

RAPPORT

2021

FORENKLET METODEVURDERING

Hysterektomi ved kraftige menstruasjonsblødninger

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Område for helsetjenester

Tittel Hysterektomi ved kraftige menstruasjonsblødninger: forenklet metodevurdering

English title Hysterectomy for heavy menstrual bleeding: rapid health technology assessment

Ansvarlig Camilla Stoltenberg, direktør

Forfattere Line Holtet Evensen, prosjektleder, *Folkehelsesinstituttet*
Anna Lien Espeland, *Folkehelseinstituttet*
Vida Hamidi, *Folkehelseinstituttet*
Hilde Risstad, *Folkehelsesinstituttet*
Ida-Kristin Ørjasæter Elvsaas, *Folkehelseinstituttet*

ISBN 978-82-8406-179-5

Prosjektnummer ID2020_032

Publikasjonstype Forenklet metodevurdering

Antall sider 64 (82 inklusiv vedlegg)

Oppdragsgiver Bestillerforum for nye metoder

Emneord (MeSH) Menorrhagia; Hysterectomy; Technology Assessment, Biomedical; Cost and Cost Analysis

Sitering Evensen LH, Espeland AL, Hamidi V, Risstad H, Elvsaas IKØ. Hysterektomi ved kraftige menstruasjonsblødninger: forenklet metodevurdering. [Hysterectomy for heavy menstrual bleeding: rapid health technology assessment (HTA)] Rapport – 2021. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2021.

Innhold

INNHold	3
HOVEDBUdSKAP	5
KEY MESSAGES	6
FORORD	7
INNLEDNING	9
Beskrivelse av problemet	9
Beskrivelse av tiltaket	10
Hvorfor er det viktig å utføre denne metodevurderingen?	10
Mål og problemstilling	11
KLINISK EFFEKT	12
Metode	12
Inklusjonskriterier	12
Søk etter primærlitteratur	14
Utvelging av studier	14
Vurdering av metodisk kvalitet og risiko for systematiske skjevheter	14
Uthenting av data	15
Vurdering av kvaliteten på dokumentasjonen	15
Andre vurderinger	16
Resultater	17
Resultater av litteratursøk	17
Effekt og sikkerhet av tiltak	21
HELSEØKONOMISK VURDERING	35
Innledning	35
Metode	37
Resultater	44
DISKUSJON	47
Hovedfunn fra denne systematiske oppsummeringen	47
Kan vi stole på kunnskapsgrunnlaget?	47
Styrker og svakheter	48
Overensstemmelse med andre litteraturoversikter og studier	51
Helseøkonomi	51
Resultatenes betydning for praksis	55
Kunnskapshull	56

KONKLUSJON	57
REFERANSER	58
VEDLEGG	65
Vedlegg 1. Ordliste	65
Vedlegg 2. Søkestrategi for oppdateringssøk	66
Vedlegg 3. Kvalitetsvurdering av inkludert metodevurdering	67
Vedlegg 4. Oversikt over primærstudier som inngikk i NICE-rapporten	74
Vedlegg 5. Ekskluderte referanser	79
Vedlegg 6. Enhetskostnader for behandling av venøs tromboembolisme etter hysterektomi etter sykehusinnleggelse	81
Vedlegg 7. Beregninger for myomektomi	82

Hovedbudskap

Vi har på oppdrag fra Bestillerforum for nye metoder utarbeidet en forenklet metodevurdering om hysterektomi (kirurgisk fjerning av livmor) ved kraftige menstruasjonsblødninger. Dette er en pilot i et prosjekt innen revurdering som ledes av Helse Midt-Norge RHF. Vi har hentet ut resultater for effekt og sikkerhet og vurderinger av tillit til resultatene for effekt fra en rapport av The National Institute of Health and Care Excellence, og utført en kostnadsanalyse. Resultatene må ses i sammenheng med andre faktorer som påvirker valg av behandling, og at vanlig praksis bør være å forsøke mindre invasive alternativer først.

- Kunnskapsgrunnlaget (lav til svært lav tillit til effektestimatene) viste at for kvinner med muskelknuter i livmor var det liten eller ingen forskjell mellom hysterektomi og embolisering av livmorarterier i helserelatert livskvalitet og pasienttilfredshet
- Kunnskapsgrunnlaget (tillit til effektestimater ikke vurdert) viste at for kvinner uten identifisert patologi ga hysterektomi samme eller bedre helserelatert livskvalitet og pasienttilfredshet sammenlignet med hormonspiral, og første- og andregenerasjons reseksjon/ablasjon
- Hysterektomi kan gi mer alvorlige komplikasjoner enn alternativene, men små randomiserte kontrollerte studier er lite egnet for å vurdere komplikasjoner
- Hysterektomi og embolisering av livmorarterie er de mest kostbare behandlingsmetodene, hovedsakelig på grunn av innleggelse. De koster omtrent 72 000 og 91 000 kroner. Endometrireseksjon/-ablasjon og transcervikal myomreseksjon koster cirka 25 000 og 27 000 kroner. Hormonspiral er svært lite kostbart og den brukes allerede vanligvis som førstevalg. Ved de andre metodene enn hysterektomi er det en risiko for behov for ny behandling ved utilfredsstillende virkning

Tittel:

Hysterektomi ved kraftige menstruasjonsblødninger: forenklet metodevurdering

**Publikasjonstype:
Metodevurdering****Hvem står bak denne publikasjonen?**

Folkehelseinstituttet

Når ble litteratursøket utført?

Søk etter studier ble avsluttet
Februar 2021

Kliniske eksperter:

Astri Rege,
Helse Vest RHF

Marie Ellström Engh,
Helse Sør-Øst RHF

Silje Eilertsen Denstad,
Helse Midt-Norge RHF

Stine Andreasen,
Helse Nord RHF

Key messages

We have conducted a rapid health technology assessment of hysterectomy (surgical removal of the uterus) for heavy menstrual bleeding on behalf of the Commissioning Forum Regional Health Authority. This is a pilot in a project on re-assessment led by the Central Norway Regional Health Authority. We have extracted results on efficacy and safety and assessments of certainty in the evidence on efficacy from a report by the National Institute for Health and Care Excellence, and conducted a cost analysis. The results must be interpreted in context with other factors that influence treatment choice, and that usual practice should include trying less invasive alternatives first.

- Low to very low-certainty evidence suggests that there is little or no difference between hysterectomy and uterine artery embolization in health-related quality of life and patient satisfaction in women with fibroids
- The evidence (certainty not assessed) suggests that hysterectomy results in similar or higher health-related quality of life and patient satisfaction compared with levonorgestrel-releasing intrauterine system, and first- and second-generation resection/ablation in women with no identified pathology
- Hysterectomy may give more serious complications than the alternatives, but small randomized controlled trials are not well suited to assess adverse events
- Hysterectomy and uterine artery embolization are the most costly treatments, mostly due to hospital admission. These cost around 72 000 and 91 000 Norwegian krone. Endometrial resection/ablation and transcervical resection of fibroids cost about 25 000 and 27 000 Norwegian krone. Intrauterine devices are very inexpensive and are already usually used as first choice treatment. For the treatments other than hysterectomy there is a risk of need for a new treatment in case of unsatisfactory effect

Title:
Hysterectomy for heavy menstrual bleeding: rapid health technology assessment

Type of publication:
Health technology assessment

Publisher:
The Norwegian Institute of Public Health

Updated:
Last search for studies: February 2021

Clinical experts:
Astri Rege,
Western Norway Regional Health Authority

Marie Ellström Engh,
South-Eastern Norway Regional Health Authority

Silje Eilertsen Denstad,
Central Norway Regional Health Authority

Stine Andreasen,
Northern Norway Regional Health Authority

Forord

Folkehelseinstituttet har på oppdrag fra Bestillerforum for nye metoder utarbeidet en forenklet metodevurdering av hysterektomi ved behandling av kraftige menstruasjonsblødninger. Metodevurderingen er et pilotprosjekt innen revurdering og er ment å inngå som beslutningsstøtte for de regionale helseforetakene i Beslutningsforum for nye metoder.

Et metodevarsel ble publisert i april 2020 (1). På møtet i Bestillerforum for nye metoder 22. juni 2020 ble det besluttet at Folkehelseinstituttet skulle gjennomføre en forenklet metodevurdering av hysterektomi som behandlingsalternativ ved kraftige menstruasjonsblødninger (2). I arbeidet med metodevarselet ble det identifisert flere retningslinjer (3-6), samt både fullførte (7-9) og pågående (10) systematiske oversikter. Blant disse var en rapport (*Evidence Review*) fra The National Institute of Health and Care Excellence (NICE) i England som vi fikk i oppdrag å formidle (4). Den 26. oktober 2020 ble oppdraget utvidet til å inkludere en forenklet helseøkonomisk analyse. Dette gjaldt fortrinnsvis de delpopulasjonene der det eventuelt viser seg at hysterektomi ikke gir mer helsegevinst enn de andre behandlingsalternativene (11).

Folkehelseinstituttet følger en felles framgangsmåte i arbeidet med metodevurderinger, dokumentert i håndboka «[Slik oppsummerer vi forskning](#)»(12). Det innebærer blant annet at vi kan bruke standardformuleringer når vi beskriver metoden, resultatene og diskusjonen av funnene. Vi utarbeidet en intern plan for arbeidet som ble sendt til de oppnevnte kliniske ekspertene for innspill. Ordliste med begrepsforklaringer finnes i vedlegg 1.

Bidragstyttere:

Den interne arbeidsgruppen fra Folkehelseinstituttet har bestått av:

- Line Holtet Evensen (LHE), lagleder, klinisk effekt og sikkerhet
- Ida-Kristin Ørjasæter Elvsaas (IKØE), klinisk effekt og sikkerhet
- Hilde Risstad (HR), klinisk effekt og sikkerhet
- Annette Vogt Flatby (AVF), klinisk effekt og sikkerhet
- Elisabet Hafstad (EH), litteratursøk
- Vida Hamidi (VH), helseøkonomi
- Anna Lien Espeland (ALE), helseøkonomi
- Martin Lerner, kontaktpunkt i ledelsen

Alle de fire RHF-ene er representert med kliniske eksperter oppnevnt gjennom Nye metoder. Faggruppen har bestått av:

- Marie Ellström Engh, professor II, Klinikk for kirurgiske fag, Universitetet i Oslo og overlege, Kvinneklinikken, Akershus universitetssykehus, Helse Sør-Øst RHF
- Silje Eilertsen Denstad, overlege, seksjon for generell gynekologi, Kvinneklinikken, St. Olavs hospital, Helse Midt-Norge RHF
- Stine Andreasen, klinikkoverlege, spesialist i gynekologi og obstetikk, Kirurgisk klinikk, Nordlandssykehuset, Helse Nord RHF
- Astri Rege, avdelingssjef/overlege, Kvinneklinikken, Helse Førde, Helse Vest RHF

Oppgitte interessekonflikter:

Alle forfattere, og Engh, Denstad og Andreasen har fylt ut skjema som kartlegger mulige interessekonflikter. Andreasen har vært fagansvarlig for utvikling av Helseatlas gynekologi. Ellers oppgir ingen interessekonflikter.

Brukermedvirkning:

Folkehelseinstituttet kontaktet Funksjonshemmedes fellesorganisasjon (FFO) om forslag til relevante brukerorganisasjoner for tilstanden. Hverken FFO eller vi lyktes i å finne relevante brukerorganisasjoner.

Logg:	
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	22.06.2020
Oppdatering av bestilling med helseøkonomi	26.10.2020
FFO kontaktet, ingen relevante brukerorganisasjoner identifisert	05.10.2020
Fagekspertter rekruttert og kontaktet første gang	28.10.2020
Rapport godkjent ved Folkehelseinstituttet	01.06.2021
Dato for rapport sendt til Bestillerforum RHF	04.06.2021
Leveransetid fra fagekspertter oppnevnt	219 dager

Begrensninger:

I denne rapporten er det benyttet en forenklet metodologisk fremgangsmåte for vurdering av klinisk effekt og sikkerhet. Resultatene bør derfor tolkes med forsiktighet. Det er knyttet lav eller svært lav tillit til mange av effektestimaterne vi har formidlet, og nye studier kan bidra til å endre konklusjonene eller tilliten til resultatene. I tillegg er ifølge fagekspertene en direkte sammenligning mellom hysterektomi og de andre metodene, slik det er gjort i denne metodevurderingen, ikke relevant for klinisk praksis. Vi har derfor ikke gjort en vurdering av ressursbruk i forhold til nytte ved de ulike behandlingalternativene, men kun beregnet kostnader knyttet til behandlingalternativene. Alvorlighetsgrad, ett av de tre prioriteringskriteriene som gjelder for spesialisthelsetjenesten, er heller ikke beregnet i denne forenklede metodevurderingen.

Folkehelseinstituttet tar det fulle ansvaret for innholdet i rapporten.

Kåre Birger Hagen
Fagdirektør

Martin Lerner
Avdelingsdirektør

Line Holtet Evensen
Lagleder

Innledning

Beskrivelse av problemet

Gynekologiske blødningsforstyrrelser er relativt vanlige og forekommer hos 10 til 35 prosent av kvinner i fertil alder (13). Disse karakteriseres ved blødninger som er unormale med hensyn til frekvens, regelmessighet, volum og/eller varighet (14). Kraftige menstruasjonsblødninger kan være en del av symptombildet ved gynekologiske blødningsforstyrrelser. Dette kan defineres objektivt ved en menstruasjonsmengde på mer enn 80 milliliter per syklus, men kvinnens opplevelse av blødningsmengde vektlegges i klinisk praksis (14). The National Institute of Health and Care Excellence (NICE) definerer kraftige menstruasjonsblødninger slik: «*excessive menstrual blood loss which interferes with a woman's physical, social, emotional and/or material quality of life*»(15). Blodtapet ved kraftige menstruasjonsblødninger er sjelden alvorlig, men kan over tid føre til jernmangelanemi og slapphet (13).

Årsaker til kraftige menstruasjonsblødninger kan for eksempel være muskelknuter, polypyper, adenomyose, koagulasjonsforstyrrelser, infeksjoner, samt ulike endokrine sykdommer og tilstander som hypotyreose og ovulatorisk dysfunksjon (14). Det kan også skyldes pågående behandling, eksempelvis med blodfortynnende medisiner eller intrauterine prevensjonsmidler (kobberspiral) (14). I en del tilfeller finner man imidlertid ingen åpenbar årsak til de unormale blødningene (14).

Det finnes en rekke behandlingsalternativer for kvinner med kraftige menstruasjonsblødninger, og valg av behandling påvirkes blant annet av underliggende årsak, tilleggsykdommer, symptomer (for eksempel smerter), prevensjonsbehov, fremtidig barneønske og kvinnens preferanser (13). Medikamentelle behandlingsalternativer kan være ulike kjønnshormonpreparater (p-pille, hormonspiral), tranexamsyre og ikke-stereoide antiinflammatoriske midler (NSAIDs) (13;16). Kirurgisk behandling tilbys hovedsakelig der medikamentell behandling ikke har ønsket effekt, er uønsket eller det foreligger kontraindikasjoner (13;16). Kirurgiske behandlingsalternativer er destruksjon (endometrieablasjon) eller fjerning (endometrireseksjon) av endometriet og hysterektomi. Endometrieablasjon/-reseksjon deles ofte inn i første- og andregenerasjonsmetode. Førstegenerasjons ablasjon/reseksjons utføres under direkte hysteroskopisk visualisering ved bruk av resektoskop, og stiller høyere krav til tekniske ferdigheter enn andre generasjonsmetodene, hvor de fleste ikke krever direkte visualisering av livmorhulen (17-19). For kvinner med muskelknuter i livmor kan disse fjernes kirurgisk (myomektomi), eller brytes ned ved embolisering av livmorarteriene (13;16).

Beskrivelse av tiltaket

Hysterektomi er kirurgisk fjerning av livmor, og er blant behandlingsalternativene som kan tilbys kvinner med kraftige menstruasjonsblødninger (13). Inngrepet kan enten gjøres ved laparotomi (åpen kirurgi), vaginalt (via skjeden), laparoskopi (kikkhullskirurgi) eller robot-assistert laparoskopi (20).

Så lenge det ikke er indikasjoner for dette, fjernes ikke eggstokkene hos premenopausale kvinner og kvinnene beholder hormonproduksjonen (21). Avhengig av klinisk indikasjon, gjøres total eller subtotal (supracervikal) hysterektomi (20;22). Ved subtotal hysterektomi fjernes ikke livmorhalsen, og det kan forekomme episoder med vaginalblødning etter inngrepet. Det vil også være behov for regelmessige celleprøver i ettertid (20;22). Det utføres cirka 3500 hysterektomier i Norge hvert år (2015-2017) på godartet indikasjon¹, og rundt en fjerdedel av disse gjøres på pasienter med ICD-10 diagnosekode N92 «Kraftige og/eller hyppige blødninger» som hovedtilstand (23).

I likhet med annen kirurgi, innebærer hysterektomi en risiko for komplikasjoner både under og etter inngrepet. Generelle komplikasjoner som kan oppstå er blødning, infeksjoner, inkontinens, venøs blodpropp, samt skader på omkringliggende organer (20). I tillegg er de ulike kirurgiske teknikkene forbundet med spesifikke komplikasjoner (20;24).

Etter en hysterektomi vil svangerskap ikke lenger være mulig. Det er rapportert at kvinner som har gjennomgått hysterektomi har økt risiko for tidligere menopause (selv om eggstokkene ikke fjernes), samt høyere forekomst av hjerte- og karsykdommer enn andre kvinner på samme alder (20). Det er imidlertid uklart om dette kan tilskrives hysterektomien eller om det er forårsaket av den underliggende tilstanden som ledet til hysterektomi (20).

Hvorfor er det viktig å utføre denne metodevurderingen?

Selv om hysterektomi er en definitiv behandling for kraftige menstruasjonsblødninger, så er det et invasivt inngrep som er forbundet med risiko for komplikasjoner. Det finnes flere konservative og mindre invasive behandlingsalternativer som kan være aktuelle alternativer til hysterektomi for mange kvinner.

Ifølge Helseatlas for gynekologi er det stor geografisk variasjon i bruken av hysterektomi i Norge (23). I perioden 2015-2017 var antallet inngrep¹ per 10 000 kvinner 2,4 ganger høyere i opptaksområdene Helgeland og Nord-Trøndelag sammenlignet med Lovisenberg og Diakonhjemmet (23). Den geografiske variasjonen var størst for

¹Inkluderer pasienter med ICD-10 diagnosekodene N92 «Kraftige og/eller hyppige blødninger», D25 «Muskelknuter i livmor», samt andre tilstander (23).

pasienter med diagnosekode N92 «Kraftige og/eller hyppige blødninger» som hovedtilstand. Det var også geografisk variasjon i bruken av kirurgi ved behandling av kraftige og/eller hyppige menstruasjonsblødninger, og i valg av inngrep (andel hysterektomi og endometrireseksjon/-ablasjon) blant de som ble behandlet kirurgisk (23).

