategy for prostate cancer: Bayesian framework of network meta-analysis and hierarchical summary receiver operating characteristic model for diagnostic accuracy. <i>Indian J Urol</i> 2021;37(1):20-31.	Ingen direkte sammenlikning av transrektal og transperineal metode. Sammenlikner mange metoder i en nettverksanalyse
Xue J, Qin Z, Cai H, Zhang C, Li X, Xu W, et al. Comparison between transrectal and transperineal prostate biopsy for detection of prostate cancer: A meta-analysis and trial sequential analysis. <i>Oncotarget</i> 2017;8(14):23322-36.	Lav kvalitet
PICO 2b	
Baccaglini W, Glina FA, Pazeto CL, Korkes F, Glina S, Glina FA, et al. Accuracy of MRI-guided Versus Systematic Prostate Biopsy in Patients Under Active Surveillance: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Clin Genitourin Cancer</i> 2020;19(1):3-11.e1.	Dekket av Kasivisvanathan
Baccaglini W, Glina FPA, Pazeto CL, Bernardo WM, Sanchez-Salas R. mpMRI-targeted biopsy versus systematic biopsy for clinically significant prostate cancer diagnosis: a systematic review and metaanalysis. <i>Current opinion in urology</i> 2020;30(5):711-9.	Dekket av inkluderte systematiske oversikter

Cacciamani G, Tafuri A, Iwata A, Iwata T, Shakir A, Stern M, et al. Mri-target biopsy has no superior detection of clinically significant prostate cancer compared to standard biopsy: A level 1a evidence from systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>J Urol</i> 2020;203:e993-None.	Konferansesammendrag
Deng YS, He YH, Ying WW, Liu HL, Li PZ, Ma CY, et al. Value of three biopsy methods in prostate cancer detection: a meta-analysis and systematic review. <i>Eur Rev Med Pharmacol Sci</i> 2021;25(5):2221-34.	Ekskluderte studier som ikke hadde gjort fus+syst
Hu X, Yang ZQ, Shao YX, Dou WC, Xiong SC, Yang WX, et al. MRI-targeted biopsy versus standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Abdominal radiology (New York)</i> 2020;45(10):3283-92.	Dekket av inkludert systematisk oversikt, Goldberg
Schoots IG, Padhani AR, Rouvière O, Barentsz JO, Richenberg J. Analysis of Magnetic Resonance Imaging-directed Biopsy Strategies for Changing the Paradigm of Prostate Cancer Diagnosis. <i>European urology oncology</i> 2020;3(1):32-41.	Ikke relevant forsknings-spørsmål
Sigle A, Jilg CA, Schmidt S, Miernik A. [Systematic evidence analysis for comparison of MRI-targeted biopsy versus systematic biopsy in the diagnosis of prostate cancer]. <i>Der Urologe Ausg A</i> 2020;59(2):185-8.	Språk - tysk
Sugano D, Kaneko M, Yip W, Lebastchi AH, Cacciamani GE, Abreu AL. Comparative Effectiveness of Techniques in Targeted Prostate Biopsy. <i>Cancers (Basel)</i> 2021;13(6).	Ikke systematisk oversikt
Xue W, Huang Y, Li T, Tan P, Liu L, Yang L, et al. Magnetic resonance imaging-guided targeted biopsy in risk classification among patients on active surveillance: A diagnostic meta-analysis. <i>Medicine</i> 2019;98(26):e16122.	Gammel
Zhu K, Qin Z, Xue J, Miao C, Tian Y, Liu S, et al. Comparison of prostate cancer detection rates between magnetic resonance imaging-targeted biopsy and transrectal ultrasound-guided biopsy according to Prostate Imaging Reporting and Data System in patients with PSA \geq 4 ng/mL: a systematic review and meta-analysis. <i>Translational andrology and urology</i> 2019;8(6):741-53.	Ikke relevant forsknings-spørsmål

b. Primærstudier

Referanse	Eksklusjonsgrunn	
Alidjanov JF, Cai T, Bartoletti R, Bonkat G, Bruyere F, Koves B, et al. The negative aftermath of prostate biopsy: prophylaxis, complications and antimicrobial stewardship: results of the global prevalence study of infections in urology 2010-2019. <i>World J Urol</i> 2021.	Annet design	1
Bhatt NR, Breen K, Haroon UM, Akram M, Flood HD, Giri SK. Patient experience after transperineal template prostate biopsy compared to prior transrectal ultrasound guided prostate biopsy. <i>Central European journal of urology</i> 2018;71(1):43-7.	Annet design	2
Cimino S, Verze P, Russo GI, Ventorino L, Alessio P, Imbimbo C, et al. Complications rate after antibiotic prophylaxis with fosfomycin vs. standard of care in patients undergoing prostate biopsy: a randomized, single-blinded, clinical study. <i>J Urol</i> 2018;199(4):e484-.	Konferansesammendrag	3
Cimino S, Verze P, Venturino L, Alessio P, Migliara A, Imbimbo C, et al. Complication Rate After Antibiotic Prophylaxis with Fosfomycin Versus Fluorochinolones or beta-lactam Antibiotics in Patients Undergoing Prostate Biopsy: A Propensity Score-adjusted Analysis. <i>European urology focus</i> 2020;6(2):370-5.	Ikke relevante sammenliknings-grupper	4
Daniel D, Zuretti A. Incidental prostate infections: developing the prostate microbiome. <i>Am J Clin Pathol</i> 2020;154:S138-.	Konferansesammendrag	5
Ferriero M, Oderda M, Forte V, Peltier A, Kumar P, Mozer P, et al. Periprocedural and Diagnostic outcomes of Transrectal versus Transperineal US/MRI guided fusion prostate biopsy: multi-institutional propensity score matched pair analysis. <i>Journal of endourology / Endourological Society</i> 2019;33:A165-A6.	Konferansesammendrag	6
Garcia Rojo E, Garcia Gomez B, Gonzalez Padilla DA, Abad Lopez P, Garcia Gonzalez L,	Ikke relevante	7

Rodriguez Antolin A, et al. Assessment of the influence of transrectal and transperineal prostate biopsies on erectile function: A prospective observational single-center study. International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association 2019;26(11):1054-8.	sammenlikningsgrupper	
Halpern JA, Sedrakyan A, Dinerman B, Hsu W-C, Mao J, Hu JC. Indications, Utilization and Complications Following Prostate Biopsy: New York State Analysis. The Journal of urology 2017;197(4):1020-5.	Annet studiedesign	8
Hamid S, Donaldson IA, Hu Y, Rodell R, Villarini B, Bonmati E, et al. The SmartTarget Biopsy Trial: A Prospective, Within-person Randomised, Blinded Trial Comparing the Accuracy of Visual-registration and Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Image-fusion Targeted Biopsies for Prostate Cancer Risk Stratification. Eur Urol 2019;75(5):733-40.	Ikke relevante sammenlikningsgrupper	9
Jacewicz M, Gunzel K, Rud E, Lauritzen PM, Galtung KF, Hinz S, et al. Multicenter transperineal MRI-TRUS fusion guided outpatient clinic prostate biopsies under local anesthesia. Urol Oncol 2020.	Single arm Norsk	10
Lo KL, Chui KL, Leung CH, Ma SF, Lim K, Ng T, et al. Outcomes of transperineal and transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi 2019;25(3):209-15.	Annet studiedesign	11
Nafie S, Mellon JK, Dormer JP, Khan MA. The role of transperineal template prostate biopsies in prostate cancer diagnosis in biopsy naive men with PSA less than 20 ng ml(-1.). Prostate Cancer Prostatic Dis 2014;17(2):170-3.	Ikke relevante sammenlikningsgrupper	12
Nafie S, Wanis M, Khan M. The Efficacy of Transrectal Ultrasound Guided Biopsy Versus Transperineal Template Biopsy of the Prostate in Diagnosing Prostate Cancer in Men with Previous Negative Transrectal Ultrasound Guided Biopsy. Urology journal 2017;14(2):3008-12.	Ikke relevante sammenlikningsgrupper	13
Okuno H. [Comparison between transrectal and transperineal prostate biopsy]. Nihon Rinsho 2016;74:350-4.	Språk: japansk	14
Roberts MJ, Macdonald A, Ranasinghe S, Bennett H, Teloken PE, Harris P, et al. Transrectal versus transperineal prostate biopsy under intravenous anaesthesia: a clinical, microbiological and cost analysis of 2048 cases over 11 years at a tertiary institution. Prostate Cancer Prostatic Dis 2021;24(1):169-76.	Annet design Anna - helseøkonomi	15
Singh S, Dorairajan LN, Manik, an R, Sreerag KS, Sunil K, et al. Comparison of infective complications in transperineal versus transrectal ultrasound guided prostatic biopsy in patients suspected to have prostate cancer. Indian J Urol 2017;33.	Konferanse-sammendrag	16
Skouteris VM, Crawford ED, Mouraviev V, Arangua P, Metsinis MP, Skouteris M, et al. Transrectal Ultrasound-guided Versus Transperineal Mapping Prostate Biopsy: Complication Comparison. Reviews in urology 2018;20(1):19-25.	Annet studiedesign	17
Thurtle D, Starling L, Leonard K, Stone T, Gnanapragasam VJ. Improving the safety and tolerability of local anaesthetic outpatient transperineal prostate biopsies: A pilot study of the CAMbridge PROstate Biopsy (CAMPROBE) method. Journal of clinical urology 2018;11(3):192-9.	Annet studiedesign	18
Zhang F-B, Shao Q, Du Y, Tian Y. [Ultrasound-guided transperineal 24-core saturation prostate biopsy is superior to the 14-core scheme in detecting prostate cancer in patients with PSA < 20 microg/L]. Zhonghua nan ke xue = National journal of andrology 2012;18(4):306-9.	Språk: kinesisk	19
Zhou Z, Li J, Wang J, Zheng H, Zhang H. MRI located and transrectal ultrasound-guided transperineal biopsy in diagnosis of prostate cancer. Chinese Journal of Interventional Imaging and Therapy 2020;17(7):402-5.	Språk: kinesisk	20

5. Liste over pågående studier

Pågående studier, PICO 1	
23	CN-01991797. Prostate Biopsy: efficacy and Complications. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04081636 2019.

