



Förändrad rutin från transrektal till transperineal prostatabiopsi – hur påverkar det komplikationer?

En retrospektiv journalgranskningsstudie

Peter-Richard Sobkowicz, ST-läkare, Kirurgkliniken Växjö
peter-richard.sobkowicz@kronoberg.se

Handledare: Henrik Björkman, Överläkare, Kirurgkliniken Växjö, urologi, Med dr. PhD

Introduktion/bakgrund

Prostatacancer är den vanligaste förekommande cancerformen hos män.^{1,2} Diagnosen ställs genom framställning av patologisk-anatomisk diagnos (PAD) som erhålls via mellannålsbiopsi av prostatakörteln efter en grundläggande utredning med labprover i form av prostataspecifikt antigen (PSA), fysisk undersökning av prostata samt magnetresonanstomografi (MRT). I början av 1970-talet introducerades möjligheten till ultraljudsledda transrektala prostatabiopsier (TRPB) och sedan slutet på 80-talet har det varit dominerande biopsitekniken.^{3,4} TRPB är förenat med risk för komplikationer, där en del av infektionerna kan orsakas av bakterier vanligt förekommande i ändtarmen som i samband med biopsitagning translokeras till prostata och vidare till urinvägarna.⁵ I svåra fall kan det utvecklas till en allvarlig infektion med betydande morbiditet samt mortalitet.⁶ Tidigare publicerade studier har visat på en infektionsförekomsten efter TRPB upp mot 5-6,9%.⁷⁻¹⁰ En ännu icke publicerad studie gjord i Region Kronoberg (RK) visar på komplikationsförekomst efter TRPB upp mot 7%.

Mot bakgrund av behovet av ökad diagnostik säkerhet av biopsier av främre delar av prostatakörteln, ökad förekomst av antibiotikaresistenta bakterier samt risk för allvarliga infektionskomplikationer har de senaste 30 åren transperineala prostatabiopsier (TPPB), en teknik som funnits tidigare som ett alternativ till TRPB tidigare, förfinats och införts på bredare front.¹¹⁻¹³ Biopsierna tas, som namnet antyder, via huden i perineum med ultraljudsproben i ändtarmen. Evidens finns för lägre förekomst av infektionskomplikationer vid TPPB kontra TRPB utan att samtidigt försumma den diagnostiska säkerheten.¹⁴

I slutet på 2022 infördes TPPB som ett alternativ till TRPB och sedan 2023 har TPPB använts som huvudsakliga biopsimetod i RK.

Syfte

Avsikten med studien är att påvisa skillnader mellan TRPB och TPPB avseende behandlingskrävande komplikationer sedan införande av TPPB i RK. Detta definierar vi som oplanerade händelser som resultera i kontakt med vården inom 30 dagar från genomgången biopsi. Vår hypotes är att förekomsten av alla typer av komplikationer efter TPPB är lägre jämfört med TRPB. Vi vill således undersöka om förändringen i rutinen i RK, i och med införandet av TPPB, lett till färre komplikationer efter TPPB jämfört med TRPB. Vi kommer analysera förekomsten av allvarliga komplikationer som resulterat i ett eller flera vårdtillfällen (VTF), definierat som in- och utskrivning inom kirurgkliniken Växjö/Ljungby, 30 dagar från biopsitillfället.

Material och metod

Studiepopulation

Vi planerar utföra en retrospektiv journalgranskningsstudie utifrån alla registrerade biopsitillfällen vid de båda sjukhusen (Växjö och Ljungby). För att få fram relevant data avseende antalet TRPB kommer vi använda oss av på åtgärds-koder enligt systemet för "Klassifikation för Åtgärds-koder" (KVÅ) enligt Socialstyrelsen.¹⁵ KVÅ-koderna TKE10 (punktionsbiopsi av prostata, transrektal) för kommer användas för att representera TRPB. KVÅ-koderna TKE13 (punktionsbiopsi av prostata, transperineal) och TKE23 (Punktionsbiopsi av prostata med MR-ultraljudsfusionsteknik, transperineal) kommer användas för att representera TPPB. Vi kommer ej använda KVÅ-koden TKE20 (Punktionsbiopsi av prostata med MR-ultraljudsfusionsteknik, transrektal) då denna kombinationsmetod ej används på någon klinik i RK.