Forfatterne av Helseatlas for gynekologi skriver at det er lite trolig at variasjonen kan forklares av geografisk variasjon i sykelighet, pasientpreferanser eller tilfeldigheter. Videre peker de på at «*Resultatene tyder på at kvinner i Norge som har behov for kirurgisk behandling for kraftige og/eller hyppige menstruasjonsblødninger ikke har et likeverdig tilbud*» (23).

De fire RHF-ene under ledelse av Helse Midt-Norge RHF, fikk i 2019 i oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet å vurdere om enkelte kirurgiske prosedyrer som utføres i helsetjenesten i dag ikke skal benyttes rutinemessig eller kun gitt spesifikke kriterier for bruk. Dette skulle bygge på tilsvarende arbeid utført av National Health Service i England, samt andre internasjonale erfaringer. Hysterektomi ved kraftige menstruasjonsblødninger var blant metodene som ble foreslått som piloter for revurdering (25).

Mål og problemstilling

Målet med denne forenklete metodevurderingen er å vurdere effekten av hysterektomi sammenlignet med andre kirurgiske og ikke-kirurgiske behandlingsalternativer på livskvalitet, pasienttilfredshet og uønskede hendelser (infeksjon, venøs tromboembolisme og skade på indre organer) hos kvinner med kraftige menstruasjonsblødninger. I tillegg vil vi beregne og vurdere ressursbruk ved de ulike behandlingsalternativene.

Klinisk effekt

METODE

I henhold til oppdraget fra Bestillerforum for nye metoder har vi hentet ut og formidlet resultatene for hysterektomi som behandlingsmetode ved kraftige menstruasjonsblødninger fra en rapport utarbeidet av NICE i 2018 (4). Vi har også gjort oppdateringssøk etter nye primærstudier. For øvrig har vi benyttet fremgangsmåte for metodevurderinger som beskrevet i Folkehelseinstituttets metodebok for oppsummert forskning (12).

Inklusjonskriterier

Inklusjonskriteriene tar utgangspunkt i PICO (populasjon, intervensjon, sammenligning og utfall) i NICE-rapporten. Siden denne var bredere enn det som var relevant for vår forenklete metodevurdering, var det nødvendig å avgrense den. Dette innbar å kun ta med de sammenligningene som antas å være de viktigste alternativene til hysterektomi i klinisk praksis, og kun de utfallene som NICE har klassifisert som kritiske for beslutningstaking. Vi har i tillegg inkludert utfallet reduksjon i blodtap. Dette gjorde vi siden det er et primærutfall i flere Cochrane-rapporter innen fagfeltet (9;26;27).

Studiedesign:

- Systematiske oversikter over randomiserte kontrollerte studier
- Randomisert kontrollerte studier
- Konferanseabstrakter ble vurdert dersom en randomisert kontrollert studie ikke var publisert
- Randomiserte kontrollerte overkrysningsstudier ble vurdert der dette var passende

Populasjon:

- Kvinner i reproduktiv alder mellom menarke og menopause med kraftige menstruasjonsblødninger (definert slik det er gjort i primærstudiene)
- Delpopulasjon 1: Kvinner med mistanke om eller diagnostisert med muskelknuter i livmor
- Delpopulasjon 2: Kvinner med mistanke om eller diagnostisert med adenomyose
- Delpopulasjon 3: Kvinner uten identifisert patologi

NICE inkluderte studier hvor den aktuelle pasientgruppen utgjorde minst 66 % av deltakerne og studier hvor denne andelen ikke var spesifisert. Hvis det var oppgitt separate resultater for kvinner med kraftige menstruasjonsblødninger, hentet NICE kun ut dette.

Tiltak:

Hysterektomi (total og subtotal)

Dette inngår: laparoskopisk/laparoskopisk assistert, robot, vaginal og åpen hysterektomi

Sammenligninger:

- Medikamentell behandling
 - Intrauterint innlegg med frigjøring av levonorgestrel (hormonspiral)
- Kirurgisk behandling
 - Førstegenerasjons (hysteroskopisk kontrollert) endometrireseksjon/-ablasjon
Dette inngår: transcervikal endometrireseksjon, vaporisering av endometriet, endometrieablasjon-rolleball
 - Andregenerasjons endometrireseksjon/-ablasjon
Dette inngår: radiofrekvens endometrieablasjon (bipolar), kryoablasjon av endometriet, termal ballongablasjon, hydrotermal (fri væske) endometrieablasjon
 - Embolisering av livmorarterier
 - Myomektomi
Dette inngår: hysteroskopisk (for eksempel: submukøse muskelknuter i livmor/fibroide polyper), laparoskopisk, åpen myomektomi

Utfall:

- Helserelatert livskvalitet (validerte skalaer); ved 12 mnd og 5 år*
- Pasienttilfredshet; inntil 24 mnd og ved 5 år*
- Reduksjon i blodtap (Pictorial blood loss assesment chart [PBAC] eller alkalisk hematin [AH]-metode); ved 12 mnd*
- Uønskede hendelser; alle måletidspunkter
 - Infeksjon
 - Venøs tromboembolisme
 - Skade på indre organer

*Dette gjelder kun for parvise sammenligninger. I nettverksmetaanalyser, som er gjort for noen utfallsmål hos delpopulasjonen «kvinner uten signifikant patologi» (det vil si kvinner uten identifiserte muskelknuter i livmor og kvinner med muskelknuter i livmor

<3 cm som ikke vokser inn i livmorhulen), er kun siste måletidspunkt fra primærstudiene brukt.

Eksklusjonskriterier

- NICE-rapporten ekskluderte randomiserte kontrollerte studier med færre enn 10 deltakere i hver studiearm
- I nettverksmetaanalysene i NICE-rapporten ble studier på medikamentell behandling ekskludert dersom varigheten var kortere enn tre måneder. Studier med mindre enn to relevante intervensjoner ble også ekskludert. Ikke-relevante intervensjoner inkluderte legemidler som ikke var godkjent i Storbritannia

Søk etter primærlitteratur

En bibliotekar (EH) gjennomførte en oppdatering av søket i NICE-rapporten (4). Etter å ha bekreftet at alle de relevante publikasjonene NICE hadde inkludert i sin rapport var indeksert i Cochrane Central Register of Controlled Trials, besluttet vi å bruke denne databasen som eneste kilde for oppdateringssøket til vår forenkla metodevurdering. For å fange opp alle studiene, måtte vi legge til tekstord og emneord for muskelknuter i livmor til NICE sin søkestrategi. Søket besto av emneord og tekstord for populasjon (kvinner med kraftige menstruasjonsblødninger eller muskelknuter i livmor) og intervensjon (hysterektomi). NICE gjennomførte sine litteratursøk i november 2016, og vi søkte derfor etter pågående og avsluttede studier som var registrert eller publisert i 2016 eller senere. Vi satte opp et varsel for søket, og fikk fortløpende beskjed om mulig relevante referanser som ble lagt til i databasen frem til utgangen av februar 2021. Fullstendig søkestrategi for oppdateringssøket er lagt ved rapporten (vedlegg 2).

Utvelging av studier

Referanser identifisert i det oppdaterte litteratursøket ble vurdert for inklusjon i en trinnvis prosess. Én prosjektmedarbeider (LHE) vurderte tittel og sammendrag opp mot inklusjonskriteriene. Studiene som var relevante bestilte vi i fulltekst. To prosjektmedarbeidere (LHE og HR) gjorde deretter uavhengige vurderinger av hvorvidt studiene skulle inkluderes. Eventuelle uenigheter ble løst ved diskusjon.

Vurdering av metodisk kvalitet og risiko for systematiske skjevheter

Vi (LHE, IKØE, HR og AVF) vurderte den metodiske kvaliteten av NICE-rapporten ved hjelp av sjekklister for systematiske oversikter fra Folkehelseinstituttets metodebok for oppsummert forskning (12). De fire prosjektmedarbeiderne gjorde disse vurderingene uavhengig av hverandre. Eventuelle uenigheter ble løst ved diskusjon.

I NICE-rapporten er risiko for systematiske skjevheter i primærstudiene vurdert ved hjelp av Cochranes «risk of bias»-verktøy versjon 1, og de systematiske oversiktene

vurdert ved hjelp av verktøyet Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews (AMSTAR, versjon ikke oppgitt). Vi har ikke gjort egne vurderinger av de systematiske oversiktene eller primærstudiene som inngår i NICE-rapporten.

Vi har ikke vurdert risiko for systematiske skjevheter i primærstudier som ble identifisert i oppdateringssøket.

Uthenting av data

Én medarbeider (LHE) hentet ut informasjon om førsteforfatter, publikasjonsår, land, populasjon, intervensjon/sammenligning og utfall for primærstudiene som inngikk i de sammenligningene hvor hysterektomi inngikk som en av intervensjonene. Én medarbeider (LHE) hentet også ut relevante resultater fra parvise sammenligninger og nettverksmetaanalyser i NICE-rapporten (4), og disse ble dobbeltsjekket av en annen medarbeider (HR). For relevante sammenligninger hentet vi ut effekt- og sikkerhetsdata, måletidspunkt, samt informasjon om antall studier og pasienter som inngikk i analysene. Vi har formidlet resultatene slik de er sammenstilt og presentert i NICE-rapporten (4). Vi gjenbrakte informasjonen som fantes i kapitlene *Evidence Review (4)* og *Evidence Tables (28)*, og oppsøkte som hovedregel ikke primærstudiene.

For relevante studier som ble identifisert i oppdateringssøket hentet én medarbeider (LHE) ut informasjon om førsteforfatter, publikasjonsår, land, populasjon, intervensjon/sammenligning, måletidspunkter, primærutfall og forfatterens konklusjon. Dette ble sammenfattet i tabell.

Vurdering av kvaliteten på dokumentasjonen

Med vurdering av tillit mener vi en bedømmelse av i hvor stor grad vi kan stole på at forskningsresultatene viser 'sannheten' eller den 'virkelige' effekten av tiltakene vi undersøker. En annen måte å uttrykke det på er hvor godt dokumentert forskningsresultatene er. I NICE-rapporten er GRADE-tilnærmingen (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) benyttet for å vurdere tillit til effektestimaterne fra de parvise sammenligningene (29). Grad av tillit er en kontinuerlig størrelse, men er av praktiske hensyn delt inn i fire kategorier: høy, middels, lav og svært lav (tabell 1).

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

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

GRADE-vurderingene er gjort for hver av de parvise sammenligningene og hvert utfallsmål på tvers av de inkluderte studiene. I GRADE inngår en vurdering av: risiko for systematiske skjevheter, grad av konsistens eller overensstemmelse mellom resultatene, sparsomme data eller presisjon av data, direktehet og formidlingskjevhet.

Vi har kun formidlet GRADE-vurderingene for utfallene relatert til effekt fra NICE-rapporten, og ikke gjort egne vurderinger av tilliten til resultatene. Vurderingene som er gjort i NICE-rapporten er imidlertid transparente og etterprøvbare. To prosjektmedarbeidere (LHE og IKØE) har gjennomgått et utvalg av disse, og kommet frem til at vi i stor grad er enig i vurderingene som er gjort.

Vi har ikke formidlet GRADE-vurderingene knyttet til komplikasjoner da vi fant at flere av disse avviker fra slik vi selv ville vurdert tilliten til effektestimater. Videre så utgjør små randomiserte kontrollerte studier nødvendigvis ikke det beste kunnskapsgrunnlaget for å evaluere risiko for komplikasjoner etter kirurgi. Alle GRADE-vurderingene kan imidlertid leses i NICE-rapporten (4).

Når det gjelder tillit til effektestimater fra nettverksmetaanalysene skriver NICE at disse er vurdert med komponentene risiko for systematiske skjevheter i primærstudiene, samsvar eller overensstemmelse mellom resultater fra primærstudiene, og samsvar eller overensstemmelse mellom direkte og indirekte sammenligninger nettverket. Vi kan imidlertid ikke finne disse vurderingene for alle nettverksmetaanalysene, men det er kommentert i enkelte tilfeller. Det er heller ikke gitt noen oppsummerende vurderinger av tillit til effektestimater tilsvarende de for de parvise sammenligningene. Vi har kun formidlet vurderingene slik de fremkommer i NICE-rapporten.

Andre vurderinger

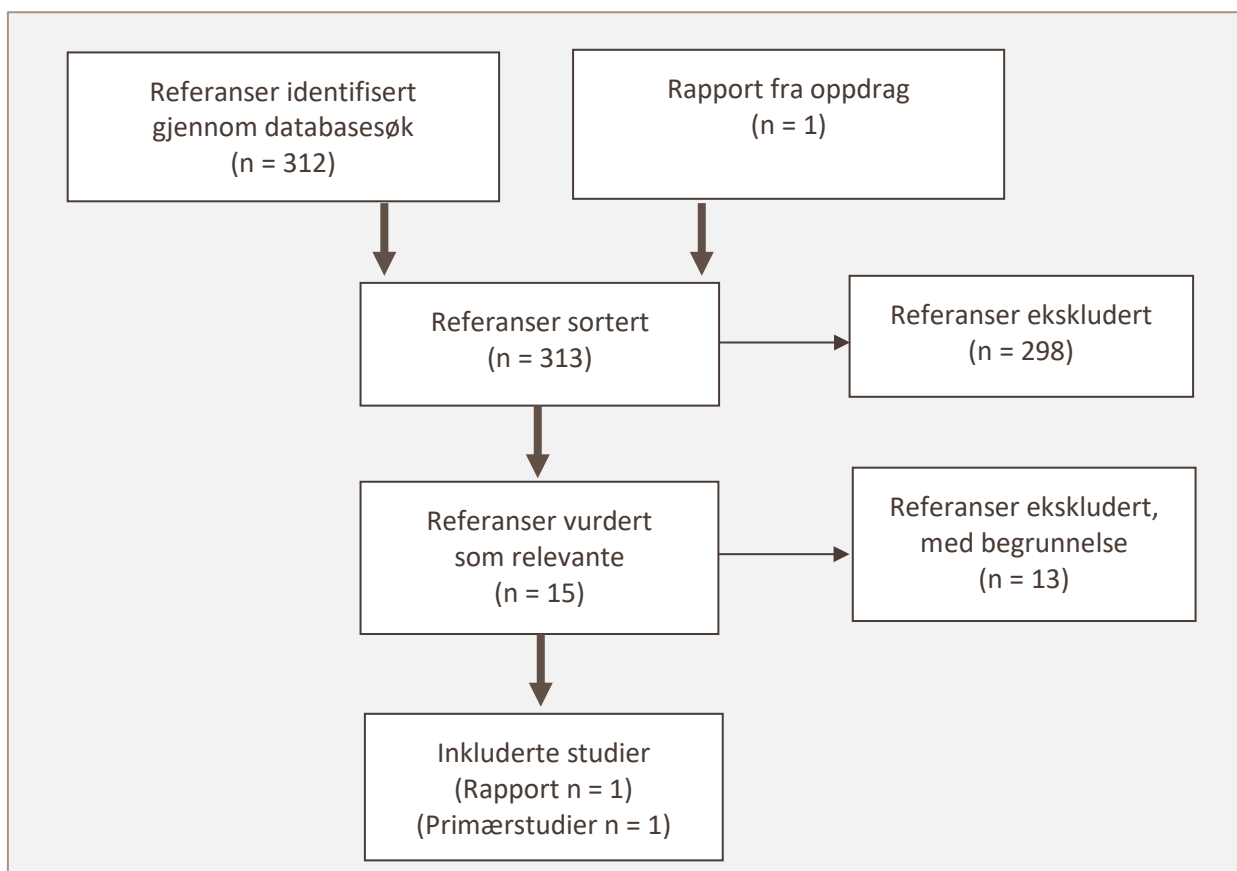
Problemstillingen for denne forenklete metodevurderingen angikk effekten av hysterektomi i behandlingen av kraftige menstruasjonsblødninger. Siden etiske vurderinger ikke var en del av oppdraget og følgelig heller ikke problemstillingen, vurderte vi ikke dette aspektet ved tiltaket. Vi vurderte heller ikke andre aspekter som aksept, likeverd

og organisatoriske følger. I en fremtidig beslutningsprosess vil det være viktig å vurdere slike aspekter og konsekvenser ved tiltaket samlet.

RESULTATER

Resultater av litteratursøk

Fra oppdraget hadde vi én rapport (4) mens oppdateringssøkene våre ga 312 referanser etter fjerning av dubletter (figur 1). Av disse fjernet vi 298 referanser som åpenbart ikke oppfylte inklusjonskriteriene våre. Vi fikk tak i og vurderte 14 referanser i fulltekst, hvorav én ble inkludert og 13 ble ekskludert.



Figur 1. Flyttdiagram over utvelgelse av studier

Inkluderte studier

Vi inkluderte NICE-rapporten (4) fra oppdraget og én primærstudie fra oppdateringssøket (tabell 2).

Tabell 2. Beskrivelse av de inkluderte studiene (n=2)

Studie (land)	Populasjon	Intervensjon / sammenligning	Primærutfall	Forfatterens konklusjon
NICE 2018 (4)	Kvinner med kraftige menstruasjonsblødninger	<i>NICE-rapporten er utfyllende beskrevet i vedlegg 3</i>		
Cooper 2019 (30) (Storbritannia)	Kvinner (<50 år), uten fremtidig barneønske, henvist til kirurgisk behandling for kraftige menstruasjonsblødninger	Laparoskopisk supracervikal hysterektomi / andregenerasjons endometriektomi / ablasjon	Pasienttilfredshet og MMAS (15 måneder etter randomisering)	<i>“Laparoscopic supracervical hysterectomy is superior to endometrial ablation in terms of clinical effectiveness and has a similar proportion of complications, but takes longer to perform and is associated with a longer recovery.»</i>

MMAS: menorrhagia multi-attribute quality of life scale; NICE: National Institute of Health and Care Excellence

Beskrivelse og vurdering metodisk kvalitet av inkludert rapport

Den inkluderte rapporten danner grunnlaget for en retningslinje og er utviklet i henhold til standard metodikk hos NICE. Fremgangsmåten består av følgende trinn: 1) et emne fremlegges for NICE, 2) et utkast til omfang, sentrale temaer og forskningsspørsmål skrives, revideres etter innspill fra interessenter, og publiseres, 3) enighet om forskningsspørsmål, litteratursøk, eventuelt innhenting av innspill fra interessenter, sammenfatning av kunnskapsgrunnlaget og økonomiske analyser, komitéen diskuterer kunnskapsgrunnlaget og ekspertuttalelser, og formulerer utkast til anbefalinger, 4) utkast til retningslinjen frigis for innspill fra interessenter, 5) retningslinjen revideres, 6) retningslinjen kvalitetssjekkes og godkjennes av NICE, 7) publisering, og 8) oppdatering (31).