26	CN-02253191. Randomized Trial Comparing Transperineal vs. Transrectal MRI-targeted Prostate Biopsy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04815876 2021.
27	CTRI/2015/12/006453. COMPARISON OF INFECTIVE COMPLICATIONS IN TWO DIFFERENT TECHNIQUES OF PROSTATIC BIOPSY IN PATIENTS SUSPECTED OF PROSTATE CANCER. 2015.
32	ISRCTN98159689. A study that aims to find out in the NHS what is the best way to take a prostate biopsy to determine if a man has prostate cancer (the TRANSLATE trial). 2021.
57	NCT01849835. A Test of the Comparison Between Trans-rectal and Trans-perineal Biopsy of Prostate. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01849835 ; 2013.
69	NCT02651948. Transperineal, MRI-guided, Prostate Biopsy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02651948 ; 2015.
74	NCT03044197. Detection of Clinically Significant Prostate Cancer Using Transperineal Targeted Biopsy Compared to Standard Transrectal Biopsy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03044197 ; 2017.
84	NCT03496142. Perineal Versus Rectal Approach for Prostate Biopsy to Prevent Iatrogenic Infections. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03496142 ; 2018.
88	NCT03632655. A Prospective, Randomized Trial Comparing Office-based MR-guided Prostate Biopsy Approaches. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03632655 ; 2017. (USA)
89	NCT03650153. Randomized Controlled Trial of MRI Target Biopsy: Transrectal vs. Transperineal. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03650153 ; 2020. (Saudi Arabia)
95	NCT03913039. Reduction of Prostate Biopsy Morbidity. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03913039 ; 2019.
96	NCT03936127. Comparison of a Novel Transperineal Targeted Fusion Biopsy System to Conventional Transrectal Targeted Fusion Biopsy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03936127 ; 2022.
100	NCT04081636. Prostate Biopsy, Transrectal vs. Transperineal: Efficacy and Complications. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04081636 ; 2019. (USA)
101	NCT04108871. Whether Transperineal Prostate Biopsy Under Local-anaesthesia Using a Transperineal-access System is Non-inferior to Standard Transrectal Biopsy to Detect Prostate Cancer in Biopsy-naïve Men. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04108871 ; 2018.
115	NCT04797078. US/MRI Fusion Local Anesthesia TransPerineal Prostate Biopsies for Detection of Prostate Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04797078 ; 2021. (Sverige)
116	NCT04815876. Transperineal vs. Transrectal MRI-targeted Prostate Biopsy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04815876 ; 2021. (USA)
117	NCT04843566. Evaluation of Transperineal Biopsy Under Local Anesthesia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04843566 ; 2021. (USA)
123	NCT05069584. TransPERineal Fusion Biopsy Versus transrECTal. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05069584 ; 2021. (Frankrike)
126	NCT05179694. The TRANSLATE Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05179694 ; 2021.

6. Kjennetegn ved inkluderte primærstudier, PICO 1

Berry 2020

1	Studie
Study description	<p><i>First Author</i> Berry, Brendan Berry B, Parry MG, Sujenthiran A, Nossiter J, Cowling TE, Aggarwal A, et al. Comparison of complications after transrectal and transperineal prostate biopsy: a national population-based study. <i>BJU international</i> 2020;126(1):97-103.</p>
	<i>Year of publication</i> 2020
	<i>Reference no.</i>
	<i>Setting</i> National population-based study – National Prostate Cancer Audit
	<i>Country</i> England
	<i>Aim (as described in the article)</i> To assess the complications of transrectal (TR) compared to transperineal (TP) prostate biopsies

	<i>Study design</i>	Register study
	<i>Inclusion period</i>	1 april 2014 – 31 march 2017
	<i>Follow-up</i>	30 days
Intervention	<i>Specify procedures</i>	Intervention group TP: Control group TR:
	<i>N total</i>	73 630
	<i>N intervention</i>	13 723 (18,6 %)
	<i>N control</i>	59 907 (81,4 %)
	<i>N lost to follow-up</i>	Not relevant
Population characteristics	<i>Age</i>	Younger than 70: I: 62.9% K: 51.5%. Most between 60 and 80 in both groups
	<i>Criteria for inclusion</i>	All patients newly diagnosed with prostate cancer in the database National Prostate Audit
	<i>Criteria for exclusion</i>	
Method	<i>Main statistical analysis</i>	Generalized linear models were used to estimate the adjusted risk differences (aRDs) between the groups. These models assumed a binomial distribution for the outcomes and used an identity link function. Multivariable linear regression was used to estimate the adjusted difference in the mean length of hospital stay following readmission within 30 days of biopsy. Analyses were adjusted for the year of biopsy, patient age, ethnicity, comorbidity, and socio-economic deprivation status. It also took into account that patients were clustered within hospitals [13]. Missing values for ethnicity (n = 4987, 6.7%) were imputed using multiple imputation by chained equations. In all, 20 datasets were created and Rubin's rules were used to combine estimates. Wald tests were used to calculate P values.
	<i>Power calculation description</i>	Not relevant
	<i>Endpoints of study</i>	Complications were only identified if they were severe enough to require a hospital admission, which aligned with the Clavien–Dindo classification of a severe surgical complication (grade 3) Overnight stay n (%) Readmission sepsis , n (%), days mean (SD) Readmission urinary retention , n (%), days mean (SD) Readmission hematuria , n (%), days mean (SD) Costs 30-days mortality
Results	Drop out analysis	Not intention to treat

Comments:

Authors conclusion: Our results showed that TP biopsy had a lower risk of readmission for sepsis but a higher risk of readmission for urinary retention than TR biopsy. Use of the TP route would prevent one readmission for sepsis in 278 patients at the cost of three additional patients readmitted for urinary retention.

Cerruto 2014

2	Studie	
Study description	<i>First Author</i>	Cerruto Cerruto MA, Vianello F, D'Elia C, Artibani W, Novella G. Transrectal versus transperineal 14-core prostate biopsy in detection of prostate cancer: a comparative evaluation at the same institution. Archivio italiano di urologia, andrologia : organo ufficiale [di] Societa italiana di ecografia urologica e nefrologica 2014;86(4):284-7.

	<i>Year of publication</i>	2014
	<i>Reference no.</i>	
	<i>Setting</i>	One institution
	<i>Country</i>	Italy
	<i>Aim (as described in the article)</i>	The aim of our study is to compare transperineal (TP) and transrectal (TR) approaches, in a 14-core initial prostate biopsy for CaP detection.
	<i>Study design</i>	Prospektive controlled – no flow chart, not reported randomization procedure – claims the groups were randomized 1:1
	<i>Inclusion period</i>	NR
	<i>max period of follow-up</i>	30 days. All evaluated after 30 days with respect to complications
Intervention	Specify procedures	<p>Systematic procedure ultra sound guided – no MR</p> <ul style="list-style-type: none"> • 14-core initial prostatic biopsies • All used antibiotic 3 days before biopsy. Fluoroquinolone prulifloxacin • 600 mg 1 g per day <p>Anesthesia:TR: local anesthesia 2 ml 1 % mepivacaine prosta apex perinealt. TP: a bilateral periprostatic nerve block was obtained using a 1% lidocaine solution injected at the prostate apex and the seminal vesicle-prostatic angles</p> <p>TR: A coaxial needle was inserted up to the prostate apex through the anesthetised perineal path under TRUS guidance. On the removal of the blunt tip stylet, the guiding cannula of the coaxial needle was used as a TP metallic path for repeated atraumatic passages of the biopsy needle</p> <p>TP: firstly, a traditional sextant biopsy was performed; then, additional lateral sextant peripheral cores were added and, lastly, two cores were taken from the anterior <i>transitional zone</i>. For systematic TR biopsy, a bilateral periprostatic nerve block was obtained using a 1% lidocaine solution, transrectally injected under ultrasound guidance at the prostate apex and the seminal vesicle-prostatic angles. Eight cores were added to the standard TR protocol described by Hodge et al: six, far laterally in the <i>peripheral zone</i> and two in the middle TZ.</p>
	<i>N total</i>	108
	<i>N intervention</i>	54
	<i>N control</i>	54
	<i>N lost to follow-up</i>	NR
Population characteristics	<i>Age</i>	TP/TR: 67 (9), 67 (8)
	<i>Criteria for inclusion</i>	Biopsi- naïve. PSA level greater than 4 ng/mL and/or an abnormal <i>digital rectal examination</i> (DRE)., no previous prostate biopsy, no history of CaP and no clinical evidence of acute or chronic prostatitis.
	<i>Criteria for exclusion</i>	no previous prostate biopsy, no history of CaP and no clinical evidence of acute or chronic prostatitis.
Method	<i>Main statistical analysis</i>	Chi-square and mann whitney
	<i>Power calculation description</i>	Not reported
	<i>Endpoints of study</i>	Detection rate and complications Fever > 38.5 Rectal bleeding Urethral bleeding

Urine retention
 Total number of adverse events
 Pain
 Detection rate
 Cancer core rate

Results

ITT

Comments skriver prospektiv kontrollert, men også randomisert 1:1. Men ingen beskrivelse av randomiseringsprosedyre. Er muligens ikke randomisert

Author conclusion: Our results confirmed no significant differences were found in cancer detection rate, cancer core rate between TP and TR approaches for prostatic biopsy. Even in terms of complication rate or pain level, it cannot be concluded that one procedure is superior to the other one. Apparently, strictly following our protocol, TP approach seems to offer a better sampling at the level of the apex and the TZ, however without adding any significant advantage in terms of overall cancer detection rate.

Guo 2015

3		Studie
Study description	<i>First Author</i>	Guo Guo L-H, Wu R, Xu H-X, Xu J-M, Wu J, Wang S, et al. Comparison between Ultrasound Guided Transperineal and Transrectal Prostate Biopsy: A Prospective, Randomized, and Controlled Trial. <i>Scientific reports</i> 2015 ;5:16089
	<i>Year of publication</i>	2015
	<i>Reference no.</i>	"The protocol was registered at http://www.Clinicaltrials.gov , with the identifier of NCT01849835 on May 2013."
	<i>Setting</i>	a university-affiliated hospital in Shanghai, China.
	<i>Country</i>	China, Shanghai
	<i>Aim (as described in the article)</i>	In a recent review, Chang <i>et al.</i> summarized some shortcomings of TPBx including consumption of longer time, training and financial constraints as well as the need for high-grade anesthesia. Indeed, the above-mentioned factors might limit the use of TPBx; however, as far as we know, no prospective randomized controlled studies have been carried out to compare TPBx with TRBx on the above-mentioned factors directly. Therefore, with an aim to provide evidence for clinicians to select the appropriate biopsy approach under different conditions, this prospective randomized controlled study was performed.
	<i>Study design</i>	RCT
	<i>Inclusion period</i>	June 2012 til august 2014
	<i>max period of follow-up</i>	Telephone intervju at the seventh day after biopsy. Longterm follow up when needed
Intervention	<i>Specify procedures</i>	Ultra siound guided– systematic. 12 cores prostata volume <50 ml, 8 when prostata volume <50 and 2 cores with suspicious areas detected with TRUS (TransRectal UltraSound -TRUS) or DRE (digital rectal examination). Guided biopsi=GB. All patients took ciprofloxacin (bredspektret antibiotikum) 500 mg oralt twice dayly 2 days before biopsy. Telephone intervju at the seventh day after biopsy. Longterm follow up when needed Anesthesia: Periprostatic nerve block (PPNB, 2% lidocaine, 10ml) was administered under ultrasound guidance. Additional PPNB (2% lidocaine, 2 ml) was administered at each puncture site where patient could not tolerate the pain.