Grupperna som ämnas undersökas är samtliga genomgångna TRPB år 2021 och TPPB år 2023 (fr.o.m. 1 januari till och med 31 december för respektive år) i RK och innefattar patientdata från kirurgkliniken i Växjö och Ljungby. Anledningen till val av respektive år för granskning motiveras med att man i RK använt sig av TPPB som huvudsaklig biopsiteknik sedan 2023. För kontrollgruppen, som består av patienter som genomgått TRPB år 2021 är anledningen till val av år att TPPB inte hade börjat användas i regionen 2021. År 2022 kommer ej användas med anledning av att förekomst av TPPB i mindre skala redan i slutet av 2022 och således finns det risk för utspädning av kontrollgruppen och skev urvalsstorlek.

Inklusionskriterier:

- Genomgången TRPB år 2021.
- Genomgången TPPB år 2023.
- Genomgången huvudsaklig vårdkontakt på Kirurgkliniken i Växjö alternativt Ljungby inom 30 dagar vilket definieras som vårdkontaktstyp: ”mottagningsbesök, enskilt” och ”distanskontakt, telefon”.

Exklusionskriterier:

- TKE00 på grund av inaktuell kodning sedan 2020.
- Biopsier utförda på kliniker i privat regi på grund av litet urval.
- Andra vårdkontaktstyper som

Metoder

Variabler vi ämnar undersöka är antal utförda prostatabiopsier med respektive teknik (TRPB och TPPB) med hjälp av de nämnda diagnoskoderna enligt avsnittet ovan samt antal unika patienter. Urvalet av data kommer tas fram med hjälp av dataanalysverktyget QlikView, en digital databas för uthämtning av samlade data vilket tillåter analys, sortering och presentation av information.^{16,17} Via QlikView kommer vi därefter kunna transponera data till Microsoft Excel för närmare analys.

De respektive grupperna kommer därefter sorteras efter kontakttyp i journalen där vi ämnar plocka ut de individerna med genomgången oplanerad kontakt med sjukvården 30 dagar efter biopsitillfället. För att få ut fram patientdata för alla typer av komplikationer använder vi oss av diagnoskoder enligt klassifikationen ICD-10:¹⁸

- N30 (Cystit, ospecificerad),
- N39 (urinvägsinfektion utan angiven lokalisation),
- N10 (akut tubulo-interstitiell nefrit),
- T81 (Blödning och hematoma som komplikation till kirurgiska och medicinska ingrepp som ej klassificeras på annan plats)
- A41 (Annan sepsis)
- R57.2 (Septisk chock enligt Sepsis-3-kriterierna)

- R65 (Systemiskt inflammatoriskt svarssyndrom och sepsis enligt Sepsis-3).

För att ytterligare minska risken att missa patienter där diagnoskodning eventuellt har missats tittar vi även på antibiotika som vanligen används mot urinvägsrelaterade infektioner enligt ATC-koderna:¹⁹

- J01CA Penicillin with extended spectrum
- J01DB First-generation cephalosporins
- J01DD Third generation cephalosporins
- J01EA Trimethoprim and derivatives
- J01EE Combinations of sulphonamides and trimethoprim
- J01RA Combination of antibacterials
- J01XE Nitrofurantoin derivatives
- J01MA fluoroquinolone

För att få ut data avseende allvarliga komplikationer använder vi oss av förekomst av VTF inom 30 dagar från vårdtillfället från utförd TRPB eller TPPB. Dessa fall ämnar vi att vidare utföra en fördjupad retrospektiv journalgranskning.