Problemstillingen var: «*What is the most clinically and cost-effective treatment (pharmacological/surgical) for heavy menstrual bleeding (HMB) in women with suspected or diagnosed fibroids; women with suspected or diagnosed adenomyosis; and women with no identified pathology?*». Hensikten med arbeidet var å oppdatere en retningslinje for behandling av kvinner med kraftige menstruasjonsblødninger (4).

Vi har vurdert kvaliteten på kunnskapsgrunnlaget i NICE-rapporten som middels (tabell 3). Dette var fordi prosessen rundt utvelgning av studier var noe mangelfull, som kan ha medført systematiske skjevheter. Fullstendig vurdering med begrunnelser finnes i vedlegg 3.

Tabell 1. Kvalitetsvurdering basert på sjekkliste for systematiske oversikter

1	2	3	4	5	6	7	8	9	Kvalitet
Ja	Ja	Ja	Delvis/ uklart	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Middels

1. Beskriver forfatterne klart hvilke metoder de brukte for å finne kunnskapsgrunnlaget (primærforskningen)? 2. Er litteratursøket så omfattende at det er sannsynlig at alle studier er funnet? 3. Beskriver forfatterne hvilke kriterier som ble brukt for å bestemme hvilke studier som skulle inkluderes? 4. Ble det sikret mot systematiske skjevheter ved seleksjon av studier? 5. Er kriteriene som er brukt for å vurdere kvaliteten av de inkluderte studiene, klart beskrevet? 6. Er den interne validiteten til alle studiene som det er referert til i teksten, vurdert ved bruk av relevante kriterier? 7. Er metodene som ble brukt da resultatene ble sammenfattet, klart beskrevet? 8. Ble resultatene fra studiene sammenfattet forsvarlig sett i lys av spørsmålet som oversikten handler om? 9. Er forfatterens konklusjoner støttet av data og analyser som er beskrevet eller rapportert i oversikten?

Beskrivelse av studiene i NICE-rapporten

NICE-rapporten inkluderte systematiske oversikter av høy kvalitet og randomiserte kontrollerte studier. Hvis mulig, hentet NICE-forfatterne ut resultater direkte fra oversiktene, men primærstudiene ble også innhentet for kvalitetssikring. Det fremgår ikke av resultatfremstillingen i NICE-rapporten når de har gjenbrukt resultater fra oversiktene og når de har gjort egne analyser basert på primærstudier.

Når det gjelder studier som er relevante for problemstillingen i denne forenklete metodevurderingen inkluderte NICE-rapporten fire Cochrane-oversikter, samt 12 primærstudier rapportert i 18 publikasjoner (Tabell 4). Flertallet av primærstudiene var inkludert i én eller flere Cochrane-oversikter. Vedlegg 4 viser en mer detaljert oversikt over primærstudiene.

Tabell 4: Oversikt over primærstudier i NICE-rapporten

Studie (land)	Intervensjon / sammenligning	Kommentar
Delpopulasjon 1: Kvinner med diagnostisert eller mistanke om muskelknuter i livmor		
Pinto 2003 (32) (Spania)	Embolisering av livmor (n=38) versus hysterektomi (åpen; n=19)	Inkludert i oversikten av Gupta et al. 2014 (33)
Ruuskanen 2010 (34) (Finland)	Embolisering av livmor (n=27) versus hysterektomi (åpen, vaginal eller laparoskopisk; n=30)	Inkludert i oversikten av Gupta et al. 2014 (33)
EMMY studien Hehenkamp 2005(35) Hehenkamp 2008 (36) Volkers 2008 (37) Van der Kooji 2010 (38) De Bruijn 2016 (39) (Nederland)	Embolisering av livmor (n=88) versus hysterektomi (åpen, vaginal eller laparoskopisk; n=89)	Inkludert i oversikten av Gupta et al. 2014 (33)
Delpopulasjon 2: Kvinner med diagnostisert eller mistanke om adenomyose		
Ozdegirmenci 2011 (40) (Tyrkia)	Hormonspiral (n=43) versus hysterektomi (åpen; n=32)	
Delpopulasjon 3: Kvinner uten identifisert patologi		

Dickersin 2007 (41) (USA og Canada)	Første- og andregenerasjons reseksjon/ablasjon (n=110) versus hysterektomi (vaginal, laparoskopisk eller åpen; n=118).	Inkludert i oversikten av Ferguson et al. 2013 (42)
Studie med to publikasjoner: Dwyer 1993 (43) Sculpher 1996 (44) (Storbritannia)	Førstegenerasjons reseksjon/ablasjon (n=99) versus hysterektomi (åpen; n=97)	Inkludert i oversikten av Ferguson et al. 2013 (42)
Studie med to publikasjoner: Hurskainen 2001 (45) Hurskainen 2004 (46) (Finland)	Hormonspiral (n=117) versus hysterektomi (åpen, vaginal eller laparoskopisk; n=115)	Inkludert i oversiktene av Lethaby et al. 2015 (47) og Marjoribanks et al. 2016 (9)
O'Connor 1997(48) (Storbritannia)	Førstegenerasjon reseksjon/ablasjon (n=134) versus hysterektomi (åpen eller vaginal; n=68)	Inkludert i oversikten av Ferguson et al. 2013 (42)
Sesti 2011 (49) (Italia)	Andregenerasjons reseksjon/ablasjon (n=34) versus hysterektomi (laparoskopisk subtotal; n=34)	Inkludert i oversikten av Ferguson et al. 2013 (42)
Sesti 2012 (50)* (Italia)	Hormonspiral (n=36) versus hysterektomi (laparoskopisk subtotal; n=36)	Inkludert i oversiktene av Lethaby et al. 2015 (47) og Marjoribanks et al. 2016 (9)
Zupi 2003 (51) (Italia)	Førstegenerasjon reseksjon/ablasjon (n=89) versus hysterektomi (laparoskopisk subtotal; n=92)	Inkludert i oversikten av Ferguson et al. 2013 (42)
Aberdeen Group 1999 (52)* (Storbritannia)	Hysterektomi (n=99) versus førstegenerasjon reseksjon/ablasjon (n=105)	

*Studier som kun inngår i nettverksmetaanalyse

For delpopulasjon 1, det vil si kvinner med diagnostisert eller mistanke om muskelknuter i livmor, inkluderte de én Cochrane-oversikt (33), samt tre primærstudier fordelt på syv publikasjoner (Tabell 4). Alle tre studiene så på effekten av embolisering av livmorarterie versus hysterektomi.

For delpopulasjon 2, det vil si kvinner med diagnostisert eller mistenkt adenomyose, inkluderte de én studie (40) (Tabell 4). Denne studien inkluderte 75 kvinner, var utført i Tyrkia, og så på effekten av hormonspiral versus hysterektomi.

For delpopulasjon 3, det vil si kvinner uten identifisert patologi, inkluderte de tre Cochrane-oversikter (42;47;53), samt åtte primærstudier rapportert i ti publikasjoner. Med unntak av én, inngikk alle primærstudiene i én eller flere Cochrane-oversikter (Tabell 4). To studier undersøkte effekten av hormonspiral versus hysterektomi, fire studier undersøkte effekten av førstegenerasjons endometrieablasjon/reseksjon versus hysterektomi, én studie så på effekten av andregenerasjons endometrieablasjon/reseksjon versus hysterektomi, og én studie så på effekten av både første- og andregenerasjons endometrieablasjon/reseksjon versus hysterektomi.

Ekskluderte studier

Vi ekskluderte 13 studier fra oppdateringssøket etter vurdering av fulltekst (figur 1). Disse oppfylte enten ikke inklusjonskriteriene, var allerede inkludert i NICE-rapporten, eller var protokoller eller registreringer av allerede inkluderte studier. Ekskluderte studier er presentert i vedlegg 5.

Effekt og sikkerhet av tiltak

Delpopulasjon 1: Kvinner med mistanke om eller diagnostisert med muskelknuter i livmor

Hormonspiral versus hysterektomi

Det var ingen studier i NICE-rapporten som undersøkte hormonspiral versus hysterektomi hos kvinner med mistanke om eller diagnostisert med muskelknuter i livmor.

Embolisering av livmorarterie versus hysterektomi

Det var tre studier i NICE-rapporten som undersøkte embolisering av livmorarterier sammenlignet med hysterektomi. De oppga resultater for utfallene helsereelatert livskvalitet, pasienttilfredshet og uønskede hendelser. Resultatene er beskrevet og oppsummert i tekst og tabeller under (tabell 5).

Helsereelatert livskvalitet

Én av studiene i NICE-rapporten rapporterte helsereelatert livskvalitet målt med 36-Item Short-Form Survey (SF-36; 0-100; høyere skår indikerer bedre livskvalitet). Ved ett års oppfølging var gjennomsnittlig skår 1,34 lavere ($p=0,505$) for mental komponent og 2,81 lavere ($p=0,104$) for fysisk komponent, hos de som fikk utført embolisering versus de som fikk utført hysterektomi. Tilliten til effektestimatene var lav.

Ved fem års oppfølging var gjennomsnittlig skår 0,56 lavere ($p=0,806$) for mental komponent og 1,27 høyere ($p=0,468$) for fysisk komponent, hos de som fikk utført embolisering versus de som fikk utført hysterektomi. Tilliten til effektestimatene var svært lav.

Pasienttilfredshet

Tre studier i NICE-rapporten rapporterte pasienttilfredshet etter inntil to års oppfølging og én av studiene rapporterte etter fem års oppfølging. Metaanalysen av resultatene etter to års oppfølging viste at andelen tilfredse pasienter var 83 % blant kvinner som fikk utført embolisering og 89 % blant dem som fikk utført hysterektomi (relativ risiko [RR] 0,94, 95 % konfidensintervall [KI] 0,86 til 1,04). Ved fem års oppfølging var andelen tilfredse pasienter 84 % blant de som fikk utført embolisering og 88 % blant de som fikk utført hysterektomi (RR 0,95; 95 % KI 0,84 til 1,08). Tilliten til effektestimatene var lav.

Reduksjon i blodtap

Reduksjon i blodtap ble ikke rapportert i NICE-rapporten.

Infeksjon

To studier i NICE-rapporten rapporterte utfallet urinveisinfeksjon, men disse ble ikke slått sammen i metaanalyse. I den ene studien var forekomsten av urinveisinfeksjon under innleggelse 0 % blant de som fikk utført embolisering og 4 % blant de som fikk utført hysterektomi (RR 0,13; 95 % KI 0,01 til 2,52). I den samme studien var forekomsten inntil seks uker etter utskrivelse 6,2 % hos de som fikk utført embolisering og 2,7 % hos de som fikk utført hysterektomi (RR 2,31; 95 % KI 0,46 til 11,57). I den andre studien var forekomsten av urinveisinfeksjon innen 30 dager etter prosedyre 5 % blant de som fikk utført embolisering og 10 % blant de som fikk utført hysterektomi (RR 0,5; 95 % KI 0,08 til 3,29).

Én av studiene i NICE-rapporten rapporterte utfallet vulvovaginitt. Forekomsten var 2,5 % blant de som fikk utført embolisering og 0 % blant de som fikk utført hysterektomi (RR 1,54; 95 % KI 0,07 til 36,11).

Én av studiene i NICE-rapporten rapporterte utfallet endometritt. Det var ingen tilfeller av endometritt under innleggelse, mens forekomsten var 2,5 % inntil seks uker etter utskrivelse blant kvinnene som fikk utført embolisering av livmor. Endometritt er ikke et relevant utfall for hysterektomi.

Én av studiene i NICE-rapporten rapporterte forekomsten av pneumoni. Det var ingen tilfeller av pneumoni under innleggelse. Inntil 6 uker etter utskrivelse var forekomsten 1,2 % blant de som fikk utført embolisering og 0 % blant de som fikk utført hysterektomi (RR 2,78; 95 % KI 0,12 til 67,22).

Én studie i NICE-rapporten rapporterte utfallet abscess i operasjonssår innen 30 dager etter prosedyre. Det var ingen tilfeller blant de som fikk utført embolisering, mens forekomsten var 15 % blant de som fikk utført hysterektomi (RR 0,07; 95 % KI 0 til 1,35). En annen studie rapporterte også utfallet abscess i operasjonssår, men ved andre tidspunkter enn den foregående. Under innleggelse var forekomsten 1,2 % blant de som fikk utført embolisering, mens det ikke var noen tilfeller blant de som fikk utført hysterektomi (RR 2,78; 95 % KI 0,12 til 67,22). Inntil seks uker etter utskrivelse var det var ingen tilfeller blant de som fikk utført embolisering, mens forekomsten var 1,3 % blant de som fikk utført hysterektomi (RR 0,31; 95 % KI 0,01 til 7,47).

Én studie i NICE-rapporten rapporterte utfallet intraabdominal abscess innen 30 dager etter prosedyre. Det var ingen tilfeller blant de som fikk utført embolisering, mens forekomsten var 5 % blant de som fikk utført hysterektomi (RR 0,17; 95 % KI 0,01 til 4,01).

Én studie i NICE-rapporten rapporterte utfallet intraabdominal infeksjon. Det var ingen tilfeller hverken under innleggelse eller inntil seks uker etter utskrivelse.

En studie i NICE-rapporten rapporterte forekomsten av sepsis. Det var ingen tilfeller under innleggelse. Inntil seks uker etter utskrivelse var forekomsten 1,2 % blant de som fikk utført embolisering, mens det ikke var noen tilfeller blant de som fikk utført hysterektomi (RR 2,78; 95 % KI 0,12 til 67,22).

Venøs tromboembolisme

To studier i NICE-rapporten rapporterte utfallet venøs tromboembolisme, men disse var ikke slått sammen i metaanalyse. I den ene studien var det ingen tilfeller av trombose hverken under innleggelse eller inntil seks uker etter utskrivelse. I samme studie var forekomsten av lungeemboli under innleggelse 1,2 % blant de som fikk utført embolisering og 1,3 % blant de som fikk utført hysterektomi (RR 0,93; 95 % KI 0,06 til 14,54), men det var ingen tilfeller etter utskrivelse. I den andre studien var forekomsten av dyp venetrombose innen 30 dager etter prosedyre 2,5 % blant de som fikk utført embolisering og 5 % blant de som fikk utført hysterektomi (RR 0,5; 95 % KI 0,03 til 7,59).

Skade på indre organer

Skade på indre organer ble ikke rapportert i NICE-rapporten

Tabell 5. Effektdata og GRADE-vurderinger videreformidlet fra NICE-rapporten

Utfall/tidspunkt	Antall studier	Embolisering (n)	Hysterektomi (n)	Relativ effekt (95 % KI)	Absolutt effekt (95 % KI)	Tillit
Populasjon: Kvinner med mistanke om eller diagnostisert med muskelknuter i livmor						
Intervensjon: Embolisering av livmorarterie						
Sammenligning: Hysterektomi						
Helserelatert livskvalitet. SF-36 – Mental komponent. Sumskår endring fra baseline (skala 0-100; bedre livskvalitet indikert ved høyere verdi)						
1 år	1	81	75	-	MD 1,34 lavere, p=0,505	⊕⊕○○ LAV ^{1,2}
5 år	1	81	75	-	MD 0,56 lavere, p=0,806	⊕○○○ SVÆRT LAV ^{2,3}
Helserelatert livskvalitet. SF-36 – Fysisk komponent. Sumskår endring fra baseline (skala 0-100; bedre livskvalitet indikert ved høyere verdi)						
1 år	1	81	75	-	MD 2,81 lavere, p=0,104	⊕⊕○○ LAV ^{1,2}
5 år	1	81	75	-	MD 1,27 høyere, p=0,468	⊕○○○ SVÆRT LAV ^{2,3}
Pasienttilfredshet. Undersøkt ved å spørre kvinnene om de ville tatt den samme behandlingen igjen						
Inntil 2 år	3	120/144 (83,3 %)	109/122 (89,3 %)	RR 0,94 (0,86 til 1,04) I ² = 0 %*	54 færre per 1000 (fra 125 færre til 36 flere)	⊕⊕○○ LAV ⁴
5 år	1	68/81 (84 %)	66/75 (88 %)	RR 0,95 (0,84 til 1,08)	44 færre per 1000 (fra 141 færre til 70 flere)	⊕⊕○○ LAV ³
Uønskede hendelser: Urinveisinfeksjon						
Innen 30 dager etter prosedyre	1	2/40 (5 %)	2/20 (10 %)	RR 0,5 (0,08 til 3,29)	50 færre per 1000 (fra 92 færre til 229 flere)	
Under innleggelse	1	0/81 (0 %)	3/75 (4 %)	RR 0,13 (0,01 til 2,52)	35 færre per 1000 (fra 40 færre til 61 flere)	

Inntil 6 uker etter utskrivelse	1	5/81 (6,2 %)	2/75 (2,7 %)	RR 2,31 (0,46 til 11,57)	35 flere per 1000 (fra 14 færre til 282 flere)
Uønskede hendelser: Vulvovaginit					
Innen 30 dager etter prosedyre	1	1/40 (2,5%)	0/20 (0%)	RR 1,54 (0,07 til 36,11)	-
Uønskede hendelser: Endometritt					
Under innleggelse	1	0/81 (0 %)	n/a	-	-
Inntil 6 uker etter utskrivelse	1	2/81 (2,5 %)	n/a	-	-
Uønskede hendelser: Pneumoni					
Under innleggelse	1	0/81 (0 %)	0/75 (0 %)	-	-
Inntil 6 uker etter utskrivelse	1	1/81 (1,2 %)	0/75 (0 %)	RR 2,78 (0,12 til 67,22)	-
Uønskede hendelser: Abscess i operasjonssår					
Innen 30 dager etter prosedyre	1	0/40 (0 %)	3/20 (15 %)	RR 0,07 (0 til 1,35)	140 færre per 1000 (fra 150 færre til 53 flere)
Under innleggelse	1	1/81 (1,2 %)	0/75 (0 %)	RR 2,78 (0,12 til 67,22)	-
Inntil 6 uker etter utskrivelse	1	0/81 (0 %)	1/75 (1,3 %)	RR 0,31 (0,01 til 7,47)	9 færre per 1000 (fra 13 færre til 86 flere)
Uønskede hendelser: Intraabdominal abscess					
Innen 30 dager etter prosedyre	1	0/40 (0 %)	1/20 (5 %)	RR 0,17 (0,01 til 4,01)	42 færre per 1000 (fra 49 færre til 151 flere)
Uønskede hendelser: Intraabdominal infeksjon					
Under innleggelse	1	0/81 (0 %)	0/75 (0 %)	-	-
Inntil 6 uker etter utskrivelse	1	0/81 (0 %)	0/75 (0 %)	-	-
Uønskede hendelser: Sepsis					
Under innleggelse	1	0/81 (0 %)	0/75 (0 %)	-	-
Inntil 6 uker etter utskrivelse	1	1/81 (1,2 %)	0/75 (0 %)	RR 2,78 (0,12 til 67,22)	-
Uønskede hendelser: Venøs tromboembolisme (dyp venetrombose/trombose)					
Innen 30 dager etter prosedyre	1	1/40 (2,5 %)	1/20 (5 %)	RR 0,5 (0,03 til 7,59)	25 færre per 1000 (fra 49 færre til 330 flere)
Under innleggelse	1	0/81 (0 %)	0/75 (0 %)	-	-
Inntil 6 uker etter utskrivelse	1	0/81 (0 %)	0/75 (0 %)	-	-

Uønskede hendelser: Venøs tromboembolisme (lungeemboli)

Under innleggelse	1	1/81 (1,2 %)	1/75 (1,3 %)	RR 0,93 (0,06 til 14,54)	1 færre per 1000 (fra 13 færre til 181 flere)
Inntil 6 uker etter utskrivelse	1	0/81 (0 %)	0/75 (0 %)	-	-

KI: konfidensintervall; MD: gjennomsnittlig forskjell; RR: relativ risiko; SF-36:

36-Item Short Form Survey

*Statistisk heterogenitet mellom studiene

1: nedgradert ett poeng grunnet manglende blinding

2: nedgradert ett poeng på grunn av at presisjon ikke kunne vurderes grunnet manglende standardavvik i kontrollgruppen

3: nedgradert to poeng grunnet manglende blinding og stort frafall

4: nedgradert to poeng grunnet manglende blinding i alle tre studier, i én studie var kun 75 % av deltakerne kvinner med kraftige menstruasjonsblødninger, én studie hadde mangelfull rapportering av randomisering og allokering, én studie benyttet per protokoll analyse, og én studie hadde ikke gjort styrkeberegninger.