		TP: TRUS guided transperineal biopsi TPBx. TR: TRUS guided transrektal biopsi TRBx se fig 2
	<i>N total</i>	339
	<i>N intervention</i>	173
	<i>N control</i>	166
	<i>N lost to follow-up</i>	I: 6, K: 5
Population characteristics	<i>Age</i>	67, 18 (6,76) / 67,35 (7,38)
	<i>Criteria for inclusion</i>	Biopsi-naive Patient suspicious of CPa. (a) PSA > 4.0 ng/ml for at least twice or (b) abnormal DRE (digital rectal findings) findings.
	<i>Criteria for exclusion</i>	Among them, patients who met the following criteria were excluded: (a) > 80 years old, (b) unable to communicate effectively, (c) with a previous history of PCa or repeated biopsy, (d) with symptoms of urinary tract infection, acute urinary retention, and (e) coagulation disorders.
Method	<i>Main statistical analysis</i>	ITT Safety populasjon: postbiopsi: intervention: 167 og control: 161*
	<i>Power calculation description</i>	
	<i>Endpoints of study</i>	Primary: Cancer detection rate (CDR) Gleason score Secondary: Pain and operating time Complications was evaluated using Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 as a ref. 16. Overall, the mild complication was defined as "asymptomatic", "self-limited" and "intervention not indicated", while major complication was defined as "hospitalization", "intervention indicated", and even "life-threatening" Fever > 38.5 Sepsis Rectal bleeding (major) Haematuria (major) Vasovagal event Pain Operating time Detection rate Cancer core rate

Results

Comments : Major complications: hospitalization, intervention initiated, life-threatening

Authors conclusion: In summary, our prospective study supported that the CDR and overall complications rate are comparable between the TRBx group and the TPBx group, hence they are both effective approaches to detect PCa. However, it should be noted that major complications might occur more frequently in the TRBx group. On the other hand, compared with TRBx, TPBx was more complex, painful, and had a higher probability of being interrupted by the unexpected repeating biopsy or additional anesthesia. The above-mentioned findings might help the clinicians to select the appropriate biopsy approach to benefit the patients.

Huang 2019

4	Studie	
	<i>First Author</i>	Huang, G-L

Study description		Huang G-L, Kang C-H, Lee W-C, Chiang P-H. Comparisons of cancer detection rate and complications between transrectal and transperineal prostate biopsy approaches - a single center preliminary study. <i>BMC urology</i> 2019 ;19(1):101.
	<i>Year of publication</i>	2019
	<i>Reference no.</i>	IRB (IRB number: 105-6117B)
	<i>Setting</i>	One Institute, single center preliminary study
	<i>Country</i>	China, Taiwan
	<i>Aim (as described in the article)</i>	This study aimed to compare the cancer detection rates between TR and TP approaches and assess the post-biopsy complications of the two procedures. Besides, the feasibility of performing TP biopsies under local anesthesia was also evaluated.
	<i>Study design</i>	Prospective controlled
	<i>Inclusion period</i>	May 2015 – des 2017
	<i>max period of follow-up</i>	7 days (hematuria and perineal hematoma)
Intervention	<i>Specify procedures</i>	Systematic TP and TR
		Anesthesia procedure: TP group: local anesthesia or intravenous general anesthesia. Local anesthesia: peri-prostate nerve block effect (TP: LA + PPNB) with a 21-gauge needle. 2% 10 ml lidocaine was injected into the bilateral prostate basal area where the major neurovascular bundle transverses through. Additional 10 ml lidocaine was injected around the perineum skin for local anesthesia . TR group: a lidocaine cream lubricant through the transrectal ultrasound puncturing hole.
		TP: lithotomy position with well-disinfected perineum preparation. Systemic transperineal 18-gauge needle was inserted with 0–2 cores on the anterior-apical region, 2 cores on the transitional zone, and 6–8 cores on the peripheral zone. Perioperative antibiotic treatment wasn't needed during the procedure.
		TR: perioperative oral antibiotics (empirically using levofloxacin/ ceftibuten/baktar, or others according to the culture data) for 3 days with pre-procedure 1pc Gentamicin IM injection. Generally, the 10 core biopsy included 8 slices from the apex-mid plane-basal peripheral zone (PZ) containing the far lateral area as well as 2 slices from the bilateral transitional zone (TZ) via the probe guided-side hole. The biopsy number might vary according to the prostate volume or additional suspicious transrectal ultrasound findings.
		<i>N total</i>
		<i>N intervention</i>
		<i>N control</i>
	<i>N lost to follow-up</i>	
Population characteristics	<i>Age</i>	TP: 66,6, TR: 67,1
	<i>Criteria for inclusion</i>	Biopsy-naïv Biopsy criteria included elevated PSA level above 4.0 ng/mL, abnormal digital rectal examination findings, and clinical suspicion of prostate cancer.
	<i>Criteria for exclusion</i>	(1) having previously undergone prostate biopsy, (2) clinically having locally advanced prostate cancer (verified by DRE) with significant bone pain or

		bone metastasis, (3) showing pathological evidence of metastatic prostate cancer.
Method	<i>Main statistical analysis</i>	Student t-test and Mann-Whitney U test. Binary outcomes for infection related complications: Chi-square test. VAS pain score: Kruskal-Wallis test.
	<i>Power calculation description</i>	NR
	<i>Endpoints of study</i>	Age, PSA level, digital rectal exam (DRE) finding, prostate volume, and biopsy core number were used as the parameters of the multivariable analyses. The comparable items included cancer detection rate, complication rate, admission rate and visual analog scale (VAS) score. Urine retention: being hard to urinate with catheterization within the 7 days after biopsy. Epididymitis was diagnosed by the physical examination and testis ultrasonography. Post procedure sepsis was defined as fever > 38.5 °C with single or multiple organ dysfunctions during hospital admission. Hematuria and perineal hematoma were collected by patient-reported results in 7 days after the bioptic procedure. Epididymitis Prostatitis UTI urine infection Fever >38 Sepsis Def as single or multiple organ dysfunction during hospital admission Gross hematuria - *Hematuria and perineal hematoma were collected by patient-reported results 7 days after the bioptic procedure. Urine retention Perineal haematoma Readmission Pain Detection rate

Results

Comments Cancer detection rates and complications were independently collected and analyzed by another team member of this research (GLH).

Authors conclusion: The cancer detection rates were comparable to both transperineal (TP) and transrectal (TR) prostate bioptic approaches. However, the ratios of post-biopic infectious complications in patients undergoing TP biopsy were much lower than those receiving conventional transrectal prostate biopsy. Besides, TP biopsy under local anesthesia is feasible for high general anesthesia-risk patients, particularly in the areas where the emergence of antibiotic resistance is rising or the resources are limited.

Tamhankar 2020

5	Studie	
Study description	<i>First Author</i>	Tamhankar Tamhankar AS, El-Taji O, Vasdev N, Foley C, Popert R, Adshead J. The clinical and financial implications of a decade of prostate biopsies in the NHS: analysis of Hospital Episode Statistics data 2008-2019. <i>BJU international</i> 2020;126(1):133-41.
	<i>Year of publication</i>	2020
	<i>Reference no.</i>	
	<i>Setting</i>	NHS register
	<i>Country</i>	UK

	<i>Aim (as described in the article)</i>	To evaluate the clinical and financial implications of a decade of prostate biopsies performed in the UK National Health Service (NHS) through the transrectal (TR) vs the transperineal (TP) route.
	<i>Study design</i>	Register. Data entered on a real-time basis avoiding recall bias. And are subject to quality control
	<i>Inclusion period</i>	2008 - 2019
	<i>max period of follow-up</i>	28 days post biopsy
Intervention	<i>Specify procedures</i>	"We used widely available national Hospital Episode Statistics (HES) data which contain information on inpatient admissions, outpatient appointments and accident and emergency department attendances for all UK NHS Clinical Commissioning Groups"
	<i>N total</i>	486 467
	<i>N intervention</i>	98 588
	<i>N control</i>	387 879
	<i>N lost to follow-up</i>	Not relevant
Population characteristics	<i>Age</i>	
	<i>Criteria for inclusion</i>	HES-recorded procedure-specific codes (Classification of Intervention and Procedure Codes or OPCS-4) were used to identify patients and were included .. if ... coded as M702 (TP needle biopsy of prostate) or M703 (TR needle biopsy of prostate). The HES data between April 2017 and March 2019 were separately evaluated in addition to data for the entire decade to determine if recent patients were experiencing different sepsis and complication rates.
	<i>Criteria for exclusion</i>	
Method	<i>Main statistical analysis</i>	Continuous variables: means and standard deviations and categorical variables : frequencies and percentages. Comparison between TP and TR biopsies for infection, sepsis and nonelective (NEL) admission within 28 days were tested using the proportion test in Rstudio
	<i>Power calculation description</i>	Not relevant
	<i>Endpoints of study</i>	an evaluation of the TR vs the TP biopsy approach in the context of 28 days post-procedure complications and readmissions. A secondary evaluation of burden of expenditure in NHS hospitals over the entire decade (2008–2019) was conducted through examination of national Hospital Episode Statistics (HES) data. Infection, Sepsis Readmission Urinary retention Mortality Costs *komplikasjonsrate og NEL innleggelse var signifikant lavere ved sentre som utførte mer enn 1500 TP biopsier over et 10 år decade eller 500 per 2 år. for TR var antallet henholdsvis 5000 og 500
Results		
Comments		
Authors conclusion: Evaluation of nearly half a million prostate needle biopsies in the NHS over the entire decade gives sufficient evidence for the distinct advantages of TP biopsy over TR biopsy of the prostate in terms of reduced infections and burden of expenditure for the management of admissions. These valuable data seem quite promising to consider the decision of shifting the practice pattern by adapting the TP route over the TR route, especially in the current antibiotic		

resistance era. There has been a significant increase in the utilization of TP biopsies especially in the last 2 years, but this has a huge resource implication if performed under general anaesthetic. Switching all prostate biopsies to a local anaesthetic TP route would lead to significant upstream and downstream savings.

Kort: Evaluation of nearly half a million prostate biopsies in the NHS over the entire decade gives sufficient evidence for the distinct advantages of the TP route over the TR route in terms of reduced infections and burden of expenditure. In addition, there is a potential for savings both in upstream and downstream costs if biopsy is performed under a local anaesthetic.