Allvarliga komplikationer definieras enligt tidigare publicerade systematiska översikter som behandlingskrävande makroskopiskhematuri, hematospermi, infektioner, svår smärta, rektala blödningar, lower urinary tract symptoms (LUTS), erektil dysfunktion samt dödsfall.²⁰ För att värdera komplikationerna använder vi även Clavien-Dindo graderingssystem för kirurgiska komplikationer som ett redskap för att definiera allvarliga komplikationer som sträcker sig från grad I – V i stigande allvarlighetsgrad.²¹ För denna studie definieras detta som \geq Clavien-Dindo grad II.

Bild 1 visar studieupplägget och planerad datainhämtningsprocess.

Statistik

Populationen består av samtliga biopsitillfällen i RK enligt definierad tid för respektive grupp. För att uppnå en signifikansgräns på 0,05 och power på 0,8 behöver vi en respektive urvalsgrupp på 260 patienter vardera för att detektera den fördefinierade skillnaden. Vi använder oss av tidigare

beskriven infektionsförekomst i RK och gör antagandet att det för TRPB ligger på 7% och för TPPB på 1,5%. Antal ingrepp, definierat utifrån antalet KVÅ-kod för respektive biopsiteknik, kommer presenteras numeriskt samt procentuellt för respektive ingreppstyp i tabellform. Likaså kommer antalet patienter som behandlats för allvarlig komplikation inom varje grupp presenteras numeriskt och procentuellt. Eftersom vi ämnar undersöka ett binärt utfall, allvarlig komplikation 30 dagar efter biopsitillfället, för två oberoende grupper planerar vi använda Chitvåtest för att uppnå ett p-värde i syfte att värdera hur förenligt undersökningsresultatet är med nollhypotesen och om denna går att förkasta. Resultaten kommer att presenteras med ett tvåsidigt p-värde på 0,05.

Statistiska analysinstrumentet som ämnas användas är IBM SPSS Statistics version 28.

Etik

Mot bakgrund av att arbetet inte planeras publiceras samt att ett vetenskapligt arbete inom ramen för specialiseringstjänstgöring för läkare går under studerandeundantaget krävs ingen extern etisk granskning. Ansökan om godkännande för journalgranskning kommer att göras till verksamhetschefen för kirurgkliniken. Vi kommer under helat studien förhålla oss till de etiska principerna vid medicinsk forskning av mänskligt material och data enligt Helsingforsdeklarationen.²² Ingen avslöjande patientdata kommer att presenteras i det slutliga arbetet. Eftersom studien är retrospektiv så sker inga direkta risker för de undersökta patienterna samt kommer ingen ersättning att utgå. Journalgranskningen i sig kan då innebära ett relativt ingrepp av patientdata samt risk att irrelevant information läses under granskningen av journaltexten i syfte att hitta relevant information till studien. Vi minskar risken att detta sker genom att filtrera journaltext endast upp till 30 dagar från biopsitillfället. Vi planerar att endast granska de patientjournaler som, efter noggrann selektion via QlikView utifrån kontakttyp, inom 30 dagar från biopsitillfället krävt slutenvård. Denna patientdata kommer dels vara kodad för varje unik patient. Datafilen innehållande patienternas personnummer kommer förvaras säkert på en datalagringsenhet bakom regionens brandvägg ej tillgänglig för allmänheten. Individuella patientdata kommer genomgå pseudonymisering för att inte data ska kunna härledas till en särskild individ. Vi kommer även registrera studien i Visma DraftIt, ett webbaserat verktyg för bland annat dataskydd av patientdata.²³ Efter slutfört arbete kommer samtliga filer att permanent raderas.

Sammanfattning

Resultaten från denna retrospektiva studie kommer förhoppningsvis kunna bidra med möjligheten att eventuella dra slutsatser avseende förekomsten av allvarliga komplikationer efter en rutinförändring. Detta för att utvärdera införandet av den nya rutinen på kliniken som det innebär har den förväntade effekten, det vill säga färre allvarliga komplikationer efter ingreppet eller ej. Detta i sin tur skulle kunna agera som en indikator för behovet av intern granskning för att förbättra metodiken om eventuell oväntad hög komplikationsfrekvens för TPPB skulle vara resultatet. Det kan även agera ytterligare underlag för att behålla den aktuella strategin med TPPB som huvudsaklig biopsiteknik alternativt omvärdera den nya rutinen då den lutar sig mot evidens som talar för lägre förekomst av allvarliga komplikationer.