Førstegenerasjons endometrieablasjon/-reseksjon versus hysterektomi

Det var ingen studier i NICE-rapporten som undersøkte førstegenerasjons endometrieablasjon/reseksjon versus hysterektomi hos kvinner med mistanke om eller diagnostisert med muskelknuter i livmor.

Andre generasjons endometrieablasjon/-reseksjon versus hysterektomi

Det var ingen studier i NICE-rapporten som rapporterte utfall for sammenligningen andre generasjons endometrieablasjon/reseksjon versus hysterektomi hos kvinner med mistanke om eller diagnostisert med muskelknuter i livmor.

Delpopulasjon 2: Kvinner med mistanke om eller diagnostisert med adenomyose

Hormonspiral versus hysterektomi

Det var én studie i NICE-rapporten som undersøkte hormonspiral versus hysterektomi hos kvinner med mistanke om eller diagnostisert med adenomyose. Studien oppga resultater for utfallene helsereelatert livskvalitet og infeksjon. Resultatene er beskrevet og oppsummert i tekst og tabeller under (tabell 6).

Helsereelatert livskvalitet

Studien målte helsereelatert livskvalitet med verktøyet World Health Organization Quality of Life abbreviated questionnaire Turkish version (WHOQOL-BREF TR; 0-100; høyere skår indikerer bedre livskvalitet). Ved ett års oppfølging var median skår for fysisk komponent 68 (interkvartilbredde [IQR] 59 til 77) blant de som fikk hormonspiral og 72 (IQR 57 til 84) blant de som fikk utført hysterektomi (p=0,539). For psykologisk komponent var median skår 58 (IQR 51 til 66) blant de som fikk hormonspiral og 62 (IQR 50 til 75) hos de som fikk utført hysterektomi (p=0,440). For sosial komponent var median skår 67 (IQR 59 til 75) hos de som fikk hormonspiral og 67 (IQR 55 til 78) hos de som fikk utført hysterektomi (p=0,176). For miljøkomponent var gjennomsnittlig skår 62 (standardavvik, SD 15) blant de som fikk hormonspiral og 68 (SD 13) blant de som fikk utført hysterektomi (MD -6,00; 95 % KI -12,36 til 0,36). Tilliten til effektestimatene var lav til svært lav.

Pasienttilfredshet

Pasienttilfredshet ble ikke rapportert i NICE-rapporten.

Reduksjon i blodtap

Reduksjon i blodtap ble ikke rapportert i NICE-rapporten.

Infeksjon

Studien oppga resultater for postoperativ sårinfeksjon (måletidspunkt ikke oppgitt). Forekomsten var 3,1 % blant de som fikk utført hysterektomi. Dette er ikke et relevant utfall for hormonspiral.

Venøs tromboembolisme og skade på indre organer

Venøs tromboembolisme og skade på indre organer ble ikke rapportert i NICE-rapporten.

Tabell 6. Effektdata og GRADE-vurderinger formidlet fra NICE-rapporten

Utfall/ tidspunkt	Antall studier	Hormonspiral (n)	Hysterektomi (n)	Relativ effekt (95 % KI)	Absolutt effekt (95 % KI)	Tillit
Populasjon: Kvinner med mistanke om eller diagnostisert med adenomyose Intervensjon: Hormonspiral Sammenligning: Hysterektomi						
Helserelatert livskvalitet – Fysisk komponent. Målt med WHOQOL-BREF TR. (skala 0-100; bedre livskvalitet indikert ved høyere verdi)						
1 år	1	43 Median=68, IQR 59-77 (p<0.001)	32 Median=72, IQR 57-84 (p<0.001)	-	p=0,539	⊕⊕○○ LAV ^{1,2,3}
Helserelatert livskvalitet – Psykologisk komponent. Målt med WHOQOL-BREF TR. (skala 0-100; bedre livskvalitet indikert ved høyere verdi)						
1 år	1	43 Median=58, IQR 51-66 (p=0,005)	32 Median=62, IQR 50-75 (p=0,146)	-	p=0,440	⊕⊕○○ LAV ^{1,2,3}
Helserelatert livskvalitet – Sosial komponent. Målt med WHOQOL-BREF TR. (skala 0-100; bedre livskvalitet indikert ved høyere verdi)						
1 år	1	43 Median=67, IQR 59-75 (p=0,005)	32 Median=67, IQR 55-78 (p=0,127)	-	p=0,176	⊕⊕○○ LAV ^{1,2,3}
Helserelatert livskvalitet – Miljøkomponent. Målt med WHOQOL-BREF TR. (skala 0-100; bedre livskvalitet indikert ved høyere verdi)						
1 år	1	43 Gjennomsnitt: 62 (SD 15)	32 Gjennomsnitt: 68 (SD 13)	-	MD 6,00 lavere (fra 12,36 lavere til 0,36 høyere)	⊕○○○ SVÆRT LAV ^{1,2,4}
Uønskede hendelser: Post-operativ sårinfeksjon						
Ikke oppgitt	1	n/a	1/32 (3,1 %)	0,25 (0,01 til 5,94)	31 færre per 1000 (fra 31 færre til 31 færre)	
<i>IQR: interkvartilbredde; KI: konfidensintervall; MD: gjennomsnittlig forskjell; SD: standardavvik; WHOQOL-BREF TR: World Health Organization Quality of Life abbreviated questionnaire Turkish version.</i>						
1: nedgradert ett poeng grunnet uklart allokeringprosedyre, manglende blinding av utfallsmåler, og stort frafall i hysterektomigruppen						
2: nedgradert ett poeng på grunn av at kun 75 % av deltakerne var korrekt diagnostisert med adenomyose						
3: presisjon kunne ikke vurderes da utfallet ikke er relevant for én av intervensjonene eller usikkerhet rundt utfallet ikke var oppgitt						
4: nedgradert ett poeng på grunn av at konfidensintervallet krysser én enhet for minimalt viktig forskjell						

Delpopulasjon 3: Kvinner uten identifisert patologi

Hormonspiral versus hysterektomi

To studier i NICE-rapporten undersøkte denne sammenligningen. Studiene oppga resultater for helsereelatert livskvalitet (nettverksmetaanalyse), pasienttilfredshet (nettverksmetaanalyse) og uønskede hendelser. Resultatene er beskrevet og oppsummert i tekst og tabeller under (tabell 7 og 10-12).

Helsereelatert livskvalitet

Helsereelatert livskvalitet inngikk i nettverksmetaanalyse og er presentert i tabell 10-12.

Pasienttilfredshet

Pasienttilfredshet inngikk i nettverksmetaanalyse og er presentert i tabell 12.

Reduksjon i blodtap

Forfatterne av NICE-rapporten skriver at reduksjon i blodtap er oppgitt i en av nettverksmetaanalysene, men vi finner ikke dette i rapporten.

Infeksjon

Én studie i NICE-rapporten rapporterte utfallet sårinfeksjon etter prosedyre. Forekomsten var 10,4 % blant som fikk utført hysterektomi. Dette er ikke et relevant utfall for hormonspiral

Én studie i NICE-rapporten rapporterte utfallet infisert bekkenhematom etter prosedyre. Forekomsten var 5,2 % blant de som fikk hysterektomi. Dette er ikke et relevant utfall for hormonspiral

Én studie i NICE-rapporten rapporterte utfallet peritonitt etter prosedyre. Det var ingen tilfeller blant de som fikk hormonspiral, mens forekomsten var 0,87 % blant de som fikk utført hysterektomi (RR 0,33; 95 % KI 0,01 til 7,96).

Venøs tromboembolisme

Én studie i NICE-rapporten rapporterte utfallet venøs tromboembolisme (måletidspunkt ikke oppgitt). Forekomsten var 0,85 % blant de som fikk hormonspiral, og ingen tilfeller blant de som fikk utført hysterektomi (RR 2,95; 95 % KI 0,12 til 71,65).

Skade på indre organer

Én studie i NICE-rapporten rapporterte utfallet vesikovaginal fistel. Forekomsten var 0,87 % blant de som fikk utført hysterektomi. Dette er ikke et relevant utfall for hormonspiral.

Én studie i NICE-rapporten rapporterte utfallet ureterlesjon. Forekomsten var 0,87 % blant de som fikk utført hysterektomi. Dette er ikke et relevant utfall hormonspiral.

Tabell 7. Effektdata formidlet fra NICE-rapporten

Populasjon: Kvinner uten identifisert patologi					
Intervensjon: Hormonspiral					
Sammenligning: Hysterektomi					
Utfall/ tidspunkt	Antall studier	Hormonspiral (n)	Hysterektomi (n)	Relativ effekt (95 % KI)	Absolutt effekt (95 % KI)
Uønskede hendelser: Sårinfeksjon					
Etter prosedyre	1	n/a	12/115 (10,4 %)		
Uønskede hendelser: Infisert bekkenhematom					
Etter prosedyre	1	n/a	6/115 (5,2 %)		
Uønskede hendelser: Peritonitt					
Etter prosedyre	1	0/117 (0 %)	1/115 (0,87 %)	RR 0,33 (0,01 til 7,96)	6 færre per 1000 (fra 9 færre til 61 flere)
Uønskede hendelser: Venøs tromboembolisme					
Uklar tidsramme	1	1/117 (0,85 %)	0/115 (0 %)	RR 2,95 (0,12 til 71,65)	-
Uønskede hendelser: Vesikovaginal fistel					
Ikke angitt	1	n/a	1/115 (0,87 %)		
Uønskede hendelser: Ureterlesjon					
Ikke angitt	1	n/a	1/115 (0,87 %)		

KI: konfidensintervall; RR: relativ risiko

Førstegenerasjons endometrieablasjon/-reseksjon versus hysterektomi

Fem studier i NICE-rapporten undersøkte sammenligningen førstegenerasjons endometrireseksjon/-ablasjon versus hysterektomi. Studiene oppga resultater for helsere-latert livskvalitet (nettverksmetaanalyse), pasienttilfredshet (nettverksmetaanalyse) og uønskede hendelser. Resultatene er beskrevet og oppsummert i tekst og tabeller under (tabell 8 og 10-12).

Helserelatert livskvalitet

Helserelatert livskvalitet inngikk i nettverksmetaanalyse og er presentert i tabell 10-12.

Pasienttilfredshet

Pasienttilfredshet inngikk i nettverksmetaanalyse og er presentert i tabell 12.

Reduksjon i blodtap

Forfatterne av NICE-rapporten skriver at reduksjon i blodtap er oppgitt i en av nettverksmetaanalysene, men vi finner ikke dette i rapporten.

Infeksjon

Tre studier i NICE-rapporten rapporterte utfallet urinveisinfeksjon etter prosedyre, og disse ble slått sammen i en metaanalyse. Forekomsten var 0,8 % blant de som fikk utført ablasjon/reseksjon, og 6,2 % blant de som fikk utført hysterektomi (RR 0,17; 95 % KI 0,05 til 0,59).

To studier i NICE-rapporten rapporterte utfallet abdominal sårinfeksjon (måletidspunkt ikke oppgitt). Forekomsten var 7,4 % blant de som fikk utført hysterektomi. Dette er ikke et relevant utfall for ablasjon/reseksjon.

Én studie i NICE-rapporten rapporterte utfallet endometritt inntil 42 dager etter prosedyre. Forekomsten var 1,9 % blant de som fikk utført ablasjon/reseksjon. Dette er ikke et relevant utfall for hysterektomi.

Én studie i NICE-rapporten rapporterte utfallet postoperativ bekkeninfeksjon. Forekomsten var 2 % blant de som fikk utført ablasjon/reseksjon og 5,2 % blant de som fikk utført hysterektomi (RR 0,39; 95 % KI 0,08 til 1,97).

Én studie i NICE-rapporten rapporterte utfallet sepsis. Det var ingen tilfeller før utskrivelse blant de som fikk utført ablasjon/reseksjon, mens forekomsten var 3,6 % blant de som fikk utført hysterektomi (RR 0,1; 95 % KI 0 til 2). Etter utskrivelse var forekomsten 7,8 % blant de som fikk utført ablasjon/reseksjon og 28,6 % blant de som fikk utført hysterektomi (RR 0,27; 95 % KI 0,13 til 0,58).

Venøs tromboembolisme

Én studie i NICE-rapporten rapporterte utfallet venøs tromboembolisme inntil 42 dager etter prosedyre. Det var ingen tilfeller blant de som fikk utført ablasjon/reseksjon, mens forekomsten var 2,5 % blant de som fikk utført hysterektomi (RR 0,31; 95 % KI 0,02 til 5,99).

Skade på indre organer

Én studie i NICE-rapporten rapporterte utfallet rift i cervix. Forekomsten var 1,7 % blant de som fikk utført ablasjon/reseksjon. Dette er ikke et relevant utfall for hysterektomi.

Tre studier i NICE-rapporten rapporterte utfallet perforasjon av livmor. Forekomsten var 3 % blant de som fikk utført ablasjon/reseksjon. Dette er ikke et relevant utfall for hysterektomi.

Tabell 8. Effektdata formidlet fra NICE-rapporten

Populasjon: Kvinner uten identifisert patologi Intervensjon: Førstegenerasjons endometrireseksjon/ablasjon Sammenligning: Hysterektomi					
Utfall/ tidspunkt	Antall studier	Endometrireseksjon/ -ablasjon (n)	Hysterektomi (n)	Relativ effekt (95 % KI)	Absolutt effekt (95 % KI)
Uønskede hendelser: Urinveisinfeksjon					
Etter prosedyre	3	2/241 (0,8 %)	19/307 (6,2 %)	RR 0,17 (0,05 til 0,59) $I^2 = 39\%*$	51 færre per 1000 (fra 25 færre til 59 færre)
Uønskede hendelser: Abdominal sårinfeksjon					
Ikke angitt	2	n/a	16/215 (7,4 %)	-	74 færre per 1000 (fra 74 færre til 74 færre)
Uønskede hendelser: Endometritt					
Inntil 42 dager etter prosedyre	1	1/53 (1,9 %)	n/a	-	-
Uønskede hendelser: Bekkeninfeksjon					
Post- operativt	1	2/99 (2 %)	5/97 (5,2 %)	RR 0,39 (0,08 til 1,97)	31 færre per 1000 (fra 47 færre til 50 flere)
Uønskede hendelser: Sepsis					
Før utskrivelse	1	0/116 (0 %)	2/56 (3,6 %)	RR 0,1 (0 til 2)	32 færre per 1000 (fra 36 færre til 36 flere)
Etter utskrivelse	1	9/116 (7,8 %)	16/56 (28,6 %)	RR 0,27 (0,13 til 0,58)	209 færre per 1000 (fra 120 færre til 249 færre)
Uønskede hendelser: Venøs tromboembolisme					
Inntil 42 dager etter prosedyre	1	0/53 (0 %)	3/118 (2,5 %)	RR 0,31 (0,02 til 5,99)	18 færre per 1000 (fra 25 færre til 127 flere)
Uønskede hendelser: Rift i cervix					
	1	2/116 (1,7 %)	n/a	-	-
Uønskede hendelser: Perforasjon av livmor					
	3	8/268 (3 %)	n/a	-	-
<i>KI: konfidensintervall; RR: relativ risiko</i> <i>*Statistisk heterogenitet mellom studiene</i>					

Andre generasjons endometriablasjon/-reseksjon versus hysterektomi

To studier i NICE-rapporten undersøkte andre generasjons endometriablasjon/-reseksjon versus hysterektomi. Studiene oppga resultater for helserelatert livskvalitet (nettverksmetaanalyse), pasienttilfredshet (nettverksmetaanalyse) og uønskede hendelser. Resultatene er beskrevet og oppsummert i tekst og tabell 9-12.

Helserelatert livskvalitet

Helserelatert livskvalitet inngikk i nettverksmetaanalyse og er presentert i tabell 10-12.

Pasienttilfredshet

Pasienttilfredshet inngikk i nettverksmetaanalyse og er presentert i tabell 12.

Reduksjon i blodtap

Forfatterne av NICE-rapporten skriver at reduksjon i blodtap er oppgitt i en av nettverksmetaanalysene, men vi finner ikke dette i rapporten.

Infeksjon

Én studie i NICE-rapporten rapporterte utfallet urinveisinfeksjon inntil 42 dager etter prosedyre. Forekomsten var 1,8 % blant de som fikk utført ablasjon/reseksjon og 5,1 % blant de som fikk utført hysterektomi (RR 0,35; 95 % KI 0,04 til 2,8).

Én studie i NICE-rapporten rapporterte utfallet abdominal sårinfeksjon. Forekomsten var 4,2 % blant de som fikk utført hysterektomi. Dette er ikke et relevant utfall for ablasjon/reseksjon.

Én studie i NICE-rapporten rapporterte utfallet endometritt inntil 42 dager etter prosedyre. Det var ingen tilfeller blant de som fikk utført ablasjon/reseksjon. Dette er ikke et relevant utfall for hysterektomi.