Togo 2014

6		Studie
Study description	<i>First Author</i>	Togo Togo Y, Kubo T, Taoka R, Hiyama Y, Uehara T, Hashimoto J, et al. Occurrence of infection following prostate biopsy procedures in Japan: Japanese Research Group for Urinary Tract Infection (JRGU) - a multi-center retrospective study. <i>Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy</i> 2014;20(4):232-7.
	<i>Year of publication</i>	2014
	<i>Reference no.</i>	
	<i>Setting</i>	46 institutions belonging to Japanese Research group for Urinary Tract Infection
	<i>Country</i>	Japan
	<i>Aim (as described in the article)</i>	In order to assess the validity and feasibility of various AMP protocols for patients undergoing a transrectal or transperineal prostate biopsy, a nationwide multi-center study was conducted in Japan. We retrospectively surveyed the diversity of AMP given for transrectal and transperineal prostate biopsy patients, and analyzed the rate of genitourinary tract infection after those procedures.
	<i>Study design</i>	Multicenter retrospective – 46 centers
	<i>Inclusion period</i>	Between January and December 2011
	<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>	30 days
Intervention	<i>Specify procedures</i>	Incompletely reported - Of the antimicrobials used in the present cases, oral levofloxacin was most frequently given regardless of approach as AMP with/ without other parenteral antimicrobial agents, followed by piperacillin/tazobactam, first or second-generation cephalosporins, and aminoglycosides. The duration of prophylaxis ranged widely from a single (once a day) dose to multiple dosing for 1e7 days and more, with 2 obvious peaks for each approach; a single dose and 3- day administration.
	<i>N total</i>	5592 TR or TP
	<i>N intervention: TP</i>	1234
	<i>N control: TR</i>	4358
	<i>N lost to follow-up</i>	Not relevant
Population characteristics	<i>Age</i>	Not reported for each group
	<i>Criteria for inclusion</i>	Incompletely reported
	<i>Criteria for exclusion</i>	Not explicitly reported – 32 were excluded because a transurethral procedure was simultaneously done

Method	<i>Main statistical analysis</i>
	<i>Power calculation description</i> Not relevant
	<i>Endpoints of study</i> Infection Epididymitis Prostatitis Cystitis Fever >38 Readmission

Results

Comments: investigates also antibiotics used and risk for resistance. Conclusion: AMP (antimicrobial prophylaxis) as a single dose of levofloxacin is sufficient to prevent genitourinary infection after either approach and recommended in this era of increased multi-drug resistant pathogens. On the other hand, an increase in fluoroquinolone-resistant E. coli and ESBL-producing E. coli has emerged as a profound problem to be carefully monitored.

Authors conclusion: The present results indicated that transperineal approach for prostate biopsy is safer than transrectal approach in terms of risk of febrile infection. Furthermore, AMP as a single dose of levofloxacin is sufficient to prevent genitourinary infection after either approach and recommended in this era of increased multi-drug resistant pathogens. On the other hand, an increase in fluoroquinolone-resistant E. coli and ESBL-producing E. coli has emerged as a profound problem to be carefully monitored.

Udeh 2015

7	Studie	
Study description	<i>First Author</i>	Udeh Udeh EI, Amu OC, Nnabugwu II, Ozoemena O. Transperineal versus transrectal prostate biopsy: our findings in a tertiary health institution. Nigerian journal of clinical practice 2015;18(1):110-4.
	<i>Year of publication</i>	2015
	<i>Reference no.</i>	
	<i>Setting</i>	the urology division of Enugu State University Teaching Hospital, Enugu
	<i>Country</i>	Nigeria
	<i>Aim (as described in the article)</i>	Prostate cancer is a major public health issue. Its incidence is rising, especially in Nigeria. Prompt diagnosis is necessary by histology. Transperineal and transrectal approaches to prostate biopsy are well-documented. Both methods are fraught with complications though, most times minor. Studies carried out to compare both methods were carried out mainly on Caucasians, generating conflicting results. This study aims to compare the complication rates and tissue yield of these two methods in Nigerian men.
	<i>Study design</i>	RCT
	<i>Inclusion period</i>	Jan – Dec 2011
	<i>follow-up</i>	7 and 30 days
Intervention	<i>Specify procedures</i>	The position adopted for biopsy in this study was lithotomy. Intravenous (IV) ciprofloxacin 200 mg, IV metronidazole 400 mg.[18] and IV (pentazocine 30 mg) were given to patients in both groups (A and B). The perineum was cleaned and draped. TP: 15 ml of 2% plain xylocaine was infiltrated into the perineum adjacent to the prostate including the periprostatic tissue using a 21G hypodermic needle. With the aid of a spring loaded disposable 18G biopsy needle, eight core tissues were taken through the perineum, guided by a finger in the rectum.

		TR: 10 mls of 2% plain xylocaine was infiltrated in the periprostatic tissue at 3, 4, 8, 9 and 12 O'clock positions using size 21G hypodermic needle. With the aid of a spring loaded disposable 18G biopsy needle, eight core tissue were taken guided by a finger in the rectum.
	<i>N total</i>	100, lost to follow-up 25
	<i>N intervention</i>	50?, lost to follow-up 5?, included in analyses 45
	<i>N control</i>	50?, lost to follow-up 20?, included in analyses 30
	<i>N lost to follow-up</i>	25, 20 did not show up at the 30 day
Population characteristics	<i>Age</i>	65.9 (10.1) and 61.14 (9,54)
	<i>Criteria for inclusion</i>	Patients with PSA greater than 4 ng/ml or abnormal DRE findings.
	<i>Criteria for exclusion</i>	Patients who were uraemic or had uncontrolled hypertension or bleeding diathesis or patients on anticoagulants or antiplatelets medications.
Method	<i>Main statistical analysis</i>	t-test VAS
	<i>Power calculation description</i>	yes
	<i>Endpoints of study</i>	Complications in a questionnaire at the 7 and 30 day post-biopsy Pain
Results		Not ITT – per protocol

Authors conclusion: TPbx is more painful than transrectal prostate biopsy though with a significantly reduced risk of rectal bleeding. There appears to be no significant difference with respect to risk of fever, urethral bleeding, hematospermia, prostatic abscess and acute retention. Both routes provided sufficient prostate tissue for histology
Comments : data for complications were not possible to retrieve

Wegelin 2019

8	Studie	
Study description	<i>First Author</i>	Wegelin Wegelin O, Exterkate L, van der Leest M, Kelder JC, Bosch JLHR, Barentsz JO, et al. Complications and Adverse Events of Three Magnetic Resonance Imaging-based Target Biopsy Techniques in the Diagnosis of Prostate Cancer Among Men with Prior Negative Biopsies: Results from the FUTURE Trial, a Multicentre Randomised Controlled Trial. European urology oncology 2019;2(6):617-24.
	<i>Year of publication</i>	2019
	<i>Reference no.</i>	Dutch Trial Registry NTR4988
	<i>Setting</i>	Multicentre three-arm study
	<i>Country</i>	Netherlands
	<i>Aim (as described in the article)</i>	To compare adverse events (AEs) among three TB techniques and to evaluate the effect on urinary and erectile function.
	<i>Study design</i>	Post hoc analysis of a multicentre randomised controlled trial among men with negative systematic biopsy (SB) and suspicion of PCa . Intervention.
	<i>Inclusion period</i>	2014-2017
	<i>follow-up</i>	30 days Adverse events (Clavien-Dindo)

Intervention	<i>Specify procedures</i>	<p>All participants received prophylactic 3-d oral regimen of ciprofloxacin (500 mg twice per day).</p> <p>All participants underwent 3-T mpMRI in accordance with Prostate Imaging Reporting and Data System version 2 (PIRADSv2) standards. Images were evaluated ...by one of two experienced urogenital radiologists. Up to three CSRs (PIRADS _ 3) were described in 234 patients (35.2%).</p> <p>Intervention group: Transperineal FUS-TB was performed in the operating room under general/spinal anaesthesia in lithotomy position using an MRI-TRUS fusion biopsy device (BiopSee; Medcom) [9]. Initially, TB cores were taken, followed by transperineal SB using a standardised template. The number of SB cores taken depended on prostate volume</p> <p>Control group: COG-TB was performed in the outpatient clinic using biplane TRUS guidance]. Only upon patient request, a periprostatic nerve block was performed with 10 cc 2% lidocaine. Initially, TB cores were taken followed by transrectal SB using a standardised template.</p> <p>Ikke inkludert I metodevureringen: Transrectal MRI-TB was performed in the MRI scanner under MR guidance without anaesthetics. In MRI-TB, it was not technically feasible to perform concomitant SB following TB. Therefore, in these patients, SB was omitted.</p>
	<i>N total</i>	234
	<i>N intervention</i>	N = 79 FUS-TB. Transperineal fusion-TB (targeted biopsy) with general or spinal anesthesia (narkose) followed by systematic biopsy using a standardised template
	<i>N control</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1) N= 78 COG-TB. Transrectal cognitive TB (targeted biopsy) ultrasound guided (TRUS) followed by Systematic biopsies using a standardised template. Periprostatic nerveblock upon patient request 2) Ikke –inkludert I vår metodevurdering: N = 77 (MR-TB). Transrectal MRI- TB (targeted biopsy) MR guidance. No anesthesia. No systematic biopsy
	<i>N lost to follow-up</i>	
Population characteristics	<i>Age</i>	
	<i>Criteria for inclusion</i>	with prior negative TRUS-SB and a persistent suspicion of PCa (prostate-specific antigen [PSA] \geq 4 ng/ml and/or suspicious digital rectal examination).
	<i>Criteria for exclusion</i>	prior diagnosed PCa, prior TB procedures, a proven urinary tract infection (UTI), contraindication for mpMRI and/or TB, and imaging and/or TB not performed according to protocol.
Method	<i>Main statistical analysis</i>	AEs and Clavien-Dindo grade: compared among groups using Pearson chi-square test. The effect of the number of cores taken on occurrence of AEs: a univariate logistic regression model. To evaluate the impact of biopsy on LUTS and ED: both baseline and 30-d IPSS and IIEF-5 questionnaires. The overall effect : subtracting the overall IPSS and IIEF-5 scores at 30-d measurement from the baseline measurement. Using oneway analysis of variance test, the overall effects of TB on ED and LUTS were compared among groups. The delta per item on each questionnaire was compared among groups.
	<i>Power calculation description</i>	
	<i>Endpoints of study</i>	UTI Erectile dysfunction Validated questionnaires for UTI and validated International Prostate Symptom Score (IPSS) and regarding erectile dysfunction (ED) using the validated International Index of Erectile Function (IIEF-5).

30 d post-biopsy, occurrences of haematuria, haematospermia, rectal bleeding, fever, UTI, urinary retention, and perineal haematoma. UTI: positive urine culture with symptoms. Urine cultures were performed only in case a clinical suspicion of UTI arose. Using Clavien-Dindo classification, the occurrence of AEs were graded

No adverse events
Grade 1
Grade 2
UTI
Fever > 38
Rectal bleeding
Haematuria
Haematospermia
Hematom
Erectile dysfunction- questionnaire
Urine symptoms - questionnaire

Results

Comments

Authors conclusion: There was a significant difference in Clavien-Dindo grade 1 and 2 AEs among the three groups: 53% in MRI-TB, 71% in FUS-TB, and 85% in COG-TB. AEs consisted mainly of self-limiting haematuria and haematospermia. There was an association between the number of biopsy cores and the occurrence of AEs. The low occurrence of AEs in the MRI-TB group is likely caused by the omission of additional SB in this group. Decreased AE rates could be an argument to omit additional SB when performing TB procedures in repeat biopsy setting. In our cohort, transrectal (MRI-TB + COG-TB) biopsy demonstrated an increased risk for the occurrence of any AE compared with transperineal (FUS-TB) biopsy, though this advantage could not be demonstrated for UTIs. Overall, prostate biopsy did not significantly impact self-reported LUTS and ED at 30 d after biopsy.