Då materialet inte kommer publiceras kan det i sig själv användas som ett diskussionsunderlag till framtida studier. Förhoppningsvis kan den tänkas inspirera till andra framtida forskningsfrågeställningar med flera variabler inom området samt uppstart av prospektiv datainsamling.

Tidsplan

Mars - Möte med representant från Utdataenheten för diskussion ang. patientdata och statistiska metoder.

April – ansökan om godkännande för journalgranskning hos verksamhetschefen samt ansökan i Visma DrafftIt

April/maj – inledning av journalgranskning av berörda fall

Maj/juni – sammanställning av erhållet material samt utförande av statistiska analyser

Oktober/november – presentation av preliminärdata, alternativt färdigt arbete, för kirurgkliniken i samband med klinikdagarna 2024.

December/januari: skriftlig sammanställning av arbetet.

Finansiering

Det vetenskapliga arbetet är inom ramen för ST och omfattas således inte av någon extern finansiering utan utförs under ordinarie arbetstid.

Tabeller och bilder

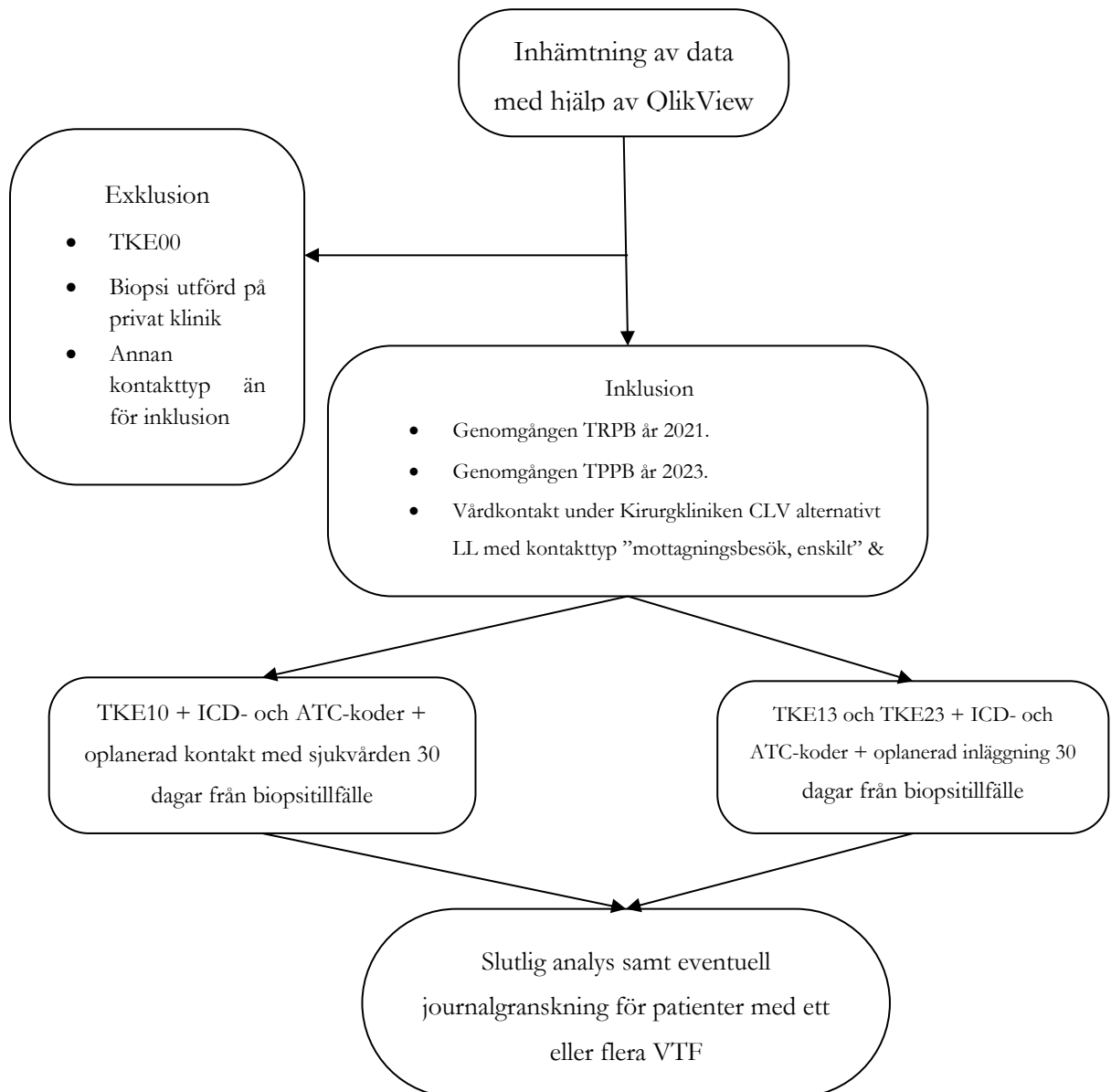


Bild 1: konsortdiagram som visar studieupplägget och datainhämtningsprocessen.