Venøs tromboembolisme

Én studie i NICE-rapporten rapporterte utfallet venøs tromboembolisme inntil 42 dager etter prosedyre. Det var ingen tilfeller blant de som fikk utført ablasjon/reseksjon, mens forekomsten var 2,5 % blant de som fikk utført hysterektomi (RR 0,29; 95 % KI 0,02 til 5,58).

Skade på indre organer

Én studie i NICE-rapporten rapporterte utfallet perforasjon av livmor. Forekomsten var 3,5 % blant de som fikk utført ablasjon/reseksjon. Dette er ikke et relevant utfall for hysterektomi.

Tabell 9. Effektdata formidlet fra NICE-rapporten

Populasjon: Kvinner uten identifisert patologi Intervensjon: Andre generasjons endometrireseksjon/ablasjon Sammenligning: Hysterektomi					
Utfall/ tidspunkt	Antall studier	Endometrireseksjon/ -ablasjon (n)	Hysterektomi (n)	Relativ (95 % KI)	Absolutt (95 % KI)
Uønskede hendelser: Urinveisinfeksjon					
Inntil 42 dager etter prosedyre	1	1/57 (1,8 %)	6/118 (5,1 %)	RR 0,35 (0,04 til 2,8)	33 færre per 1000 (fra 49 færre til 92 flere)
Uønskede hendelser: Abdominal sårinfeksjon					
Post-operativt	1	n/a	5/118 (4,2 %)	-	42 færre per 1000 (fra 42 færre til 42 færre)
Uønskede hendelser: Endometritt					
Inntil 42 dager etter prosedyre	1	0/57 (0 %)	n/a	-	-
Uønskede hendelser: Venøs tromboembolisme					

Inntil 42 dager etter prosedyre	1	0/57 (0 %)	3/118 (2,5 %)	RR 0,29 (0,02 til 5,58)	18 færre per 1000 (fra 25 færre til 116 flere)
Uønskede hendelser: Perforasjon av livmor					
Ikke angitt	1	2/57 (3,5 %)	n/a	-	-

KI: konfidensintervall; RR: relativ risiko

Resultater fra nettverksmetaanalyser formidlet fra NICE-rapporten

Helserelatert livskvalitet (oppfølging inntil ett år)

Elleve studier med til sammen 2030 deltakere og fem intervensjoner inngikk i nettverket for helserelatert livskvalitet målt med EuroQol five dimensions questionnaire (EQ-5D, høyere skår indikerer bedre livskvalitet) med oppfølging inntil 1 år (tabell 10). Nettverket inkluderte studier av kvinner uten identifisert patologi og kvinner med muskelknuter i livmor inntil 3 cm i diameter.

Sammenlignet med de som fikk utført hysterektomi, så var gjennomsnittlig skår 0,01 høyere (95 % kredibelt intervall [KrI] -0,04 til 0,06) for de som fikk hormonspiral, 0,01 lavere (95 % KrI -0,09 til 0,07) for de som fikk utført førstegenerasjons ablasjon/reseksjon og 0,01 høyere (95 % KrI -0,08 til 0,1) for de som fikk utført andregenerasjons ablasjon/reseksjon. Av studiene som inngikk i nettverket, hadde fem studier høy risiko for systematiske skjevheter, én studie hadde uklar risiko og tre hadde lav risiko. For de resterende to studiene er det ikke redegjort for risiko for systematiske skjevheter i NICE-rapporten. Det ble ikke gjort noen vurdering av tilliten til effektestimaterne.

Tabell 10. Effektdata formidlet fra NICE-rapporten

Populasjon: Kvinner uten identifisert patologi eller med muskelknuter i livmor <3 cm i diameter Utfallsmål: Helserelatert livskvalitet (EQ-5D*) (skala 0-1; bedre livskvalitet indikert ved høyere verdi)** Tidspunkt: ≤ 1 år		Bayesiansk nettverksmetaanalyse (fast effektmodell)
Intervensjon (antall studier/antall deltakere)	Absolutt effekt (95 % KrI)	
Hysterektomi (3 studier/237 kvinner)	-	
Hormonspiral (4 studier/471 kvinner)	MD 0,01 høyere (fra 0,04 lavere til 0,06 høyere) for hysterektomi vs. hormonspiral	
Førstegenerasjons endometrieablasjon/reseksjon (4 studier/290 kvinner)	MD 0,01 lavere (fra 0,09 lavere til 0,07 høyere) for førstegenerasjons endometrieablasjon/reseksjon vs. hysterektomi	
Andregenerasjons endometrieablasjon/reseksjon (6 studier/746 kvinner)	MD 0,01 høyere (fra 0,08 lavere til 0,1 høyere) for andregenerasjons endometrieablasjon/reseksjon vs. hysterektomi	
Vanlig medikamentell behandling (1 studie/286 kvinner)	Inngår i nettverket, men er ikke relevant for metodevurderingen	

EQ-5D: EuroQol five dimensions questionnaire; MD: gjennomsnittlig forskjell; KrI: kredible intervaller

*For fem av studiene er resultatene konvertert fra 36-item Short Form health survey (SF-36)

**Skalaen er ikke oppgitt i NICE-rapporten, men vi antar dette ut ifra annen litteratur (54;55)

Helserelatert livskvalitet (oppfølging mer enn ett år)

Syv studier med til sammen 1591 deltakere og fem intervensjoner inngikk i nettverket for helserelatert livskvalitet målt med EQ-5D etter mer enn ett års oppfølging (tabell 11). Nettverket inkluderer studier av kvinner uten identifisert patologi og kvinner med muskelknuter i livmor inntil tre centimeter i diameter.

Sammenlignet med de som fikk utført hysterektomi, var gjennomsnittlig skår 0,03 lavere (95 % KrI -0,08 til 0,02) hos de som fikk hormonspiral, 0,11 lavere (95 % KrI -0,23 til 0) hos de som fikk utført førstegenerasjons ablasjon/-reseksjon og 0,1 lavere (95 % KrI -0,2 til -0,01) hos de som fikk utført andregenerasjons ablasjon/-reseksjon. Av studiene som inngikk i nettverket, hadde fem studier høy risiko og to hadde uklar risiko for systematiske skjevheter. Tilliten til effektestimaterne ble ikke vurdert.

Tabell 11. Effektdata formidlet fra NICE-rapporten

Populasjon: Kvinner uten identifisert patologi eller med muskelknuter i livmor <3 cm i diameter Utfallsmål: Helserelatert livskvalitet (EQ-5D*) (skala 0-1; bedre livskvalitet indikert ved høyere verdi)** Tidspunkt: >1 år		Bayesiansk nettverksmetanalyse (fast effektmodell)
Intervensjon (antall studier/antall deltakere)		Absolutt effekt (95 % KrI)
Hysterektomi (3 studier/185 kvinner)		-
Hormonspiral (2 studier/438 kvinner)		MD 0,03 lavere (fra 0,08 lavere til 0,02 høyere) for hysterektomi vs. hormonspiral
1. generasjons endometrieablasjon/reseksjon (1 studie/120 kvinner)		MD 0,11 lavere (fra 0,23 lavere til 0) for 1. generasjons endometrieablasjon/reseksjon vs. hysterektomi
2. generasjons endometrieablasjon/reseksjon (4 studier/ 562 kvinner)		MD 0,1 lavere (fra 0,2 lavere til 0,01 lavere) for 2. generasjons endometrieablasjon/reseksjon vs. hysterektomi
Vanlig medikamentell behandling (1 studie/286 kvinner)		Inngår i nettverket, men er ikke relevant for metodevurderingen

EQ-5D: EuroQol five dimensions questionnaire; MD: gjennomsnittlig forskjell; KrI: kredible intervaller

*For fem av studiene er resultatene konvertert fra 36-item short form health survey (SF-36

**Skalen er ikke oppgitt i NICE-rapporten, men vi antar dette ut ifra annen litteratur (54:55)

Pasienttilfredshet

Nettverket for utfallet pasienttilfredshet består av 22 studier med til sammen 2719 deltakere og 9 intervensjoner (tabell 12). Nettverket inkluderer studier av kvinner uten identifisert patologi eller hvor muskelknuter i livmor ikke var rapportert. På grunn av vesentlige forskjeller i effekt så er de ulike metodene innen andregenerasjons endometrieablasjon/reseksjon er analysert separat.

For hysterektomi sammenlignet med hormonspiral var OR for pasienttilfredshet 1,98 (95 % KrI 0,34 til 8,28). OR var 0,39 (95 % KrI 0,15 til 0,93) for førstegenerasjons endometrieablasjon/-reseksjon sammenlignet med hysterektomi. OR var 0,45 (95 % KrI 0,13 til 1,53) for termal ballongablasjon sammenlignet med hysterektomi. OR var 0,86 (95 % KrI 0,11 til 7,73) for intrauterin laser termoterapi av endometriet sammenlignet med hysterektomi. OR var 0,75 (95 % KrI 0,17 til 3,05) for Cavaterm endometrieablasjon sammenlignet med hysterektomi. OR 1,46 (95 % KrI for 0,39 til 6,26) for Novasure

radiofrekvens endometrieablasjon sammenlignet med hysterektomi. OR var 0,25 (95 % KrI 0,03 til 1,61) for Hydroterm endometrieablasjon sammenlignet med hysterektomi.

Av studiene som inngikk i nettverket, hadde 14 studier høy risiko for systematiske skjevheter, fire hadde uklar risiko og fire hadde lav risiko. NICE oppgir at resultatene fra dette nettverket må tolkes med forsiktighet da det er alvorlig mangel av samsvar mellom direkte og indirekte evidens.

Tabell 12. Effektdata formidlet fra NICE-rapporten

Populasjon: Kvinner uten identifisert patologi (eller muskelknuter i livmor ikke var rapportert) Utfallsmål: Pasienttilfredshet Tidspunkt: ikke oppgitt		Bayesiansk nettverksmetanalyse (tilfeldig effektmodell)
Intervensjon (antall studier/antall deltakere)	Relativ effekt (95 % KrI)	
Hysterektomi (3 studier/192 kvinner)	-	
Hormonspiral (3 studier/92 kvinner)	OR 1,98 (0,34 til 8,28) i favør av hysterektomi	
Førstegenerasjons endometrieablasjon/reseksjon (11 studier/964 kvinner)	OR 0,39 (0,15 til 0,93) i favør av hysterektomi	
Termal ballongablasjon* (11 studier; 611 kvinner)	OR 0,45 (0,13 til 1,53) i favør av hysterektomi	
Mikrobølge endometrieablasjon* (2 studier/190 kvinner)	OR 0,43 (0,06 til 1,83) i favør av hysterektomi	
Intrauterin laser termoterapi av endometriet* (1 studie/55 kvinner)	OR 0,86 (0,11 til 7,73) i favør av hysterektomi	
Cavaterm endometrieablasjon* (4 studier/98 kvinner)	OR 0,75 (0,17 til 3,05) i favør av hysterektomi	
Novasure radiofrekvens endometrieablasjon (NOVA)* (6 studier/311 kvinner)	OR 1,46 (0,39 til 6,26) i favør av NOVA	
Hydroterm endometrieablasjon* (2 studier/206 kvinner)	OR 0,25 (0,03 til 1,61) i favør av hysterektomi	

KrI: kredible intervaller

*På grunn av vesentlige forskjeller i effekt så er de ulike metodene innen andregenerasjons endometrieablasjon/reseksjon er analysert separat

Helseøkonomisk vurdering

INNLEDNING

Metodevurderinger brukes som grunnlag eller støtte for beslutninger om bruk, innføring eller utfasing av metoder. Tiltak i norsk helsetjeneste skal vurderes ut fra tre prioriteringskriterier: nyttekriteriet, ressurskriteriet og alvorlighetskriteriet (56).

De regionale helseforetakene har fått i oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet å vurdere om enkelte kirurgiske prosedyrer som utføres i helsetjenesten i dag ikke skal benyttes rutinemessig eller kun gitt spesifikke kriterier for bruk. En medisinskfaglig re- vurdering av slike prosedyrer skal også gjennomføres basert på prioriteringskriteriene.

Prioriteringskriteriene skal vurderes samlet og veies mot hverandre (56). Dermed er det behov for å beregne og vurdere ressursbruk i forhold til nytte, og belyse sykdommens alvorlighetsgrad. Dette gjøres i en helseøkonomisk analyse.

En helseøkonomisk evaluering er en sammenlignende analyse av behandlingsstrategier eller intervensjoner hvor man vurderer både kostnader og konsekvenser av helsetiltak. Det overordnede målet med helseøkonomisk evaluering er mest helse av de ressursene vi har tilgjengelig. Dette gjøres som regel ved bruk av en helseøkonomisk modell. En modellbasert helseøkonomisk analyse er spesielt relevant når et helsetiltak er mer effektivt og samtidig mer kostbart sammenlignet med de andre relevante intervensjoner, eller dagens praksis. I tilfeller der det gjennom dokumentasjon er sannsynliggjort at effekt og bivirkningsprofil er tilnærmet lik for intervensjon og sammenligning kan det imidlertid gjennomføres en forenklet vurdering av økonomiske konsekvenser (57).

Vi fikk i oppdrag fra Bestillerforum for nye metoder å gjennomføre en forenklet helseøkonomisk analyse som belyser kostnader samt en vurdering av budsjettkonsekvenser, dette skulle gjøres for de delpopulasjoner hvor det eventuelt viser seg at hysterektomi ikke gir mer helsegevinst sammenlignet med de andre behandlingsalternativene (11).

Vår oppsummering av effekt og sikkerhet av hysterektomi viser at for de fleste inkluderte utfallene er det muligens liten eller ingen forskjell mellom hysterektomi og de andre relevante behandlingsalternativene, men tilliten til resultatene er lav eller svært lav. Dette betyr at det er mulig at ny forskning kan endre disse konklusjonene. Fra et klinisk perspektiv består denne pasientpopulasjonen av heterogene grupper. Valg av behandlingsmetode er en klinisk vurdering med flere faktorer som spiller inn og som

vurderes i dialog med pasienten. Dette vil være forventet effekt sammenlignet med risiko for komplikasjoner og/eller bivirkninger, pasients preferanse, fremtidig barneønske, alder og tidligere sykehistorie, tidligere behandling, uterusstørrelse, samt lokalisasjon og størrelse av eventuelle livmorknuter. Ifølge fagekspertene prøver man vanligvis de minst invasive alternativene først. Av disse grunnene kan behandlingsforløpet være ulikt for ulike pasienter og det er problematisk å konkludere med at behandlingsmetodene er likeverdige for delpopulasjonene. I denne forenklete metodevurderingen har vi i tråd med oppdraget estimert kostnader ved de ulike behandlingalternativene, uavhengig av delpopulasjon. En fullstendig vurdering av ressursbruk i forhold til nytte ved de ulike behandlingsmetodene for de relevante delpopulasjonene, samt anslag på budsjettkonsekvenser ved en eventuell beslutning om redusert bruk av hysterektomi kan gjennomføres hvis vi får mer pålitelig forskning.

Delen om effekt og sikkerhet i denne metodevurderingen undersøker hysterektomi sammenlignet med: hormonspiral, første- og andregenerasjons endometrireseksjon/-ablasjon, embolisering av livmorarterie og myomektomi. Ifølge fagekspertene er også transcervikal myomreseksjon et relevant behandlingalternativ for de med livmorknuter. Derfor har vi inkludert denne metoden i den helseøkonomiske analysen. Det finnes ulike metoder innen første- og andregenerasjons endometrireseksjon/-ablasjon, men i denne metodevurderingen har vi fokusert på de metodene som brukes i Norge. Vi antok at det er lik ressursbruk ved første- og andregenerasjons metoder. Heretter kaller vi metodene endometrireseksjon/-ablasjon, som innbefatter begge grupper metoder. Imidlertid kan det være ulik ressursbruk for disse ved forskjellige sykehusene. Dette er diskutert nærmere i diskusjonskapittelet.

Hysterektomi kan brukes for alle delpopulasjonene og er vanligvis en endelig behandling for kvinnene. Se tabell 13 for aktuelle behandlingsmetoder for hver delpopulasjon.

Tabell 13. Aktuelle behandlingsalternativer for delpopulasjonene i Norge

Delpopulasjon	Aktuelle behandlinger
1. Kvinner med mistanke om eller diagnostisert med livmorknuter	Hormonspiral, endometrireseksjon/-ablasjon, embolisering av livmorarterie, transcervikal myomreseksjon*, myomektomi og hysterektomi
2. Kvinner med mistanke om eller diagnostisert med adenomyose	Hormonspiral og hysterektomi Embolisering av livmorarterie Endometrireseksjon/-ablasjon**
3. Kvinner uten identifisert patologi	Hormonspiral, endometrireseksjon/-ablasjon og hysterektomi

*Ved større myomer som går inn i livmorhulen kan det være umulig eller krevende å fjerne myomer på én gang.

** Vi fikk tilbakemelding av en fagekspert at dette kan vurderes, men at dette ikke er like bra på smerter som på blødning

Ifølge fageekspertene prøver man vanligvis hormonell behandling, som er mindre invasive og billigere, *før* kirurgiske inngrep. Hormonell behandling er for eksempel hormonspiral eller p-sprøyte. Dersom man ikke kommer i mål med det, vurderer man kirurgisk behandling. Dermed er hormonspiral sann sett ikke et “likeverdig alternativ” til hysterektomi, men vi viser kostnader for hormonspiral likevel i en egen del.

Myomektomi brukes som behandling for kvinner med symptomer fra livmorknuter og som fortsatt har ønske om barn. NICE-rapporten inkluderte ingen studier for sammenligningen mellom hysterektomi og myomektomi, og vi fant heller ingen slike studier i vårt oppdateringssøk. Det kan dermed se ut til at det mangler kunnskap på dette området. Av disse grunnene inkluderte vi ikke myomektomi som et likeverdig alternativ i analysen. Dette er også kort diskutert i diskusjonskapittelet, samt anslag på kostnader for myomektomi.

METODE

Kostnadsestimeringen består av tre deler: identifisering, kvantifisering og verdsetting. Identifisering omhandler hvilke kostnadsfaktorer som skal inkluderes i analysene, kvantifisering om hvordan de skal telles opp og samles inn, mens verdsetting består i hvordan vi skal prissette de enkelte kostnadskomponentene.

Vi beregnet og sammenlignet kostnader forbundet med hysterektomi, første- og andre-generasjons endometriektomi/-reseksjon, embolisering av livmorarterie og transcervikal myomreseksjon. Analysen er gjort for pasienter med kraftige menstruasjonsblødninger og er gjennomført fra et helsetjenesteperspektiv i tråd med føringene i Prioriteringsmeldingen (56;57). Helsetjenesteperspektivet inkluderer kostnadene til helsevesenet, dermed er kostnader knyttet til produksjonstap ved sykdommen ikke inkludert i analysen. Alle kostnader er beregnet i 2021 norske kroner ved bruk av norske kostnadskilder. Alle takster er multiplisert med to basert på de relevante nasjonale retningslinjer (57).