7. Kjennetegn ved inkluderte systematiske oversikter, PICO 2

Pico 2a: Transperineal versus transrektal tilgang

Loy 2020

Studie	
Førsteforfatter	Loy, LM Loy LM, Lim GH, Leow JJ, Tan TW, Leow JJ, Tan CH, et al. A systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging and ultrasound guided fusion biopsy of prostate for cancer detection—Comparing transrectal with transperineal approaches. <i>Urol Oncol Semin Orig Invest</i> 2020;38(8):650-60.
Publikasjonsår	2020
Land	Singapore, Indonesia
Hensikt	Sammenligne diagnostisk treffsikkerhet av klinisk signifikant prostatakraft ved transrektal versus transperineal prostatabiopsi tatt med MR-ultral lyd fusjonert metode steknikk
Populasjon	Pasienter som har fått utført transperineal eller transrektal biopsi med MR-ultral lyd fusjonert metode steknikk
Seleksjonskriterier	Studier som rapporterer resultater fra transperineal eller transrektal biopsi tatt med MR-ultral lyd fusjonert metode steknikk og sammenlignet med systematisk eller

	template biopsi (≥ 24 cores) eller prostatektomi og rapporterte resultater av klinisk signifikant prostatakraft, samt data på diagnostisk nøyaktighet
Utfallsmål	Sensitivitet og spesifisitet, positiv og negativ likelihood ratio (LR+ og LR-), diagnostisk odds ratio med 95 % KI.
Studiedesign	Ikke spesifisert, men ser ut til å ha inkludert prospektive og retrospektive studier
Litteratursøk	Fram til juli 2019
Analysér	Sensitivitet og spesifisitet, positiv og negativ likelihood ratio (LR+ og LR-), diagnostisk odds ratio med 95 % KI. Oppgir analyser for hver metode, men sammenligner ikke metodene statistisk.
Inkluderte studier	14 studier inkludert (2 002 pasienter) <ul style="list-style-type: none"> • 8 studier (1387 pasienter) med transperineal tilgang • 5 studier (765 pasienter) med transrektal tilgang • 150 pasienter fikk utført biopsi med både transperineal og transrektal tilgang
Studiekarakteristikk	Referansestandard varierte mellom studiene (systematisk biopsi, template biopsi og prostatektomi). I studier der klinisk signifikant kreft ikke var definert ble Gleason score ≥ 7 benyttet.
Resultater	Det var ingen forskjell i sensitivitet og spesifisitet mellom metodene. Sensitivitet transrektal vs. transperineal: 0,81 (95 % KI 0,70 til 0,89) vs. 0,80 (95 % KI 0,74 til 0,85), spesifisitet transrektal vs. transperineal 0,99 (95 % KI 0,77 til 1,0) vs. 0,95 (95 % KI 0,83 til 0,98). Det var ingen forskjell i «area under the receiving operator curve» mellom de to teknikkene; 0,91 vs. 0,88. Forfatterne fant stor heterogenitet mellom studiene.
Konklusjon	Det var ingen signifikante forskjeller i deteksjon av klinisk signifikant prostatakraft mellom transperineal og transrektal biopsi tatt ved MR-ultralud fusjonert metode steknikk.

Rai 2021

Studie	
Førsteforfatter	Rai BP Rai BP, Mayerhofer C, Somani BK, Kallidonis P, Nagele U, Tokas T. Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion-guided Transperineal Versus Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion-guided Transrectal Prostate Biopsy-A Systematic Review. European urology oncology 2021.
Publikasjonsår	2021
Land	
Hensikt	Sammenligne deteksjonsrate ved MR målrettet biopsi tatt transrektalt versus transperinealt
Populasjon	Menn med og uten tidligere biopsi, aktiv overvåkning
Seleksjonskriterier	Studier som sammenligner MR målrettet biopsi tatt transperinealt og transrektalt. Både fusjonsteknikk og kognitiv biopsi ble inkludert.
Utfallsmål	<u>Primært utfallsmål:</u>

	<ul style="list-style-type: none"> • Deteksjonsrate av klinisk signifikant prostatakreft (per pasient og per lesjon analyse) <p><u>Sekundære utfallsmål:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Deteksjonsrate for alle typer kreft (per pasient og per lesjon analyse) • Deteksjonsrater av fremre lesjoner: Per lesjon analyser definert som andel MR-signifikante fremre lesjoner som også var biopsi-positive
Studiedesign	RCTer, prospektive og retrospektive observasjonsstudier
Litteratursøk	Søkt fram til september 2019
Analyser	Meta-analyser gjort kun på to studier hvor pasientene fikk både transperineal og transrektal biopsi. De tre øvrige studiene ble ikke inkludert pga. konfunderende faktorer og ubalanserte kohorter.
Inkluderte studier	Seks studier, hvorav fem inngikk i analysene to inngikk i meta-analyser
Studiekarakteristikk	I to av studiene ble transperineal og transrektal biopsi gjort på de samme pasientene. I tre studier ble transperineal og transrektal biopsi gjort på to ulike kohorter.
Resultater	<p><u>Klinisk signifikant kreft:</u> Meta-analyse (2 studier): Deteksjonsrate høyere etter transperineal biopsi, RR 1,28 (95 % KI 1,03 til 1,60) (GRADE: svært lav tillit). I de øvrige studiene fant to studier høyere deteksjonsrate ved transperineal biopsi, mens én ikke fant noen forskjell.</p> <p><u>Alle typer kreft:</u> Tre studier presenterte data på deteksjonsrater av alle typer kreft (transperineal og transrektal biopsi på to ulike kohorter). Pga. konfunderende faktorer og ubalanserte kohorter ble det ikke gjort meta-analyser. To studier fant høyere deteksjonsrate ved transperineal biopsi, og en studie fant ingen forskjell mellom kohortene (GRADE: svært lav tillit).</p> <p><u>Per lesjon analyser (1 studie):</u> Ingen signifikant forskjell i deteksjonsrate av klinisk signifikant kreft og alle typer kreft.</p> <p><u>Klinisk signifikante fremre lesjoner (per lesjon analyse):</u> Fem studier presenterte data, hvorav to hvor pasientene fikk begge typer biopsi. Samlet analyse av disse viste høyere deteksjonsrate ved transperineal biopsi med RR 2,46 (95 % KI 1,22 til 4,98) (GRADE: svært lav tillit). I de tre øvrige studiene fant én studie høyere deteksjonsrate ved transperineal biopsi, mens to studier ikke fant noen forskjell.</p>
Konklusjon	Det var høyere deteksjonsrate av klinisk signifikant kreft og fremre lesjoner ved transperineal biopsi sammenlignet med transrektal biopsi. Forfatterne påpeker mangel på studier med god kvalitet.

Tu 2019

Studie	
Førsteforfatter	<p>Tu X</p> <p>Tu X, Liu Z, Chang T, Qiu S, Xu H, Bao Y, et al. Transperineal Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsy May Perform Better Than Transrectal Route in the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. Clin Genitourin Cancer 2019;17(5):e860-e70.</p>

Publikasjonsår	2019
Land	
Hensikt	Undersøke diagnostisk nøyaktighet ved MR målrettet biopsi tatt transrektalt versus transperinealt for å detektere klinisk signifikant prostatakreft
Populasjon	Pasienter med eller uten tidligere biopsi og forhøyet PSA som gjennomgikk MR og påfølgende MR målrettet biopsi (fusjonsteknikk, kognitiv, in-bore)
Seleksjonskriterier	<ul style="list-style-type: none"> MR målrettet biopsi tatt transperinealt og transrektalt (hos samme pasient), eller i populasjoner med sammenlignbare baseline-karakteristikker Antallet pasienter med positiv MR og antallet pasienter diagnostisert med klinisk signifikant kreft eller alle typer kreft med enten transperineal eller transrektal tilgang ble rapportert MR målrettet biopsi tatt enten transperinealt eller transrektalt, i tillegg til template biopsi
Utfallsmål	<ul style="list-style-type: none"> Odds ratio med 95 % KI for deteksjonsrate av klinisk signifikant kreft (odds ratio > 1 indikerer at transperineal tilgang detekterer flere) Risk ratio for diagnostisk treffsikkerhet. Sensitivitet for transperineal eller transrektal tilgang ble definert som kreft detektert av aktuelle metode / kreft detektert ved kombinert biopsi
Studiedesign	Ikke spesifisert, men ser ut til å ha inkludert prospektive og retrospektive studier
Litteratursøk	Fram til april 2019
Analyser	Analyserte relativ sensitivitet (risk ratio) mellom transperineal og transrektal biopsi, og samlet diagnostisk sensitivitet for hver av metodene ved å bruke kombinerte biopsiresultater som referansestandard.
Inkluderte studier	8 studier (4 som sammenlignet transperineal og transrektal direkte og 4 som rapporterte én av metodene)
Studiekarakteristikk	Fire studier (661 pasienter) sammenlignet diagnostisk nøyaktighet av klinisk signifikant kreft ved de to tilnærmingene. Alle brukte PIRADS systemet for klassifikasjon. Har kun tatt med de som har PIRADS > 3, dvs. 441 pasienter.
Resultater	<p><u>Klinisk signifikant prostatakreft:</u> Fire studier (238 pasienter) sammenlignet transperineal (N=238) og transrektal (N=315) biopsi direkte. Flere tilfeller av klinisk signifikant kreft ble detektert ved transrektal sammenlignet med transrektal tilgang; OR 2,37 (95 % KI 1,71 til 3,26).</p> <p><u>«Head to head comparisons» ved saturation og målrettet biopsi som referansestandard</u> Det var høyere deteksjonsrate ved MR målrettet biopsi tatt transperinealt sammenlignet med transrektalt; RR 1,26 (95 % KI 1,02 til 1,54).</p> <p><u>Klinisk signifikante lesjoner som ikke ble fanget opp ved transrektal og transperineal tilgang:</u> To studier undersøkte dette og brukte MR målrettet biopsi (transrektal eller transperineal) og saturation biopsi som referansestandard. De fant at transrektal tilgang overså flere klinisk signifikante tilfeller av kreft i fremre sone av prostata.</p>

Konklusjon	Transperineal tilgang ser ut til å være bedre enn transrektal tilgang for å detektere klinisk signifikant prostatakraft, spesielt i framre del av prostata. Forfatterne etter spør større studier av god kvalitet, særlig studier som fokuserer på MR-ultralyd fusjonert metode steknikk.
------------	---

Xiang 2019

Studie	
Førsteforfatter	Xiang J Xiang J, Yan H, Li J, Wang X, Chen H, Zheng X. Transperineal versus transrectal prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. World J Surg Oncol 2019;17(1):31.
Publikasjonsår	2019
Land	
Hensikt	Sammenligne diagnose rate (og komplikasjoner) ved transperineal og transrektal prostatbiopsi
Populasjon	Menn med prostatabiopsi (ikke definert, men ser ut til å ha inkludert biopsinaive og menn med tidligere biopsi)
Seleksjonskriterier	Studier av transperineal og transrektal prostatbiopsi som rapporterte diagnose av prostatakraft
Utfallsmål	
Studiedesign	RCTer, kohortstudier og kasus-kontrollstudier
Litteratursøk	Søkt fram til juni 2018
Analyser	Diagnostisk treffsikkerhet beregnet som RR (95 % KI)
Inkluderte studier	Elleve studier, 4 RCTer og 7 kohortstudier. En RCT ekskludert pga. lav follow-up. Alle inngikk i meta-analyser.
Studiekarakteristikk	4 RCTer, alle av systematisk biopsi. Alle vurdert som lav risiko for systematiske skjevheter 7 kohortstudier, hvorav 6 av systematisk biopsi eller saturasjonsbiopsi og 1 med MR-fusjonsteknikk. Alle vurdert med lav risiko for systematiske skjevheter (ved Newcastle-Ottawa Scale)
Resultater	<u>Diagnostisk treffsikkerhet:</u> Meta-analyse av RCTer: RR 0,94 (95 % KI 0,81 til 1,10). Observasjonsstudier: RR 1,01 (95 % KI 0,87 til 1,18)
Konklusjon	Det var ingen forskjell i diagnostisk treffsikkerhet mellom de to metodene.