Insamlande av data görs med hjälp QlikView för sortering och utvinning av relevant information. Variabler som användes är genomgångna transrektala prostatabiopsier (TRPB) under år 2021 samt genomgångna transperineala prostatabiopsier (TPPB) under år 2023. För att få ut denna information använder vi oss av åtgärds-koder TKE10 för TRPB samt koderna TKE13 och TKE23 för TPPB. Vi använder oss även av diagnoskoder (enligt ICD 10): N10, N30, N39, T81, A41, R57.2 samt R65 samt ATC-koder: J01CA, J01DB, J01DD, J01EA, J01EE, J01RA, J01XE och J01MA. Detta definierade vidare per åtgärds-kod för antalet fall av oplanerade kontakt med vården inom 30 dagar från biopsitillfället för alla typer av komplikationer med vårdkontakttyp

”mottagningsbesök, enskilt” och ”distanskontakt, telefon”. För allvarliga komplikationer definierade vi det som vårdtillfälle (VTF) inom 30 dagar från biopsitillfället. De fall som krävt minst ett VTF fall kommer därefter retrospektivt journalgranskas efter samband med prostatabiopsin samt typ av genomgången biopsi. Clavien-Dindo klassifikation kommer användas för att närmare klassificera för allvarliga komplikationer efter biopsi i samband med journalgranskningen.