Vi inkluderte kostnader knyttet til legebesøk (legekontor og poliklinikk), undersøkelser og kirurgi, samt kostnader knyttet til komplikasjoner. Gjennomsnittlig ressursbruk per enhet for hvert behandlingsalternativ er presentert i tabell 14. Bakgrunnen for disse anslagene er diskutert under.

Tabell 14. Antatt gjennomsnittlig ressursbruk ved behandlingsmetodene*

Kostnadskomponent	Hysterektomi	Endometriektomi/-ablasi	Embolisering av livmorarterie	Transcervikal myomreseksjon
Besøk fastlege	1	1	1	1
Besøk gynekolog (legekontor)	2	1	1	1
Transvaginal ultralyd	1	1	1	1

Endometriebiopsi	1	1	1	1
Besøk poliklinikk	2	1	1	1
Operasjon	1	1	1	1

*Anslagene ble konsultert med fageksperter.

Legebesøk

Vi har antatt at alle pasienter besøker sin fastlege én gang og gynekolog på legekontor én gang, unntatt for hysterektomi, der vi antok to besøk hos gynekolog på legekontor. Første besøk hos gynekolog inkluderer fullstendig undersøkelse (takst 4b1). I tillegg antar vi at før operasjon har pasienter, som skal få utført hysterektomi, i snitt to konsultasjoner hos gynekolog på poliklinikk, og for de andre behandlingsalternativene antar vi én. Kostnader knyttet til legebesøk hos fastlege og spesialister er beregnet basert på de relevante takster og DRG-vekter (tabell 15).

Tabell 15. Enhetskostnader ved besøk hos fastlege og gynekolog

Kostnadskomponent	Kostnad NOK	Takst/DRG/kilde
Besøk fastlege	320	Konsultasjon hos allmennpraktiserende lege (takst 2ad) (58)
Besøk gynekolog (poliklinikk)	1 495	Poliklinisk konsultasjon vedr andre sykdommer i kvinnelige kjønnsorganer (DRG-kode 9130) (59)
Besøk gynekolog (legekontor)	750	Konsultasjon hos spesialist (takst 3ad) (2020–2021) (58)
Tillegg for undersøkelse gynekolog (legekontor)	342	Tillegg for fullstendig undersøkelse hos spesialist (takst 4b1) (58)

Undersøkelser

Det foreligger veileder for behandling og utredning av kvinner med gynekologiske blødningsforstyrrelser (16). Den anbefaler som primærundersøkelser blant andre: gynekologisk undersøkelse, ultralydundersøkelse og laboratoriske prøver. Sekundærundersøkelser inkluderer endometrieundersøkelse, vaginal ultralyd, hysteroskopi med flere. Vi har fått informasjon fra fagekspertene om hvilke undersøkelser og antall som vanligvis utføres ved de ulike behandlingsmetodene. Vi antar at undersøkelsene blir utført hos gynekolog på legekontor. Enhetskostnader for undersøkelser er oppgitt i tabell 16.

Tabell 16. Enhetskostnader for undersøkelser

Kostnadskomponent	Kostnad (NOK)	Takst/kilde
Transvaginal ultralyd	458	Ultralydundersøkelse med vaginal probe (takst 211c) (58)
Endometriebiopsi	430	Endometriebiopsi/cytologisk prøvetaking fra uterinhulen (takst 214c) (58)
Diagnostisk biopsi (laboratorie)	142	Diagnostisk biopsi eller lite operasjonspreparat (eksisjonsbiopsi) (takst 742a) (60)

Medikamentell behandling

Pasienter som opereres for kraftige menstruasjonsblødninger har vanligvis prøvd medikamentell behandling først. Dette kan være tranexamsyre, hormonspiral, betennelsesdempende tabletter (NSAIDs: ikke-kortisonholdige betennelsesdempende midler), p-piller og gestagenterapi. Det er rimelig å anta at bruk av medikamentell behandling er noenlunde lik ved behandlingsmetodene, og det er lite kostbart. I vår analyse ekskluderer vi dermed medikamentell behandling unntatt hormonspiral som er nevnt i en separat del.

Kirurgisk behandling

Hysterektomi kan utføres åpent, laparoskopisk eller vaginalt. Helseatlas viser at i snitt årlig i Norge fra 2015 til 2017 ble det utført cirka 3 500 hysterektomier for pasienter som har godartet indikasjon. Av disse var 913 hysterektomier for diagnosekode N92 kraftig/hyppig menstruasjonsblødninger. Av alle hysterektomier (for andre tilstander enn kreft) var 26 % var åpne og 74 % laparoskopiske og vaginale (23). Ifølge fagekspert blir cirka 30 % av de laparoskopiske og vaginale utført dagkirurgisk. Dette tilsier at omtrent 200 av alle hysterektomier ble utført dagkirurgisk, som er cirka 22 % av alle hysterektomier. Dette har vi antatt i analysen. Endometrireseksjon/-ablasjon og transcervical myomreseksjon utføres vanligvis dagkirurgisk. Ved embolisering av livmorarterie blir pasientene vanligvis lagt inn og denne operasjonen utføres av intervensjonsradiologer (61).

For enhetskostnad på hysterektomi uten komplikasjoner brukte vi et vektet gjennomsnitt som reflekterer rater for dagkirurgi (22 %) og innleggelse (78 %).

Vi ble informert om prosedyrekoder og innleggelsespraksis av fagekspertene. DRG-grupperingsverktøy ble brukt for å finne DRG-kode (62). Kostnad for de ulike kirurgiske metodene er vist i tabell 17.

Tabell 17. Enhetskostnader for kirurgi

Kostnadskomponent	Kostnad (NOK)	DRG
Hysterektomi (dagkirurgisk)*	19 482	3590 Op på uterus/adn ved godartede sykd i ovar/adn, dagkirurgisk behandling
Hysterektomi (innleggelse)	73 115	359 Op på uterus/adn ved godartede sykd u/bk
Endometrireseksjon/-ablasjon (dagkirurgi)	19 482	3590 Op på uterus/adn ved godartede sykd i ovar/adn, dagkirurgisk behandling
Embolisering av livmorarterie (innleggelse)	84 702	365 Operasjoner på kvinnelige kjønnsorganer ITAD
Transcervikal myomreseksjon med hysteroskopi (dagkirurgi)	19 482	3590 Op på uterus/adn ved godartede sykd i ovar/adn, dagkirurgisk behandling

Kilde: Regelverk for innsatsstyrt finansiering 2021 (ISF-regelverket) (59)

*Relevant for cirka 30 % av vaginale og laparoskopiske hysterektomier.

Komplikasjoner under og etter sykehusopphold

Kostnader knyttet til komplikasjoner som oppstår og behandles under sykehusoppholdet ble beregnet basert på de relevante DRG-kodene. Vi har også inkludert kostnader knyttet til alvorlige eller vanlige komplikasjoner etter sykehusinnleggelse. De inkluderte komplikasjonene ved behandlingsmetodene er beskrevet under.

Ifølge UpToDate (20) er komplikasjoner ved hysterektomi blødning, urogenitale tilstander (f.eks. skader på organer og urinretensjon), urinveisinfeksjon og andre infeksjoner. For hysterektomi kan vi, ifølge fagekspert, anta at 4 % opplever komplikasjoner under sykehusoppholdet. Vi antar blødning og skade på indre organer behandles under innleggelse. Når det gjelder komplikasjoner etter sykehusoppholdet har vi inkludert urinveisinfeksjon (2 %), sårinfeksjon (2 %) og venøs tromboembolisme (0,5 %) (20;63). Av de 0,5 % med venøs tromboembolisme forekommer dyp venetrombose hos 38 % (0,2 % av alle), lungeemboli hos 51 % (0,25 % av alle) og både dyp venetrombose og lungeemboli hos 11 % (0,05 % av alle) (63).

For første- og andregenerasjons endometrireseksjon/-ablasjon har vi antatt samme komplikasjonsrater. Ifølge Overton er umiddelbare komplikasjoner blødning, livmorperforasjon, kardiovaskulære/respiratoriske hendelser og forbrenning av bukorganer (64). Ifølge UpToDate (65) opplever mellom 0,3 og 1,3 % livmorperforasjon og ifølge fagekspert blir disse pasientene observert i noen timer ekstra etter operasjonen. Vi antar at dette er dekket i DRG-en for operasjon uten komplikasjoner. På grunn av få pasienter opplever dette og ifølge Legeforeningen (66) gror dette oftest av seg selv, har vi ikke inkludert ekstra kostnader for dette etter sykehusopphold. Ifølge UpToDate opp-

står blødning ved inngrepet hos 1,2 % av de som får utført endometrieablasjon uten resektoskop og hos 1,3 % ved resektoskopisk ablasjon eller reseksjon. Basert på dette og innspill fra fagekspertene antar vi at 1,5 % opplever komplikasjoner under sykehusoppholdet. Det er uvanlig med komplikasjoner etter seks uker etter endometrireseksjon/-ablasjon (64). Ifølge UpToDate (65) får mellom 1,4 og 2 % endometritt etter endometrieablasjon. Vår oppsummering av effekt og sikkerhet viser at cirka 2 % får endometritt etter reseksjon/ablasjon. Derfor har vi antatt at 2 % av pasienter får endometritt.

En oppsummering av fem studier viser at ved embolisering av livmorarterie oppstår flest komplikasjoner etter 30 dager (67). Ifølge UpToDate er komplikasjoner som oppstår innen 24 timer under 5 % (68). Basert på innspill fra fagekspert antar vi at 1,5 % opplever komplikasjoner under sykehusoppholdet. Ifølge den nevnte studien opplever 8 % spontan avstøtning av myomet etter 30 dager og dette har vi antatt i analysen.

Ved transcervical myomreseksjon ser det ut til å være en lav komplikasjonsrate. Komplikasjoner kan være perforasjon av livmor, ufullstendig reseksjon og intrauterine adheranser (sammenvoksninger av vev i livmoren). NICE har i sin helseøkonomiske evaluering antatt ingen alvorlige postoperative komplikasjoner (69). Derfor har vi heller ikke antatt noen alvorlige komplikasjoner under sykehusopphold. Når det gjelder komplikasjoner etter sykehusopphold har vi inkludert adheranser. Ifølge litteratur oppstår dette hos cirka 10 % hos kvinner etter resektoskopisk myomektomi (70).

Tabell 18 viser antatte komplikasjonsrater under og etter sykehusopphold for analysen.

Tabell 18. Antatte komplikasjonsrater under og etter sykehusopphold*

Behandlingsmetode	Komplikasjoner under sykehusopphold (totalt i %)	Komplikasjoner etter sykehusopphold (vanlige og/eller alvorlige)
Hysterektomi	4 %	2 % urinveisinfeksjon, 2 % sårinfeksjon og 0,5 % venøs tromboembolisme
Endometrireseksjon/-ablasjon	1,5 %	2 % endometritt
Embolisering av livmorarterie	1,5 %	8 % spontan avstøtning av myomet
Transcervical myomreseksjon	0 %**	10 % adheranser

*Ratene er basert på innspill fra ekspertene og litteratur som er beskrevet over.

**Basert på NICE sin helseøkonomiske evaluering som antar ingen alvorlige postoperative komplikasjoner (69). Ifølge fagekspert er det en risiko for luftemboli, men dette er veldig sjeldent.

Kostnader for komplikasjoner under sykehusopphold

Vi har brukt enhetskostnader for operasjon med komplikasjoner for å beregne kostnad for komplikasjon under sykehusopphold. Enhetskostnader, komplikasjonsrater vi har antatt og kostnad for komplikasjon per pasient under innleggelse er vist i tabell 19.

Tabell 19. Enhetskostnader, komplikasjonsrate og kostnad for komplikasjon under sykehusopphold

Kostnadskomponent	Enhetskostnad (NOK)	Komplikasjon under innleggelse (%)*	Kostnad ved komplikasjoner under innleggelse
Hysterektomi (komplikasjoner)	105 865**	4 %	4 235
Endometrireseksjon/-ablasjon (komplikasjoner)	105 865**	1,5 %	1 588
Embolisering av livmorarterie (komplikasjoner)*	84 702***	1,5 %	1 271

*Se tabell 18

**DRG: 358 Op på uterus/adn ved godartede sykdom/bk (59)

***DRG: 365 Operasjoner på kvinnelige kjønnsorganer ITAD (59)

Kostnader ved å behandle komplikasjoner etter sykehusopphold

Hysterektomi

Etter hysterektomi har vi antatt at noen får urinveisinfeksjon som må behandles. For behandling av dette antar vi ett besøk hos fastlege og én antibiotikakur på 72 kroner (nitrofurantoin i syv dager) (71).

Ifølge Helsedirektoratet behandles sårinfeksjon med dikloksacillin (72). Etter tilbakemelding fra fagekspert brukes dette i syv til ti dager (73). Vi har antatt ett besøk hos fastlege og én antibiotikakur på 713 kroner (dikloksacillin i ti dager) (74).

Behandling av venøs tromboembolisme er delt opp i dyp venetrombose, lungeemboli, og en gruppe for de som opplever begge deler. Vi inkluderte de relevante kostnader knyttet til innleggelse på sykehus, poliklinisk behandling og medikamentell behandling. For disse enhetskostnadene, se vedlegg 6. Vi antok også ett besøk hos fastlege og én poliklinisk konsultasjon ved behandling av dette.

For behandling av sepsis har vi brukt DRG-kode 416N som gir en kostnad på 116 751 kroner. I tillegg antar vi ett besøk hos fastlege.

Kostnader for behandling av komplikasjoner etter sykehusopphold for hysterektomi er vist i tabell 20.

Tabell 20. Kostnader for komplikasjoner knyttet til hysterektomi etter sykehusopphold

Komplikasjon	Komplikasjoner etter sykehusopphold (%)*	Kostnad per tilfelle (NOK)	Komplikasjonskostnader (NOK)
Urinveisinfeksjon	2 %	392	8
Sårinfeksjon	2 %	1 033	21
Dyp venetrombose	0,19 %	41 584	79
Lungeemboli	0,25 %	61 398	156
Både dyp venetrombose og lungeemboli	0,05 %	95 436	52
Sum komplikasjonskostnader etter sykehusopphold for hysterektomi			316

*Se tabell 18

Endometrireseksjon/-ablasjon

Ved endometrireseksjon/-ablasjon har vi antatt at noen pasienter får endometritt. Endometritt behandles ifølge Legemiddelhåndboka medikamentelt i cirka 14 dager (75). Dette koster 306 kroner (dikloksacillin og metronidazol) (76;77). For behandling av endometritt antar vi òg ett besøk hos fastlege.

Komplikasjonskostnad etter sykehusopphold for pasienter etter endometrireseksjon/-ablasjon blir da 21 kroner (for 2 % endometritt).

Embolisering av livmorarterie

For å behandle spontan avstøtning av myomet etter embolisering utføres ifølge fagekspert transcervikal myomreseksjon, torkvering (fjerner myomet fra vaginalsiden med å snurre det rundt egen kjerne) eller utskraping. Vi antar at fordelingen mellom de tre metodene er lik og at alle utføres dagkirurgisk. I tillegg antar vi ett besøk hos gynekolog på legekantor med ultralyd og én poliklinisk konsultasjon. Kostnader er vist i tabell 21.

Tabell 21. Kostnader for behandling av spontan avstøtning av myomet

Kostnadskomponent	Kostnad (NOK)	DRG/takst/kommentar
<i>Legebesøk og undersøkelse</i>		
Gynekolog legekantor	750	Konsultasjon hos spesialist (takst 3ad), (58)
Ultralyd-undersøkelse	458	Ultralydundersøkelse med vaginal probe (takst 211c) (58)
Poliklinisk konsultasjon	1 495	DRG-kode 9130 (59)

<i>Behandling</i>		
Utskraping	1 851 (5 560 * 33,3 %)	3640 Utskraping og konisering, dagkirurgisk behandling (46)
Torkvering	949 (2 850 * 33,3 %)	813T Annen poliklinisk gynekologisk prosedyre (46)
Transcervikal myomreseksjon	6 487 (19 482 * 33,3 %)	3590 Op på uterus/adn ved godartede sykdom i ovar/adn, dagkirurgisk behandling (46)
Sum	9 288	Vektet snitt for kirurgi
Sum kostnad per tilfelle	11 991	

Komplikasjonskostnad etter sykehusopphold for embolisering av livmorarterie for 8 % av pasientene blir da 959 kroner ($11\,991 * 8\%$).

Transcervikal myomreseksjon

Etter transcervikal myomreseksjon får noen pasienter intrauterine adheranser. Dette krever ofte behandling på sykehus. Kostnad for å fjerne adheranser er funnet med DRG-kode 3650 som gir en kostnad på 30 414 kroner. Vi har også antatt ett besøk hos gynekolog på legekantor med ultralyd og én poliklinisk konsultasjon. Komplikasjonskostnad etter sykehusopphold for transcervikal myomreseksjon for 10 % av pasientene blir da 3 312 kroner.

RESULTATER

Kostnader forbundet med behandlingsalternativene

Gjennomsnittlige kostnader per pasient ved behandlingsalternativene er presentert i tabell 22. Embolisering av livmorarterie er det mest kostbare alternativet som koster omtrent 91 000 kroner. Endometrireseksjon/-ablasjon og transcervikal myomreseksjon er de minst kostbare alternativene og koster henholdsvis cirka 25 000 og 27 000 kroner. Hysterektomi er det mest invasive inngrepet og koster rundt 72 000 kroner.

Tabell 22. Kostnader per pasient ved behandlingsalternativene*

Kostnadskomponent	Hysterektomi	Endometrireseksjon/-ablasjon	Embolisering av livmorarterie	Transcervikal myomreseksjon
Besøk fastlege	320	320	320	320
Besøk gynekolog (legekantor)**	1 842	1 092	1 092	1 092
Transvaginal ultralyd	458	458	458	458
Endometriebiopsi	572	572	572	572

Besøk poliklinikk	2 290	1 495	1 495	1 495
Operasjon uten komplikasjoner***	61 209	19 482	84 702	19 482
Kostnader for komplikasjoner under sykehusopphold	4 235	1 588	1 271	-
Kostnader for komplikasjoner etter sykehusopphold	316	21	959	3 312
Sum	71 941	25 028	90 868	26 730

*Ressursbruk er presentert i tabell 14.