PICO 2b: MR målrettet biopsi versus systematisk biopsi

Drost 2020

Studie	
Førsteforfatter	Drost, FH Drost FH, Osses D, Nieboer D, Bangma CH, Steyerberg EW, Roobol MJ, et al. Prostate Magnetic Resonance Imaging, with or Without Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy, and Systematic Biopsy for Detecting Prostate Cancer: A Cochrane Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol 2020;77(1):78-94.
Publikasjonsår	2020

Land	
Hensikt	Undersøke diagnostisk treffsikkerhet av indeks-testene MR, MR-mållrettet biopsi, MR pathway (MR med eller uten mållrettet biopsi) og systematisk biopsi sammenlignet med template-guidet biopsi som referansestandard for å detektere prostatakreft (ISUP ≥ 2)
Populasjon	Menn uten tidligere biopsi og menn med én negativ biopsi
Seleksjonskriterer	<u>Inklusjon:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Studier med en eller flere indekstester sammenlignet med template-guidet biopsi • Sammenligning av MR pathway og systematisk biopsi i samme menn • Studier av MR måtte rapportere både positive og negative MR-resultater • Alle studiene måtte rapportere på primærendepunktet
Utfallsmål	<p>Primært:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnostisk treffsikkerhet for prostatakreft (ISUP ≥ 2) ved MR, MR mållrettet biopsi, MR pathway (MR med eller uten mållrettet biopsi) og systematisk biopsi sammenlignet med template-guidet biopsi (referansestandard). <p>Sekundære:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnostisk treffsikkerhet for ISUP grad 1 og ≥ 3 ved MR, MR mållrettet biopsi, MR pathway (MR med eller uten mållrettet biopsi) og systematisk biopsi sammenlignet med template-guidet biopsi • Potensiell endring i antallet biopsier <p>Deteksjonsrate: Deteksjonsrate for MR mållrettet biopsi / deteksjonsrate systematisk biopsi (dvs. deteksjonsrate > 1 indikerer at MR mållrettet biopsi identifiserer flere)</p>
Studiedesign	Tverrsnittstudier
Litteratursøk	Fram til 31. juli 2018
Inkluderte studier	8 studier
Studiekarakteristikk	
Resultater	<p><u>MR pathway ISUP grad ≥ 2:</u> Menn uten tidligere biopsi og menn med én negativ biopsi: Deteksjonsrate 1,12 (95 % KI 1,02 til 1,23)</p> <p>Menn uten tidligere biopsi: Deteksjonsrate 1,05 (95 % KI 0,95 til 1,16)</p> <p>Menn med tidligere negativ biopsi: Deteksjonsrate 1,44 (95 % KI 1,19 til 1,75)</p> <p><u>MR pathway ISUP grad 1:</u> Menn uten tidligere biopsi og menn med én negativ biopsi: Deteksjonsrate 0,61 (95 % KI 0,52 til 0,71)</p> <p>Menn uten tidligere biopsi: Deteksjonsrate 0,63 (95 % KI 0,54 til 0,74)</p> <p>Menn med tidligere negativ biopsi: Deteksjonsrate 0,62 (95 % KI 0,44 til 0,88)</p> <p>MR pathway reduserte overdiagnostikk og antallet biopsi-prosedyrer sammenlignet med systematisk biopsi. Til sammen 29 % (95 % KI 24 til 35) av menn med negativ MR fikk ikke utført biopsi, mens 100% av pasientene fikk utført systematisk biopsi.</p>

Konklusjon	MR pathway har den største diagnostiske treffsikkerheten ved klinisk signifikant prostatakraft. Sammenlignet med systematisk biopsi identifiserer metoden flere tilfeller av klinisk signifikante krefttilfeller, mens den reduserer antallet ikke-signifikante krefttilfeller.
------------	---

Goldberg 2020

Studie	
Førsteforfatter	Goldberg H Goldberg H, Ahmad AE, Ch, rasekar T, Klotz L, Emberton M, et al. Comparison of MRI- and TRUS-Informed Prostate Biopsy for Prostate Cancer Diagnosis in Biopsy-Naive Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. The Journal of urology 2020;203(6):101097JU0000000000000595.
Publikasjonsår	2020
Land	
Hensikt	Undersøke om MR med målrettet biopsi har bedre diagnostisk treffsikkerhet enn systematiske biopsier
Populasjon	Menn uten tidligere biopsi
Seleksjonskriterier	<u>Inklusjon:</u> Menn med positiv MR som gjennomgikk enten målrettet eller systematisk biopsi, eller begge deler <u>Eksklusjon:</u> Menn med tidligere negativ biopsi og menn med tidligere diagnostisert prostatakraft
Utfallsmål	<u>Primært:</u> Diagnostisk treffsikkerhet av <ul style="list-style-type: none"> • alle typer kreft <u>Sekundære:</u> Diagnostisk treffsikkerhet av <ul style="list-style-type: none"> • klinisk signifikant kreft (GGG \geq 2) • høygradig kreft (GGG \geq 4) • klinisk ikke-signifikant kreft (GGG 1)
Studiedesign	RCTer og prospektive studier
Litteratursøk	Fram til 15. februar 2019
Inkluderte studier	29 studier (13 845 pasienter) hvorav 27 studier (13 089 pasienter) ble inkludert i meta-analyser. Fem av studiene var RCTer (1085 pasienter).
Studiested	Europa 65,5 %, Asia 20,7 %, USA 6,9 %, Australia 6,9 %
Studiekarakteristikk	MR-teknikk: <ul style="list-style-type: none"> • 3 Tesla 72,4 % (21 studier) • 1,5 Tesla 27,6 % (8 studier) MR-diagnostikk: <ul style="list-style-type: none"> • PI-RADS 72,4 % (21 studier) • Likert og lignende 4- eller 5-poengsskala 24,1 % (7 studier) Systematisk og målrettet biopsi hos samme pasienter (i MR-armen): <ul style="list-style-type: none"> • 48,3 % (14 studier) Biopsiteknikk: <ul style="list-style-type: none"> • MR-ultral lyd fusjonert metode : 62,1 % (18 studier)

- Kognitiv fusjonsbiopsi: 27,6 % (8 studier)
 - In-bore fusjonsbiopsi: 7 % (2 studier)
- Biopsi tatt transrektalt vs. transperinealt:
- 82,7 % transrektal (24 studier)

Resultater

Alle typer prostatakraft (29 studier, 13 845 pasienter)

- RCTer (MR målrettet ± systematisk biopsi: Risk difference -0,16 (95 % KI -0,22 til -0,11), $p < 0,001$)
- Prospektive kohortstudier: Risk difference -0,20 (95% KI -0,27 til -0,12), $p < 0,001$.
- Retrospektive kohortstudier: Risk difference -0,09 (95 % KI -0,16 til -0,01), $P = 0,03$
- Alle data samlet: Risk difference -0,15 (95 % KI 0,20 til -0,10), $p < 0,001$.
- Det var ingen effektmodifikasjon ved å gjøre systematisk biopsi i tillegg til målrettet biopsi for sammenhengen mellom målrettet biopsi og diagnose av høygradig prostatakraft (kji-kvadrat test 0,78, $p = 0,38$)

Klinisk signifikant prostatakraft (27 studier, 13 089 pasienter)

- RCTer: Risk difference -0,11 (95 % KI -0,2 til 0,00), $p = 0,05$
- Prospektive kohortstudier: Risk difference -0,18 (95 % KI -0,24 til -0,11), $p < 0,001$
- Retrospektive kohortstudier: Risk difference -0,07 (95% KI -0,12 til -0,02), $p = 0,004$
- Dataene ble ikke slått sammen pga. stor heterogenitet (I^2 68,5 %)
- Det var ingen effektmodifikasjon ved å legge til systematisk biopsi til målrettet biopsi for sammenhengen mellom målrettet biopsi og diagnose av høygradig prostatakraft (kji-kvadrat test 0,18, $p = 0,67$)

Høygradig prostatakraft (19 studier, 9 811 pasienter)

- RCTer: Risk difference -0,04 (95 % KI -0,07 til -0,01), $p = 0,004$.
- Prospektive kohortstudier: Risk difference -0,02 (95 % KI -0,05 til 0,01)
- Retrospektive kohortstudier: Risk difference -0,02 (95 % KI -0,06 til 0,01), $p = 0,12$
- Alle data samlet: Risk difference -0,02 (95 % KI -0,04 til -0,01), $P = 0,005$
- Det var ingen effektmodifikasjon ved å legge til systematisk biopsi til målrettet biopsi for sammenhengen mellom målrettet biopsi og diagnose av høygradig prostatakraft (kji-kvadrat test 0,40, $p=0,53$)

Klinisk insignifikant prostatakraft (27 studier, 13 089 pasienter)

- RCTer: Risk difference 0,01 (95 % KI -0,09 til 0,11), $p = 0,85$
- Prospektive kohortstudier: -0,05 (95 % -0,05 til 0,05), $p = 0,99$
- Retrospektive kohortstudier: Risk difference -0,05 (95 % KI -0,05 til 0,04), $p = 0,83$
- Alle data samlet: Risk difference 0,00 (95 % KI -0,03 til 0,03), $p = 0,96$

Konklusjon

Det var høyere diagnostisk rate for alle typer prostatakraft, klinisk signifikant og høygradig prostatakraft ved målrettet biopsi sammenlignet med systematisk biopsi hos menn uten tidligere biopsi. MR målrettet biopsi uten tillegg av systematisk biopsi var assosiert med reduserte rater av klinisk ikke-signifikante kreftdiagnoser uten at det hadde betydning for diagnostisk rate av klinisk signifikant eller høygradig prostatakraft.