Referenser

1. <https://www.cancerfonden.se/om-cancer/statistik>, (2024-03-29)
2. Statistik om nyupptäckta cancerfall 2022, Socialstyrelsen, Artikelnummer: 2023-12-8901 | Publicerad: 2023-12-19; (2024-03-29)
3. Watanabe H, Igari D, Tanahasi Y, et al. Development and application of new equipment for transrectal ultrasonography. *J Clin Ultrasound* 1974;2:91-8.
4. Hodge KK, McNeal JE, Stamey TA. Ultrasound guided transrectal core biopsies of the palpably abnormal prostate. *J Urol* 1989;142:66-7.
5. Andreas Forsvall, Hannah Jönsson, Magnus Wagenius, Ola Bratt & Adam Linder (2021) Rate and characteristics of infection after transrectal prostate biopsy: a retrospective observational study, *Scandinavian Journal of Urology*, 55:4, 317-323, DOI: 10.1080/21681805.2021.1933169
6. 325. Borghesi, M., et al. Complications After l, Random, and Image-guided Prostate Biopsy. *Eur Urol*, 2017. 71: 353. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.004
Tillgänglig på: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27543165/> (2024-04-02)
7. Joakim Örtegren, Anna Wimmerstedt, Daniel Åberg, Håkan Janson , Henrik Kjölhede, Gunnar Kahlmeter, Ola Bratt, Bennett HY, Roberts MJ, Doi SA, Gardiner RA. The global burden of major infectious complications following prostate biopsy. *Epidemiol Infect.* 2016;144(8):1784-91. DOI: 10.1016/j.euro.2022.11.024
8. Lilian Danielsen, Gulia Faizi, Sabine Snitgaard, Lars Lund & Anders Frey (2019) Infections after transrectal ultrasonic guided prostate biopsies – a retrospective study, *Scandinavian Journal of Urology*, 53:2-3, 97101, DOI: 10.1080/21681805.2019.1608295
9. Stacy Loeb, H. Ballentine Carter, Sonja I. Berndt, Winnie Ricker and Edward M. Schaeffer. Complications After Prostate Biopsy: Data From SEER-Medicare
Tillgänglig på: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.06.05> (2024-04-02)
10. Mian BM, Feustel PJ, Aziz A, Kaufman RP Jr, Bernstein A, Avulova S, Fisher HAG. Complications Following Transrectal and Transperineal Prostate Biopsy: Results of the ProBE-PC Randomized Clinical Trial. *J Urol.* 2024 Feb;211(2):205-213. doi:

- 10.1097/JU.00000000000003788. Epub 2023 Nov 17. PMID: 37976319.
Tillgänglig på: <https://doi.org/10.1097/JU.00000000000003788>
11. Demura T, Hioka T, Furuno T, Kaneta T, Gotoda H, Muraoka S, Sato T, Mochizuki T, Nagamori S, Shinohara N. Differences in tumor core distribution between palpable and nonpalpable prostate tumors in patients diagnosed using extensive transperineal ultrasound-guided template prostate biopsy. *Cancer*. 2005 May 1;103(9):1826-32. Doi: 10.1002/cncr.21020. PMID: 15756653.
 12. Badar M. Mian, Paul J. Feustel, Asef Aziz, Ronald P. Kaufman, Adrien Bernstein, Svetlana Avulova, and Hugh A.G. Fisher. Complications Following Transrectal and Transperineal Prostate Biopsy: Results of the ProBE-PC Randomized Clinical Trial. Tillgänglig på: <https://doi.org/10.1097/JU.00000000000003788>
 13. Ficarra V, Martignoni G, Novella G, *et al.* Needle core length is a quality indicator of systematic transperineal prostate biopsy. *European Urology* 2006;50(2):266-71. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.12.057
 14. Kawakami S, Yamamoto S, Numao N, Ishikawa Y, Kihara K, Fukui I. Direct comparison between transrectal and transperineal extended prostate biopsy for the detection of cancer. *Int J Urol*. 2007;14(8):719-24.
 15. <https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/klassifikationer-och-koder/kva/> (2024-03-31)
 16. <https://www.qlik.com/us/products/qlikview> (2024-03-30)
 17. [What is QlikView? | QlikView Help](#) (2024-03-31)
 18. <https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/klassifikationer-och-koder/icd-10/> (2024-04-02)
 19. <https://silonline.silinfo.se/> (2024-04-02)
 20. Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, Catto J, Emberton M, Nam R, Rosario DJ, Scattoni V, Lotan Y. Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol*. 2013 Dec;64(6):876-92. doi: 10.1016/j.eururo.2013.05.049. Epub 2013 Jun 4. PMID: 23787356. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.05.049
 21. Daniel Dindo, MD, Nicolas Demartines, MD, and Pierre-Alain Clavien, MD, PhD, FRCS, FAC. Classification of Surgical Complications A New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey. *Ann Surg*. 2004 Aug; 240(2): 205–213. doi:10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae
Tillgänglig på: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1360123/> (2024-04-01)

22. WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects – WMA – The World Medical Association (2024-04-02)
23. <https://www.visma.se/draftit/optimera-ert-dataskydd/dataskydd/> (2024-04-02)