**Første besøk inkluderer undersøkelse (takst ab1).

***For hysterectomi er kostnaden er vektet for fordeling mellom innleggelse og dagkirurgi.

Vår analyse viser at hysterectomi er vesentlig dyrere enn endometrireseksjon/-ablasjon og transcervikal myomreseksjon. Dette er hovedsakelig på grunn av kostnaden for selve operasjonen fordi flesteparten av hysterectomiene (inkludert åpne, laparoskopiske og vaginale) innebærer innleggelse (cirka 78 %). I tillegg viser analysen at hysterectomi har noe høyere risiko for komplikasjoner under sykehusopphold. Embolisering av livmorarterie er også vesentlig dyrere enn endometrireseksjon/-ablasjon og transcervikal myomreseksjon. Dette er hovedsakelig på grunn av at selve operasjonen er kostbar og innebærer vanligvis innleggelse.

Kostnader for hormonspiral

Hormonspiral brukes vanligvis før andre kirurgiske metoder. Hormonspiral (intrauterint innlegg) settes vanligvis inn på legekontor og varer i cirka fem år (78). Ifølge litteraturen er det svært få alvorlige komplikasjoner og bivirkninger ved hormonspiral (79). Mellom 3 og 10 % opplever at hormonspiralen støtes ut (80). Vi antar at 5 % får ny hormonspiral innen et år. Kostnad for hormonspiral er beregnet til cirka 4 300 kroner. Se tabell 23 for ressursbruk og kostnader.

Tabell 23. Kostnader for hormonspiral

Kostnadskomponent	Ressursbruk	Kostnad (NOK)	Kilde/kommentar
Fastlege	1	320	Se tabell 15
Gynekolog legekontor	1	1 092	Se tabell 15, inkludert tillegg for undersøkelse
Transvaginal ultralyd	1	458	Se tabell 16
Endometriebiopsi	1	572	Se tabell 16, undersøkelse og laboratorie
Innsetting	1	320	Innsetting og skifting av spiral og prevensjonsstav i huden (takst 214b) (58)

Hormonspiralen	1	1 373	Listepris for hormonspiral (Mirena®) (78)
Innsetting av ny spiral (5 %)		122	Besøk hos gynekolog, takst for innsetting, og pris for hormonspiral for 5 % av pasienter
Sum per pasient		4 257	

Diskusjon

Hovedfunn fra denne systematiske oppsummeringen

Vi inkluderte én rapport fra NICE (4) for vurdering av hysterektomi sammenlignet med andre kirurgiske og ikke-kirurgiske behandlingsalternativer for behandling av kraftige menstruasjonsblødninger. Totalt bestod kunnskapsgrunnlaget i NICE-rapporten av fire Cochrane-oversikter og 12 primærstudier. Disse var fordelt på tre delpopulasjoner og de fire sammenligningene hysterektomi versus hormonspiral, hysterektomi versus embolisering av livmorarterie, hysterektomi versus førstegenerasjons endometrireseksjon/-ablasjon og hysterektomi versus andregenerasjons endometrireseksjon/-ablasjon. Vi fant også én randomisert kontrollert studie på laparoskopisk supracervikal hysterektomi versus andregenerasjons endometrieablasjon i vårt oppdaterte søk etter litteratur fra 2016 til utgangen av februar 2021. Vi har imidlertid ikke vurdert risiko for systematiske skjevheter og tilliten til effektestimaterne for denne studien, og resultatene fra denne studien må derfor tolkes med forsiktighet.

For kvinner med mistanke om eller diagnostisert med muskelknuter i livmor viste kunnskapsgrunnlaget (lav til svært lav tillit til effektestimaterne) at det var liten eller ingen forskjell i helse relatert livskvalitet og pasienttilfredshet mellom hysterektomi og embolisering av livmorarterie. Videre viste kunnskapsgrunnlaget (tillit til effektestimaterne ikke vurdert) at hysterektomi ga samme eller bedre helse relatert livskvalitet og pasienttilfredshet sammenlignet med hormonspiral og første- og andregenerasjons endometrireseksjon/-ablasjon hos kvinner uten identifisert patologi. For kvinner med mistanke om eller diagnostisert med adenomyose viste kunnskapsgrunnlaget (lav til svært lav tillit til effektestimaterne) at det var liten eller ingen forskjell i helse relatert livskvalitet mellom hormonspiral og hysterektomi. Komplikasjonsprofil er et viktig aspekt i vurderingen av behandlingsalternativene, men datagrunnlaget i NICE-rapporten er lite egnet for å vurdere dette. Dersom vi ser på alle utfallene som vi har formidlet fra NICE-rapporten, så kan imidlertid disse tyde på at hysterektomi er forbundet med risiko for mer alvorlige komplikasjoner enn alternativene.

Kan vi stole på kunnskapsgrunnlaget?

Vi vurderte den metodiske kvaliteten på NICE-rapporten (4) til å være middels, på grunn av at fremgangsmåten for utvelgning av studier var noe mangelfull. De øvrige metodologiske komponentene vi vurderte var godt beskrevet og utført.

Vi gjorde ingen egne vurderinger av risiko for systematiske skjevheter i primærstudiene eller tillit til resultatene, men videreformidlet vurderingene som er gjort av NICE. Det var lav og svært lav tillit knyttet til effektestimaterne vi har formidlet. Dette innebærer at NICE har lav eller svært lav tillit til at effektestimaterne viser 'sannheten' eller den 'virkelige' effekten av tiltakene. De hyppigste årsakene til nedgradering av tillit for resultatene vi formidlet var risiko for skjevheter grunnet manglende blinding og stort frafall, manglende presisjon eller informasjon for å vurdere presisjon, og indirekthet. Ifølge protokollen for NICE-rapporten, kunne studier hvor inntil en tredel av deltagerne var utenfor målgruppen, inkluderes (4). Effektestimaterne fra disse studiene ble nedgradert for indirekthet.

Når det gjelder tilliten til effektestimaterne fra nettverksmetaanalysene har ikke NICE gjort vurderinger tilsvarende de for parvise sammenligninger, men kun oppgitt risiko for systematiske skjevheter i primærstudiene som inngikk i nettverkene. I nettverkene vi har formidlet effektestimater fra, var minst halvparten av studiene vurdert til å ha høy eller uklar risiko for systematiske skjevheter. For utfallet pasienttilfredshet i nettverksmetaanalysen oppga NICE at resultatene må tolkes med forsiktighet på grunn av manglende samsvar eller overensstemmelse mellom direkte og indirekte evidens i nettverket (4).

Styrker og svakheter

Mulige begrensninger ved å formidle publiserte rapporter

I denne forenklete metodevurderingen har vi kun hentet ut og formidlet innhold fra en eksisterende rapport (4). Det er både fordeler og ulemper ved å bruke publiserte rapporter som utgangspunkt for vurdering av tiltak. Fordelene inkluderer tids- og ressursbesparelse i form av unødig dobbeltarbeid i de tilfellene der det allerede foreligger gode kunnskapsoppsummeringer på området.

Ved formidling av NICE-rapporten har vi basert oss på NICE sine litteratursøk, vurderinger av studienes valgbarhet, dataauthenting, sammenstilling og presentasjon av resultater, samt vurderinger av risiko for systematiske skjevheter og tillit til effektestimaterne. Selv om vi ikke identifiserte alvorlige metodologiske mangler i NICE-rapporten, så vil en formidling av andres arbeid medføre at eventuelle feil og mangler blir videreført, og resultatene må derfor tolkes med forsiktighet. Vi erfarte eksempelvis å ikke finne resultater for utfallet reduksjon i blodtap fra nettverksmetaanalysene, selv om dette ifølge andre tabeller i rapporten ble målt i flere av primærstudiene.

Når det gjelder NICE sitt litteratursøk, vurderte vi dette til å være dekkende for problemstillingen. Vi vurderte imidlertid at prosessen relatert til utvelging av studier var mangelfull, noe som *kan* ha medført at relevante studier ikke ble inkludert eller skjevheter i vurderingen av studienes valgbarhet. Det er imidlertid betydelig eller fullstendig overlapp av relevante primærstudier med andre oversikter, og vi vurderer derfor denne risikoen som lav (8;27;33).

Vårt oppdateringssøk etter pågående og publiserte randomiserte kontrollerte studier registrert eller publisert fra 2016 frem til utgangen av februar 2021 baserer seg i stor grad på søkestrategien fra NICE-rapporten (4). Vi søkte imidlertid kun i Cochrane Trials, mens NICE søkte i MEDLINE (Ovid), Embase og Cochrane Library (Wiley) (4). Valget om å bare bruke én database er i tråd med retningslinjene i Folkehelseinstituttets nye produktportefølje for forenklede metodevurderinger (81). Databasen Cochrane Trials inneholder randomiserte og kvasi-randomiserte studier innen medisin og helsefag høstet fra de bibliografiske databasene MEDLINE, Embase og CINAHL samt studieregistre ClinicalTrials.gov og WHO's International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Dessuten følger enkelte Cochrane Review-grupper forskningslitteraturen på sitt spesialfelt og identifiserer på den måten av og til ytterligere referanser som legges til i databasen. På forhånd hadde vi undersøkt og fått bekreftet at alle publikasjonene som omhandlet effekten av hysterektomi i NICE-rapporten var indeksert i Cochrane Trials, og at vår modifiserte søkestrategi fanget opp samtlige (så lenge vi ikke avgrenset på publikasjonsår). Vi kan likevel ikke utelukke at det finnes relevante studier publisert etter 2016 som vårt søk ikke fanget opp.

Hvor dekkende og nyttig er kunnskapsgrunnlaget

Kunnskapsgrunnlaget i denne forenklede metodevurderingen består av én rapport publisert av NICE i 2018 (4). Denne inkluderte fire Cochrane-oversikter og 12 primærstudier publisert i perioden 1993 til 2016 hvor hysterektomi inngikk som én av sammenligningene. NICE-rapporten hadde et bredt fokus, og det var nødvendig å gjøre avgrensinger for hvilke sammenligninger og utfall vi skulle formidle. Vi har kun formidlet de sammenligningene som antas å være de viktigste behandlingsalternativene til hysterektomi i klinisk praksis og kun de utfallene som NICE har klassifisert som kritiske for beslutningstaking. I tillegg inkluderte vi utfallet reduksjon i blodtap blant utfallene vi skulle formidle. Det vil derfor være noen sammenligninger og utfall som er omtalt i NICE-rapporten (4), som ikke inngår i denne forenklede metodevurderingen. Fagekspertene påpekte at et viktig aspekt ved de ulike alternativene til hysterektomi, er at de kan medføre behov for ytterligere behandling dersom man ikke oppnår tilfredsstillende effekt. Dette var ikke blant utfallene i NICE-rapporten, og er derfor ikke med i denne forenklede metodevurderingen.

Fagekspertene påpekte også at en direkte sammenligning mellom hysterektomi og de andre metodene, slik det er gjort i denne metodevurderingen, ikke er relevant for klinisk praksis. I klinisk praksis benyttes en trinnvis tilnærming hvor man vanligvis forsøker mindre invasive behandlingsalternativer før de mer invasive (13;16). Videre så er det mange faktorer som påvirker behandlingsvalget, blant annet pasientpreferanser, underliggende årsak, symptombilde, alvorlighet av symptomer, tilleggssykdommer, prevensjonsbehov og fremtid barneønske (13).

For delpopulasjonen kvinner med mistanke om eller diagnostisert med muskelknuter i livmor inkluderte NICE-rapporten tre studier som sammenlignet hysterektomi med embolisering av livmorarterier. For denne sammenligningen ble det rapportert resultater for de fleste utfall som NICE definerte som kritiske for beslutningstaking. NICE-rap-

porten inkluderte også en studie som sammenlignet effekten av hysterektomi med andregenerasjons endometrireseksjon/-ablasjon i denne depopulasjonen, men den rapporterte resultater kun etter seks måneder, noe som ikke var relevant for denne forenklede metodevurderingen. Kirurgisk fjerning av muskelknutene, myomektomi, er også et aktuelt behandlingsalternativ for denne delpopulasjonen (82). Det var imidlertid ingen studier i NICE-rapporten som sammenlignet myomektomi og hysterektomi. For delpopulasjonen kvinner med mistanke om eller diagnostisert med adenomyose var det kun én studie i NICE-rapporten, og denne sammenlignet hysterektomi og hormonspiral. Det var kun rapportert resultater for helserelatert livskvalitet og sårinfeksjon. Fagekspertene påpekte at smerte er et viktig utfall hos denne gruppen kvinner med adenomyose, og at dersom hysterektomi gjøres så er indikasjonen som regel smerte og ikke kraftige menstruasjonsblødninger. Smerter var ikke blant utfallene i NICE-rapporten. I retningslinjen som ble laget på bakgrunn av evidensgjennomgangen i NICE-rapporten så ble denne delpopulasjonen slått sammen med delpopulasjonen kvinner uten identifisert patologi. Dette ble forklart med at adenomyose er vanskelig å diagnostisere og at det var sannsynlig at noen av kvinnene uten identifisert patologi kunne ha adenomyose (4). Det var flest studier som omhandlet delpopulasjonen kvinner uten mistanke om patologi, og disse sammenlignet hysterektomi med hormonspiral og første- og andregenerasjons endometrireseksjon. For disse sammenligningene var resultater for de fleste utfallene som NICE definerte som kritiske for beslutningstaking rapportert, men det var variasjon i hvilke uønskede hendelser som var rapportert.

Det ble ikke rapportert resultater for utfallet reduksjon i blodtap for noen av sammenligningene som vi formidlet fra NICE-rapporten. Ifølge fagekspert er dette utfallet, målt med Pictorial Blood Assessment Chart (PBAC) og alkalisk hematin (AH)-metode, lite klinisk relevant. Med referanse til studier som har vist at det ikke er en korrelasjon mellom PBAC og faktisk blodtap (83) eller livskvalitet (84), påpeker også NICE at objektive målemetoder av blodtap ikke anses som gode mål på effekt av behandlingen (4). Subjektive mål på reduksjon i blodtap var ikke blant de predefinerte utfallene (PICO) i NICE-rapporten, og det er dermed ikke med i denne forenklede metodevurderingen.

Små randomiserte kontrollerte studier utgjør ikke nødvendigvis det beste kunnskapsgrunnlaget for å evaluere risiko for komplikasjoner på grunn av få hendelser, mangelfull eller kort oppfølging, og selekterte studiepopulasjoner. I tillegg kan lav statistisk styrke medføre at forskjeller ikke oppdages. I NICE-rapporten var forekomsten av enkeltkomplikasjoner presentert, men det var ikke gjort en samlet vurdering av risiko for komplikasjoner. For mange av disse utfallene var det få hendelser. Dette gir et uklart bilde av forekomst av komplikasjoner og utgjør et svakt grunnlag for å vurdere forskjell i forekomsten av komplikasjoner mellom intervensjonene. Dersom vi ser på alle utfallene som vi har formidlet fra NICE-rapporten, så kan imidlertid disse tyde på at hysterektomi er forbundet med risiko for mer alvorlige komplikasjoner enn alternativene.

Fagekspertene påpekte at det er viktig å ta med i betraktningen at hysterektomi ikke er én type inngrep, og at de ulike tilgangene er forbundet med ulik risiko for komplikasjoner og forbeholdt ulike pasientgrupper. Faktorer som påvirker valg av tilgang er blant annet omfanget av patologi, individuell vurdering av nytte og risiko, pasientens prefe-

ranser, kirurgens kompetanse og tilgang til fasiliteter (20). Det finnes ingen norske retningslinjer for valg av tilgang ved hysterektomi på benign indikasjon, men danske, amerikanske og internasjonale retningslinjer samt UpToDate anbefaler vaginal hysterektomi der dette er mulig (85-87). I følge UpToDate er vaginal hysterektomi forbundet med færre komplikasjoner, kortere innleggelse, lavere kostnader og et mer kosmetisk resultat enn alternativene (20). NICE-rapporten hadde ikke som formål å evaluere de ulike tilgangene for hysterektomi (4), og vi hadde derfor ikke anledning til å skille på effekt og sikkerhet for de ulike tilgangene i denne forenklete metodevurderingen.

Overensstemmelse med andre litteraturoversikter og studier

Det finnes flere Cochrane-oversikter som har oppsummert effekten av hysterektomi sammenlignet med andre behandlingstilvalg for kvinner med kraftige menstruasjonsblødninger. Disse har evaluert hysterektomi sammenlignet med embolisering av livmorarterier (33), hysterektomi sammenlignet med hormonspiral (27) og hysterektomi sammenlignet med endometrireseksjon/-ablasjon (8). Selv om noen av resultatene som vi har hentet ut fra NICE-rapporten ikke er fullstendig sammenlignbare på grunn av ulike analyser, samt valg og kategorisering av utfall, så er resultatene overordnet sett i stor grad i overensstemmelse med disse oversiktene.

Vi identifiserte én ny randomisert kontrollert studie i vårt oppdateringssøk (30). Denne ble publisert i 2019, og sammenlignet laparoskopisk supracervikal hysterektomi med andregenerasjons endometrieablasjon. Studien inkluderte kvinner som var henvist til kirurgi på grunn av kraftige menstruasjonsblødninger, som var egnet for endometrieablasjon og med normal cervikal cytologi. Etter 15 måneder var det andelen tilfredse pasienter 97 % blant de som fikk utført hysterektomi og 87 % blant de som fikk utført endometrieablasjon (OR 2,53; 95 % KI 1,83 til 3,48). Andel med høyest mulig skår på sykdomsspesifikk livskvalitet (menorrhagia multi-attribute quality of life scale) var 69 % blant de som fikk utført hysterektomi og 54 % blant de som fikk utført endometrieablasjon (OR 1,87; 95 % KI 1,31 til 2,67). Andelen som hadde hatt minst én uønsket hendelse var 5 % blant de som fikk utført hysterektomi og 4 % blant de som fikk utført endometrieablasjon (OR 1,30; 95 % KI 0,56 til 3,02). Vi har ikke vurdert risiko for systematiske skjevheter i denne studien, og resultatene må derfor tolkes med forsiktighet.

Helseøkonomi

Regjeringens melding om prioritering i spesialisthelsetjeneste anbefaler kvalitetsjusterte leveår som mål for vurdering av nytte, og kostnadseffektivitetsanalyse (cost-utility analysis) som analyse for vurdering av ressursbruk i forhold til nytte ved bruk av helsetiltak. Vi fikk i oppdrag å utføre en forenklet økonomisk analyse for de delpopulasjoner hvor det skulle vise seg at hysterektomi ikke gir mer helsegevinst sammenlignet med de andre behandlingstilvalgene. Vår oppsummering av effekt og sikkerhet viser at det er ingen eller liten forskjell mellom hysterektomi og de relevante behandlingstilvalgene, men med lav eller svært lav tillit til mange av effektestimaterne. I tillegg mente fagekspertene det var problematisk å konkludere med at hysterektomi og

behandlingsalternativene er likeverdige alternativer for de ulike delpopulasjonene fordi disse er svært heterogene grupper. Av disse grunnene har vi kun beregnet kostnader forbundet med behandling av kraftige menstruasjonsblødninger for hysterektomi og de mest relevante sammenligningene uavhengig av delpopulasjon.