Kasivisvanathan 2019

Studie

Førsteforfatter

Kasivisvanathan V

	Kasivisvanathan V, Stabile A, Neves JB, Giganti F, Valerio M, Shanmugabavan Y, et al. Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy Versus Systematic Biopsy in the Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol 2019 ;76(3):284-303.
Publikasjonsår	2019
Land	
Hensikt	Sammenligne deteksjonsrate av klinisk signifikant og klinisk ikke-signifikant kreft ved MR målrettet biopsi og systematisk biopsi hos menn med mistenkt prostatakreft
Populasjon	Menn med mistenkt prostatakreft (menn uten tidligere biopsi, menn med tidligere negativ eller kreftpositiv prostatabiopsi)
Seleksjonskriterier	<u>Inklusjon:</u> Målrettet biopsi: MR ble brukt som grunnlag for om biopsi skulle tas.
Utfallsmål	<p>Deteksjonsrate av</p> <ul style="list-style-type: none"> • klinisk signifikant kreft (som definert i primærstudiene, eller Gleason grade 3 + 4) • klinisk ikke-signifikant kreft (som definert i primærstudiene, eller Gleason grade 3 + 3) • <p>Deteksjonsrate: Deteksjonsrate for MR målrettet biopsi / deteksjonsrate systematisk biopsi (dvs. deteksjonsrate > 1 indikerer at MR målrettet biopsi identifiserer flere)</p> <p>Biopsistatus ble definert som kovariat a priori for å måle forskjeller mellom disse subgruppene</p>
Studiedesign	RCTer, prospektive og retrospektive parede studier
Litteratursøk	Fram til 28. juli 2017
Inkluderte studier	76 studier (14 709 pasienter) hvorav <ul style="list-style-type: none"> • 68 parede studier (pasientene mottok både MR-målrettet og systematisk biopsi) • 8 RCTer
Studiekarakteristikk	Parede studier: Pasientene mottok både MR-målrettet og systematisk biopsi RCTer: Pasientene ble randomisert til én av metodene
Resultater	<p>Klinisk signifikant prostatakreft</p> <p><u>Kohortstudier</u> MR-målrettet detekterte flere menn med klinisk signifikant kreft sammenlignet med systematisk biopsi; deteksjonsrate 1.16 (95% KI 1.09 til 1.24) Sensitivitetsanalyser viste ingen forskjell i tidligere biopsistatus.</p> <p><u>RCTer</u> Meta-analyser for alle RCTer samlet ble ikke gjort pga. stor heterogenitet (det var stor ulikhet i hvordan MR ble brukt for å ta stilling til biopsi osv.). To RCTer målte MR målrettet vs. systematisk biopsi direkte. Begge fant en klar fordel ved MR målrettet med deteksjonsrate 1,46 (95 % KI 1,12 til 1,90) og deteksjonsrate 2,43 (95% KI 1,53 til 3,84).</p>

Det ble gjort meta-analyse av 5 studier som sammenlignet MR-mårettet + systematisk biopsi med systematisk biopsi alene. MR + systematisk biopsi fant flere menn med klinisk signifikant prostatakraft enn systematisk biopsi alene; deteksjonsrate 1,21 (95% KI 0,94 til 1,57).

Klinisk ikke-signifikant prostatakraft

Kohortstudier (46 studier, 2124 pasienter):

MR mårettet biopsi detekterte færre menn med klinisk ikke-signifikant kreft sammenlignet med systematisk biopsi; deteksjonsrate 0,66 (95% KI 0,57 til 0,76).

RCTer

To RCTer målte MR mårettet vs. systematisk biopsi direkte. Begge fant lavere deteksjonsrate for ikke-signifikant kreft ved MR mårettet biopsi vs. systematisk biopsi.

Meta-analyse av 4 studier av MR mårettet + systematisk biopsi vs. systematisk biopsi alene, viste imidlertid ingen forskjell mellom gruppene; deteksjonsrate 1,11 (95% KI 0,49 til 2,51).

Andel menn med klinisk signifikant kreft som ikke ble oppdaget ved MR men funnet ved tillegg av systematisk biopsi (56 kohortstudier, 4652 pasienter): 13 % (95 % CI 10 til 16 %)

Konklusjon

Hos menn med mistenkt prostatakraft, detekterer MR mårettet biopsi flere klinisk signifikante krefttilfeller og færre ikke-signifikante krefttilfeller sammenlignet med systematisk biopsi.

8. Resultater effekt og sikkerhet og diagnostisk nøyaktighet

a) Effekt og sikkerhet, PICO 1

Risk of bias - smerte

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Were the groups similar at the baseline	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias	Total
Cerruto 2014	?	?	?	-	+	?	+	?	-
Guo 2015	+	+	+	-	+	+	+	+	?
Huang 2019			?	-	+	?	+	?	?
Udeh 2015	?	-	?	-	+	-	+	-	-

Figur a): Risiko for systematiske skjevheter i de inkluderte studiene vurdert for utfallet smerte. Rubrikkene er tomme for de to første spørsmålene for den ikke-randomiserte studien siden denne hverken er randomiserte eller har skjult allokering..

Samlet oversikt over resultater fra Berry 2020

Tabell a: Berry 2020: Innleggelser umiddelbart etter biopsitakning samt reinnleggelser på grunn av sepsis, urinretensjon og blødninger justert for biopsitidspunkt, alder, etnisitet, komorbiditet og lav sosioøkonomisk status.

	Transperineal N=13 723	Transrektal N=59 907	aRD (95 % KI) MD (95 % KI)
Innleggelse /overnight stay n (%)	1681 (12,25)	1415 (2,36)	aRD: 9,7 % (7,1 til 12,3), flere TP
Reinnleggelse sepsis , n (%), Dager, gjennomsnitt (SD)	142 (1,03) 5,08 (3,95)	806 (1,35) 6,53 (8,888)	aRD: -0,4% (-0,6 til -0,2) færre TP -1,10 (-1,84 til -3,6)
Reinnleggelse urinretensjon , n (%), Dager, gjennomsnitt (SD)	265 (1,93) 2,58 (2,70)	571 (0,95) 3,87 (4,50)	aRD: 1,1 % (0,7 til 1,4), flere TP -1,32 (-1,97 til -0,66)
Reinnleggelse hematuri , n (%), Dager, gjennomsnitt (SD)	97 (0,71) 3,12 (3,55)	396 (0,66) 3,88 (5,78)	aRD: 0,07 % (-0,15 til 0,28) -0,70 (-2,03 til 0,63)

Samlet oversikt over resultater tidsperioden 2009-2019 og 2017-2019 fra Tamhankar 2020

Tabell b: Antall infeksjoner, sepsis og komplikasjonsrelaterte innleggelser over tid i tidsperioden 2008-2019 sammenliknet med perioden fra 2017-2019 i Tamhankar 2020.

Resultater	Transperineal	Transrektal	År
	N=98 588	N=387 879	2008 - 2019
	N=37 077	N=76 106	2017 - 2019
Systemiske infeksjoner, n (%)	757 (0,77)	4487 (1,16)	2008 – 2019, p<0,001
	248 (0,67)	1139 (1,50)	2017 – 2019, p<0,001
UVI, n (%)	950 (0,96)	4520 (1,17)	2008 – 2019, p<0,001
urinveisinfeksjon	266 (0,72)	848 (1,11)	2017 – 2019, p<0,001
Sepsis, n (%)	310 (0,31)	2040 (0,53)	2008 – 2019, p<0,001
	155 (0,42)	850 (1,12)	2017 – 2019* doubles for TR, p<0,001
Innleggelse, NEL ^{nonelective}	4083 (4,14)	15 092 (3,89)	2008 – 2019, p < 0,01 til fordel for TR
admission, n (%)	1314 (3,54)	2845 (3,74)	2017 – 2019, p = 0,11

b) Diagnostisk nøyaktighet, PICO 2 a og b

Metodisk kvalitet av inkluderte systematiske oversikter

Metodisk kvalitet vurdert med sjekklisten i FHIs metodehåndbok publisert 2018,

2 a: Transperineal versus transrektal biopsitakning

Tabell 1. Kvalitetsvurdering av systematiske oversikter som sammenlignet diagnostisk nøyaktighet av prostatibiopsi tatt transperinealt versus transrektalt

Spørsmål	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Metodisk kvalitet
Loy 2020	Ja	Uklar	Uklar	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Middels
Rai 2021	Ja	Uklar	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Tu 2019	Ja	Uklar	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Xiang 2019	Ja	Uklar	Ja	Ja	Ja	Uklar	Ja	Ja	Ja	Middels
Xue 2017	Ja	Uklar	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja	Ja	Ja	Lav

^aSpørsmål fra FHIs sjekklister for vurdering av metodisk kvalitet av systematiske oversikter: **1)** Beskriver forfatterne klart hvilke metoder de brukte for å finne primærstudiene? **2)** Ble det utført et tilfredsstillende litteratursøk? (bruk hjelpespørsmål på neste side for å besvare dette spørsmålet) **3)** Beskriver forfatterne hvilke kriterier som ble brukt for å bestemme hvilke studier som skulle inkluderes (studiedesign, deltakere, tiltak, ev. endepunkter)? **4)** Ble det sikret mot systematiske skjevheter (bias) ved seleksjon av studier (eksplisitte seleksjonskriterier brukt, vurdering gjort av flere personer uavhengig av hverandre)? **5)** Er det klart beskrevet et sett av kriterier for å vurdere intern validitet? **6)** Er validiteten til studiene vurdert (enten ved inklusjon av primærstudier eller i analysen av primærstudier) ved bruk av relevante kriterier? **7)** Er metodene som ble brukt da re-

sultatene ble sammenfattet, klart beskrevet? **8)** Ble resultatene fra studiene sammenfattet på for-
 svarlig måte? **9)** Er forfatterens konklusjoner støttet av data og/eller analysen som er rapportert i
 oversikten? **10)** Hvordan vil du rangere den vitenskapelige kvaliteten i denne oversikten?

2b: Målrettet versus systematisk biopsitakning

Tabell 2. Kvalitetsvurdering av systematiske oversikter som sammenlignet diagnostisk
 nøyaktighet av prostatibiopsi tatt transperinealt versus transrektalt

Spørsmål ^a	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Viten- skape- lig kva- litet
Goldberg 2020	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Drost 2019	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy
Kasisvisvanat- han 2019	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Høy

^aSpørsmål fra FHIs sjekklister for vurdering av metodisk kvalitet av systematiske oversikter: **1)** Be-
 skriver forfatterne klart hvilke metoder de brukte for å finne primærstudiene? **2)** Ble det utført et
 tilfredsstillende litteratursøk? (bruk hjelpespørsmål på neste side for å besvare dette spørsmålet)
3) Beskriver forfatterne hvilke kriterier som ble brukt for å bestemme hvilke studier som skulle in-
 kluderes (studiedesign, deltakere, tiltak, ev. endepunkter)? **4)** Ble det sikret mot systematiske skjev-
 heter (bias) ved seleksjon av studier (eksplisitte seleksjonskriterier brukt, vurdering gjort av flere
 personer uavhengig av hverandre)? **5)** Er det klart beskrevet et sett av kriterier for å vurdere in-
 tern validitet? **6)** Er validiteten til studiene vurdert (enten ved inklusjon av primærstudier eller i
 analysen av primærstudier) ved bruk av relevante kriterier? **7)** Er metodene som ble brukt da re-
 sultatene ble sammenfattet, klart beskrevet? **8)** Ble resultatene fra studiene sammenfattet på for-
 svarlig måte? **9)** Er forfatterens konklusjoner støttet av data og/eller analysen som er rapportert i
 oversikten? **10)** Hvordan vil du rangere den vitenskapelige kvaliteten i denne oversikten?

Resultater for diagnostisk nøyaktighet av transperineal versus transrektal biopsi- takning

Tabell 3: Resultater fra systematiske oversikter som omhandler diagnostisk nøyaktighet av PICO 2 a)
 transperineal versus transrektale biopsitakning

Studie	Resultater og konklusjon rapportert av forfatterne
Dato for søk	
Kvalitet	
Biopsi metodikk	
Loy, 2020	Both approaches were similar in terms of sensitivity (TR vs. TP: 0.81 vs 0.80) and specificity (TR vs. TP: 0.99 vs 0.95). In terms of likelihood ratios and diag- nostic odds ratio, TR performed better than TP approach. The area under the
Juli 2019	

Middels MR- ultralyd fusjonert metode	receiving operator curve for both approaches was similar (0.91 vs 0.88 respectively). However, there was substantial heterogeneity across the studies for both approaches. Konklusjon: TP and TR approaches to software-based FB yield similar diagnostic performance for the detection of csCaP. When deciding on the approach, physicians should consider other inherent features of either technique that suit their practice.
Rai 2021 Sept 2019 Høy MR-ultralyd fusjonert metode og kognitiv teknikk	On per-patient pooled analysis for clinically significant prostate cancer (csPCa), MRI-TPB detection rates were significantly higher (relative risk 1.28 [95% CI 1.03–1.60], p = 0.03). On a per-lesion analysis, MRI-TPB anterior csPCa detection rates were statistically significantly higher (relative risk 2.46 [95% CI 1.22–4.98], p = 0.01). On a per-lesion analysis, MRI-TPB and MRI-TRUSB overall cancer detection rates were 75% and 81.6% (p = 0.53), and csPCa detection rates were 65.7% and 75.5% (p = 0.40), respectively. MRI-TPB had lower complication rates; odds ratio 2.56 [(95% CI 1.14–5.56, p < 0.05). Konklusjon: This review highlights the paucity of good-quality evidence comparing MRI-TPB and MRI-TRUSB. MRI-TPB achieves better detection for csPCa, anterior tumors, and lower infective complications. While RCTs are the highest quality of evidence that can address existing evidence limitations, there are concerns regarding infective complications associated with the MRI-TRUSB. Therefore, the authors propose that researchers and clinicians adopt a pragmatic approach by maintaining prospective databases, internal auditing of the MRI-TPB approach, and comparing these data with historical MRI-TRUSB cohorts.
Tu 2019 April 2019 Høy MR målrettet biopsi, inkludert MR-ultralyd fusjonert metode, kognitiv og in-bore	The TP route detected more csPCa, with a detection rate of 62.2% (204/328) compared to 41.3% (130/315) for the TR route (OR ¼ 2.37; 95% CI, 1.71-3.26). After adjusting for differences in cancer prevalence, TP MRI-targeted biopsy detected 91.3% (105/115) of csPCa compared to 72.2% (83/115) by the TR route (RR ¼ 1.26; 95% CI 1.02-1.54). The pooled diagnostic sensitivity of the TP route (86%; 95% CI 77-96) was better than the TR route (73%, 95% CI 62-88%). The TR approach missed more csPCa located at the anterior zone of the prostate (20 vs. 3). Konklusjon: The TP route performed better than the TR route in MRI-targeted biopsy, especially in detecting csPCa located at the anterior prostate. More large prospective randomized or head-to-head comparison studies comparing the two approaches are warranted.
Xiang 2019 Juni 2018 Middels Systematisk biopsi, templat biopsi, MR-ultralyd fusjonert metode	The relative risk and 95% CI were utilized to appraise the diagnosis and complication rate. The condensed relative risk of 11 included studies indicated that transperineal prostate biopsy has the same diagnosis accuracy of transrectal prostate biopsy; however, a significantly lower risk of fever and rectal bleeding was reported for transperineal prostate biopsy. No clue of publication bias could be identified. Konklusjon: To conclude, this review indicated that transperineal and transrectal prostate biopsy have the same diagnosis accuracy, but the transperineal approach has a lower risk of fever and rectal bleeding. More studies are warranted to confirm these findings and discover a more effective diagnosis method for prostate cancer.
Forkortelser: AUROC: areal under the receiving operator curve CI: Confidence interval / konfidensintervall csPCa: clinical significant prostate cancer / klinisk signifikant prostatakrefte OR: odds ratio / odds ratio RR: risk ratio / relativ risiko TP: transperineal TPB: transperineal biopsy TR: transrectal	

TRB: transrectal biopsy

TRUSB: transrectal ultrasound guided biopsy

Resultater for diagnostisk nøyaktighet av målrettet versus systematisk biopsitakning

Tabell 4: Resultater fra systematiske oversikter som omhandler diagnostisk nøyaktighet av PICO 2b) målrettet versus systematisk biopsitakning.

Studie Dato for søk Kvalitet Populasjon Primært endepunkt	Resultater og konklusjon rapportert av forfatterne
Drost 2019 Juli 2018 Høy Biopsi-naive og menn med én negativ biopsi Diagnostisk treffsikkerhet for prostatakreft (ISUP ≥ 2)	<p>“In a mixed population of both biopsy-naïve and prior-negative biopsy men comparing the MRI pathway to systematic biopsy, we found a pooled detection ratio of 1.12 (95% CI: 1.02 to 1.23; 25 studies). We found pooled detection ratios of 1.44 (95% CI 1.19 to 1.75; 10 studies) in prior-negative biopsy men and 1.05 (95% CI: 0.95 to 1.16; 20 studies) in biopsy-naïve men.</p> <p>Konklusjon: Among the diagnostic strategies considered, the MRI pathway has the most favourable diagnostic accuracy in clinically significant prostate cancer detection. Compared to systematic biopsy, it increases the number of significant cancer detected while reducing the number of insignificant cancer diagnosed. The certainty in our findings was reduced by study limitations, specifically issues surrounding selection bias, as well as inconsistency. Based on these findings, further improvement of prostate cancer diagnostic pathways should be pursued.”</p>
Goldberg 2020 Feb. 2019 Høy Biopsinaive Diagnostisk treffsikkerhet av alle typer kreft	<p>“Compared to systematic biopsy, use of multiparametric magnetic resonance imaging informed targeted biopsy was associated with a 15% higher rate of any prostate cancer diagnosis (95% CI 10-20, $p < 0.00001$). This relationship was not affected by the study methodology ($p=0.11$). Diagnoses of clinically significant and high grade prostate cancer were more common in the multiparametric magnetic resonance imaging informed targeted biopsy group (risk difference 11%, 95% CI 0-20, $p=0.05$ and 2%, 95% CI 1-4, $p=0.05$, respectively) while there was no difference in diagnosis of clinically insignificant prostate cancer (risk difference 0,95% CI -3 to 3, $p=0.96$). Notably, the exclusion of systematic biopsy in the multiparametric magnetic resonance imaging informed targeted biopsy arm significantly modified the association between a multiparametric magnetic resonance imaging strategy and lower rates of clinically insignificant prostate cancer diagnosis ($p=0.01$) without affecting the diagnosis rates of clinically significant or high grade prostate cancer.</p> <p>Konklusjon: Compared to systematic biopsy a multiparametric magnetic resonance imaging informed targeted biopsy strategy results in a significantly higher diagnosis rate of any, clinically significant and high grade prostate cancer. Excluding systematic biopsy from multiparametric magnetic resonance imaging informed targeted biopsy was associated with decreased rates of clinically insignificant prostate cancer diagnosis without affecting diagnosis of clinically significant or high grade prostate cancer.”</p>
Kasivisvanathan, 2019 Juli 2017 Høy	<p>“MRI-TB detected more men with clinically significant cancer than systematic biopsy DR 1.16 (95% CI 1.09–1.24), $p < 0.0001$) and fewer men with clinically insignificant cancer than systematic biopsy; DR 0.66 (95% CI 0.57–0.76), $p < 0.0001$. The proportion of cores positive for cancer was greater for MRI-TB than for systematic biopsy (relative risk 3.17 (95% CI 2.82–3.56), $p < 0.0001$).</p>

Biopsinaive og menn med tidligere biopsi (negativ eller kreftpositiv) **Konklusjon:** MRI-TB is an attractive alternative diagnostic strategy to systematic biopsi.”
Klinisk signifikant kreft og
klinisk ikke-signifikant kreft

Forkortelser:

AUROC: areal under the receiving operator curve

CI: Confidence interval / konfidensintervall

csPCa: clinical significant prostate cancer / klinisk signifikant prostatakreft

DR: detection rate

OR: Odds ratio / odds ratio

RR: risk ratio / relativ risiko

TB: targeted biopsy / målrettet biopsi

TP: transperineal prosedyre

TR: transrektal prosedyre

9. Logg

LOGG Transperineal prostatabiopsi	
Forslag til metode publisert på nyemetoder.no	29.09.2020
Oppdrag gitt av Bestillerforum for nye metoder	23.11.2020
Forespørsel om rekruttering av fageksperter sendt fra Folkehelseinstituttet	22.01.21
Rekruttering av fageksperter gjennomført (siste fagekspert ble rekruttert etter at PICO var fastsatt)	23.04.21
Møte med fageksperter og fastsettelse av PICO	25.03.21
Behov for ytterligere avklaringer eller annet som skaper vente-tid: Sykdom i prosjektgruppen – utsettelse i 4 måneder	01.10.21 - 24.01.22
Rapport ferdigstilt fra Folkehelseinstituttet	23.06.22
Saksbehandlingstid hos Folkehelseinstituttet (dager)	455
Metodevurdering sendt oppdragsgiver / mottatt av Sekretariatet for nye metoder	23.06.22

Utgitt av Folkehelseinstituttet

August 2022

Postboks 4404 Nydalen

NO-0403 Oslo

Telefon: 21 07 70 00

Rapporten kan lastes ned gratis fra

Folkehelseinstituttets nettsider

www.fhi.no