Resultatene fra den helseøkonomiske analysen viste at hysterektomi og embolisering av livmorarterie er de mest kostbare metodene og koster henholdsvis 72 000 kroner og 91 000 kroner. Transcervikal myomreseksjon koster 27 000 kroner og endometrireseksjon/-ablasjon 25 000 kroner.

Myomektomi brukes som behandling for kvinner med symptomer fra livmorknuter, for eksempel kraftige menstruasjoner, og som ønsker å bevare sin fertilitet. Det tilbys dermed ikke alle pasienter med livmorknuter og blødningsforstyrrelser, men en konkret gruppe pasienter. I NICE-rapporten var det ikke inkludert studier som sammenlignet myomektomi med hysterektomi og dermed er det ikke resultater for dette i vår oppsummering. Av disse grunnene ble kostnader knyttet til myomektomi ikke direkte sammenlignet med de andre relevante behandlingsalternativene. Imidlertid viste våre analyser at myomektomi koster cirka 65 000 kroner. Dette inkluderer kostnader for selve operasjonen og komplikasjoner under opphold (2 %), men ikke komplikasjoner etter sykehusopphold. Se vedlegg 7 for beregninger for myomektomi. Flere alvorlige komplikasjoner etter sykehusinnleggelse er nevnt i litteraturen og som behandling av dem kreves ulike typer undersøkelser og behandling på sykehus. Dermed blir kostnad per pasient for myomektomi høyere hvis man inkluderer komplikasjoner etter sykehusinnleggelse.

Hormonell behandling prøver man vanligvis *før* kirurgiske inngrep. Vi har derfor ikke inkludert hormonspiral som et sidestilt alternativ til hysterektomi, men vist kostnader for hormonspiral separat. Dette ble beregnet til cirka 4 300 kroner.

Kostnad for hysterektomi er basert på tre ulike operasjonsmetoder: åpen, laparoskopisk og vaginal. Hvis vi separerer mellom vaginale og laparoskopiske på den ene siden, og åpne hysterektomier på den andre siden, blir kostnaden for laparoskopiske og vaginale hysterektomier cirka 59 000 kroner (vektet for fordeling mellom dagkirurgi og innleggelse), og åpen hysterektomi koster rundt 74 000 kroner (lik komplikasjonsrate under sykehusopphold på 4 %). I våre analyser antok vi basert på tilbakemelding fra fagekspert at cirka 78 % (30 % av de laparoskopiske og vaginale dagkirurgisk) av alle hysterektomier skjer med innleggelse. Kostnaden for hysterektomi er beregnet basert på DRG. DRG-ene for operasjon uten komplikasjon skiller kun mellom dagkirurgisk og innleggelse. Hvis det er viktig å undersøke forskjeller i kostnader mellom de tre metodene bør det utføres en mikrokostnadssanalyse som kan svare på dette.

Det er usikkerhet knyttet til anslaget for innleggelsesrater for hysterektomi. Dette kan variere mellom sykehus og er påvirket av komplikasjonsrater under sykehusopphold noe som kan påvirke kostnaden for hysterektomi. Jo flere av hysterektomiene som utføres dagkirurgisk, jo lavere blir gjennomsnittskostnaden for hysterektomi. Hvis vi kun

ser på vaginale og laparoskopiske hysterektomier og antar at flere pasienter, for eksempel 50 %, utføres dagkirurgisk blir kostnaden 49 000 kroner sammenlignet med vår antakelse om 30 % som blir 59 000 kroner.

Komplikasjonsrater varierer med operasjonsmetode for hysterectomi (88). Ifølge en Cochrane-oversikt og Clarke-Pearson er det høyere risiko for skade på urinveiene ved laparoskopisk enn ved åpen og vaginal hysterectomi (24;88). Sammenlignet med åpen hysterectomi har laparoskopisk lavere risiko for infeksjon i sår og/eller bukhuleveggen og feber, men har lengre operasjonstid. Kvinner kommer raskere tilbake til hverdagen etter vaginal og laparoskopisk enn åpen hysterectomi (24). Valg av operasjonsmetode gjøres på grunnlag av flere faktorer, som for eksempel patologi, sykdomshistorie og kirurgens erfaring. Ifølge International Society for Gynecologic Endoscopy bør vaginal hysterectomi vurderes som førstevalg hos de med godartet sykdom i livmor (87). Vårt oppdrag var å se på hysterectomi som én behandlingsmetode og derfor har vi antatt samme komplikasjonsrate. Imidlertid kan variasjon i innleggelser og dagkirurgi være geografisk betinget ved at i områder med store avstander vil det være større behov for å legge inn pasienten.

For første- og andregenerasjon endometrireseksjon/-ablasjon finnes det flere metoder, men ikke alle er relevante i Norge. Vi fant ikke studier som viste komplikasjonsrater for de forskjellige metoder separat for de to gruppene metoder. Derfor har vi valgt samme komplikasjonsrater for første- og andregenerasjons endometrireseksjon/-ablasjon.

Andregenerasjons endometrieablasjon kan ifølge fagekspert utføres poliklinisk med lokalbedøvelse. Dette er mindre ressurskrevende enn dagbehandling i narkose, som endometrireseksjon ofte innebærer. Ut fra vår analyse er endometrireseksjon/-ablasjon allerede en av de minst kostbare behandlingsmetodene. Av totale inngrep av reseksjon og ablasjon utføres trolig en stor andel som andregenerasjons ablasjon i Norge. Dermed er det mulig at kostnader knyttet til denne metoden er enda lavere enn vi har estimert.

For embolisering av livmorarterie har vi antatt at noen pasienter opplever spontan avstøtning av myomet i etterkant av sykehusoppholdet. Ifølge fagekspert behandles dette med inngrep på sykehus. Det ble uttrykt usikkerhet om spontan avstøtning av myomet faktisk bør regnes som en komplikasjon i analysen. Vi valgte å inkludere dette i analysen fordi det er ressurskrevende å behandle.

Ved transcervical myomreseksjon opplever noen å få intrauterine adheranser. Vi inkluderte behandling på sykehus for å fjerne dette. Ifølge fagekspert kan pasienter også få problemer med infertilitet eller blødningsforstyrrelser ved adheranser. Hvis det er snakk om blødningsforstyrrelser tilbys vanligvis hysterectomi, og hvis problemet er infertilitet åpnes gjerne adheransene med hysteroskop. Vi fant ikke tall på forekomst av disse tilstandene og dermed kan kostnaden for transcervikal myomreseksjon være underestimert.

Vi har ikke inkludert ny behandling som følge av manglende effekt av behandling. Det er en andel pasienter som får utført hysterektomi etter at andre inngrep ikke har gitt tilstrekkelig virkning. En stor registerstudie fra Skottland viser at for de som har gjennomgått endometriablasjon får én av fem utført hysterektomi etter en tid (79). I en randomisert kontrollert klinisk studie av embolisering av livmor sammenlignet med hysterektomi for pasienter med livmorknuter (177 pasienter) viser resultater etter ti år at 35 % av pasienter som hadde gjennomgått embolisering av livmorarterie gjennomgikk hysterektomi etterpå (39). Én studie viser at, etter å ha fått utført transcervikal myomreseksjon, fikk 2 % (4 av 235) utført hysterektomi innen litt over tre år (89). Hvis vi i analysen hadde inkludert ny behandling hadde de andre behandlingsmetodene trolig kostet mer fordi en andel får utført andre operasjoner eller hysterektomi ved utilfredsstillende virkning av den første behandlingen. Hysterektomi regnes som en definitiv behandling, så her er ytterlig behandling lite aktuelt.

Våre anslag på gjennomsnittkostnader for de ulike operasjonsmetodene er beregnet basert på DRG-systemet. Antall liggedager på sykehus har vi derfor ikke inkludert i analysen. Det kan være forskjeller i antall liggedager og sykmeldingstid ved behandlingsmetodene. Hysterektomi og embolisering av livmorarterie innebærer trolig flere liggedager enn endometrireseksjon og transcervikal myomreseksjon, som vanligvis utføres dagkirurgisk. Vi har heller ikke inkludert kostnader knyttet til sykmelding i våre analyser i tråd med Prioriteringsmeldingen (56). I Norge vurderes nye behandlinger ut fra helseøkonomiske evalueringer som undersøker pasientens nytte av behandlingen opp mot kostnadene av behandlingen i helsetjenesten. Vurderingen gjøres ut fra et utvidet helsetjenesteperspektiv og dermed skal det ikke inkluderes kostnader i form av tapt produksjon, mottak av trygd og andre overføringer (56;57).

For analysene har vi valgt å ekskludere kostnader for medikamenter. Dette kan underverdere de totale behandlingkostnadene. Det er rimelig å anta at pasientene i alle behandlingalternativene bruker medikamenter og at bruken er noenlunde lik. Kostnader for slike medikamenter ville òg trolig vært svært lav. Med denne antagelsen vil det ikke ha noe å si for forskjellen i kostnad per pasient.

Når det gjelder undersøkelser har vi kun inkludert transvaginal ultralyd og endometriebiopsi. Det finnes flere andre undersøkelser som kan gjøres, som for eksempel laboratorietester, bakteriologisk undersøkelse og cervixcytologi. Vi antar at bruken av slike undersøkelser er noenlunde lik for pasientene ved alle behandlingsmetodene og hadde dermed ikke påvirket forskjell i kostnad per pasient. Det er mulig at noen av disse undersøkelsene er dekket til en viss grad i 'tillegg for undersøkelse' hos gynekolog på kontor og/eller DRG for poliklinisk konsultasjon.

Overensstemmelse med andre helseøkonomiske evalueringer

Resultater fra helseøkonomiske studier fra andre land er ikke direkte overførbare til norske forhold. Dette skyldes for eksempel forskjeller mellom landene vedrørende kostnader, forekomst og behandlingstradisjoner.

NICE utførte en omfattende modellbasert helseøkonomisk evaluering i forbindelse med rapporten som denne forenklete metodevurderingen formidler (69). Her undersøkte

de kostnadseffektiviteten ved ulike behandlingsmetoder som førstelinjebehandling for kraftige menstruasjonsblødninger. De undersøkte ulike kombinasjoner av undersøkelser og behandling. Forfatterne fant at den mest kostnadseffektive behandlingen varierer med underliggende patologi og hvor mye nytte kvinnen faktisk har av en suboptimal behandling. De konkluderte at hormonspiral er kostnadseffektiv som førstelinjebehandling for kraftig menstruasjonsblødning hvis man antar at det kan brukes for de forskjellige patologiene i livmoren. Hysterektomi var den mest kostbare behandlingen, men hysterektomi kan fremdeles være mer kostnadseffektiv enn endometrireseksjon/-ablasjon som andrelinjebehandling ved ukjent patologi. En annen analyse viser at hysterektomi kan anses som kostnadseffektiv kirurgisk behandling for kvinner med livmorknuter under tre cm i diameter.

Det finnes flere helseøkonomiske studier som undersøker kostnadseffektiviteten av behandlingsmetoder for kraftig menstruasjonsblødning. Én britisk studie konkluderte, i tråd med NICE sine resultater, at hysterektomi er mer kostbart, men gir flere kvalitetsjusterte leveår enn første- og andregenerasjons endometrieablasjon. Imidlertid var hormonspiral den mest kostnadseffektive strategien som førstelinjebehandling (79). En annen amerikansk studie konkluderte at hysterektomi gir høyere livskvalitet og færre komplikasjoner enn ablasjon, men til en høyere kostnad. Den konkluderte og at hormonspiral var det beste alternativet med tanke på både kostnader og livskvalitet (90).

Resultatene betydning for praksis

Hysterektomi er en definitiv behandling og det mest invasive behandlingsalternativet for kvinner med kraftige menstruasjonsblødninger. Ifølge fageekspertene har alle metodene vi har undersøkt en plass i klinisk praksis. Imidlertid påpekte de at en direkte sammenligning mellom hysterektomi og de ulike alternativene, slik det er gjort i denne forenklete metodevurderingen, ikke er relevant for klinisk praksis. I norsk klinisk praksis benyttes en trinnvis tilnærming hvor man vanligvis forsøker de mindre invasive alternativene først, og kirurgisk behandling tilbys der man ikke oppnår ønsket effekt med medikamentell behandling, der medikamentell behandling er uønsket eller det foreligger kontraindikasjoner (16). Innenfor de kirurgiske alternativene forsøker man vanligvis også de mindre invasive alternativene først dersom det ligger til rette for det. Hvis dette ikke fungerer tilstrekkelig, eller pasienten ikke ønsker eller ikke er egnet, velger man ifølge fageekspertene hysterektomi.

Våre analyser viser at hysterektomi er én av de mest kostbare behandlingsmetodene og krever mer ressursbruk sammenlignet med endometrireseksjon/-ablasjon og transcervikal myomreseksjon. Dette er hovedsakelig på grunn av kostnad for selve operasjonen og innleggelse. Hormonspiral forsøkes vanligvis først og det er svært lite ressurskrevende. Imidlertid er det viktig å merke seg at ved de andre metodene enn hysterektomi er det en risiko for behov for hysterektomi eller andre inngrep ved utilfredsstillende virkning.

Hysterektomi i behandling av kraftige menstruasjonsblødninger er én av metodene som er foreslått revurdert med tanke på fremtidig bruk i Norge (25). En av grunnene til dette er geografisk variasjon i bruken av metoden. Det er lite trolig at denne variasjonen kan forklares av geografisk variasjon i sykelighet, pasientpreferanser eller tilfeldigheter, ifølge forfatterne av Helseatlas for gynekologi (23). Denne forenklete metodevurderingen svarer ikke på hvorfor det er geografisk variasjon i bruken av hysterektomi i Norge. Den gir heller ikke i seg selv svar på når i behandlingsforløpet en pasient eventuelt skal tilbys hysterektomi. I Norge finnes det en veileder (16), men ingen retningslinje for behandling av kraftige menstruasjonsblødninger. For å kunne tilby kunnskapsbaserte helse- og omsorgstjenester, bør forskningsbasert kunnskap integreres med erfaringskunnskap hos fagpersoner og brukere, samt konteksten. Funnene fra denne forenklete metodevurderingen må derfor ses i sammenheng med den erfaringsbaserte kunnskapen, brukerkunnskapen og konteksten før en beslutning tas.

Kunnskapshull

Det var gjennomgående lav eller svært lav tillit til effektestimaterne vi formidlet fra NICE-rapporten, noe som indikerer at nye studier kan bidra til å endre konklusjonene eller tilliten til effektestimaterne.

Forfatterne av NICE-rapporten identifiserte flere kunnskapshull og foreslo PICO for fremtidige studier (4). Ingen av disse forslagene var relatert til hysterektomi. De trakk imidlertid frem at kunnskapsgrunnlaget for behandling av kraftige menstruasjonsblødninger hos kvinner med adenomyose er svakt. De fremhevet også at det mangler kunnskap om embolisering av livmor som behandlingsalternativ ved muskelknuter i livmor mindre enn tre centimeter i diameter og ved adenomyose.

NICE-rapporten inkluderte ingen studier for sammenligningen mellom hysterektomi og myomektomi, og vi fant heller ingen slike studier i vårt oppdateringssøk. Det kan dermed se ut til at det mangler kunnskap på dette området.

Det var ikke et formål i NICE-rapporten å evaluere effekten av ulike tilganger for hysterektomi. Flere Cochrane-oversikter har imidlertid pekt på et behov for slike primærstudier (26;27). Dette er blant annet studier som sammenligner supracervikal, vaginal og laparoskopisk-assistert vaginal hysterektomi med endometrireseksjon/-ablasjon, studier som sammenligner hysterektomi med andregenerasjons endometrireseksjon/-ablasjon, og studier som sammenligner ulike hysterektomitilganger med hormonspiral (26;27).

Det kan være aktuelt å utføre en modellbasert helseøkonomisk evaluering for å vurdere ressursbruk i forhold til nytte hvis det identifiseres pålitelig forskning som vurderer effekt og sikkerhet ved de ulike relevante behandlingsalternativene for de aktuelle delpopulasjonene.

Konklusjon

Denne forenklete metodevurderingen av hysterektomi som behandlingsalternativ for kraftige menstruasjonsblødninger kan tyde på at hysterektomi gir samme eller bedre helserelatert livskvalitet og pasienttilfredshet sammenlignet med de andre behandlingsalternativene vi har undersøkt. Det er imidlertid knyttet lav eller svært lav tillit til mange av effektestimaterne, og nye studier kan bidra til å endre konklusjonene eller til liten til effektestimaterne. Resultatene tyder også på at hysterektomi er forbundet med risiko for mer alvorlige komplikasjoner enn alternativene.

Hysterektomi og embolisering av livmorarterier er de mest kostbare behandlingsskemaene og dette er hovedsakelig på grunn av kostnad for selve operasjonen og innleggelse. De to andre inkluderte metodene, endometrireseksjon/-ablasjon og transcervikal myomreseksjon, koster omtrent en tredjedel av det hysterektomi koster. Hormonspiral er svært lite kostbart og det brukes allerede vanligvis som førstevalg. Imidlertid er det ved de andre metodene enn hysterektomi en risiko for behov for ny behandling ved utilfredsstillende virkning.

Resultatene fra denne forenklete metodevurderingen må ses i sammenheng med andre faktorer som påvirker valg av behandling, og integreres med erfaringskunnskap hos fagpersoner og brukere, samt konteksten. Selv om alle metodene som er undersøkt har en plass i behandlingen av kvinner med kraftige menstruasjonsblødninger, så er ifølge fagekspertene en direkte sammenligning ikke relevant for klinisk praksis. I norsk klinisk praksis benyttes en trinnvis tilnærming hvor man vanligvis forsøker den minst invasive behandlingen, som det ligger til rette for, først.

Referanser

1. Folkehelseinstituttet. ID2020_032 Revurdering av hysterektomi ved kraftige menstruasjonsblødninger - MetodevarselNorge: Folkehelseinstituttet [oppdatert 07.04.2020; lest 19.11.2020]. Tilgjengelig fra: [https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/ID2020_032%20Hysterektomi%20ved%20kraftig%20menstruasjonsbl%C3%B8dning%20\(metodevarsel\).pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/ID2020_032%20Hysterektomi%20ved%20kraftig%20menstruasjonsbl%C3%B8dning%20(metodevarsel).pdf)
2. Nye metoder. Møte i Bestillerforum RHF 22. juni 2020. Møteprotokoll: Nye metoder [oppdatert 22.06.2020; lest 08.10.2020]. Tilgjengelig fra: https://nyemetoder.no/Documents/Bestillerforum%20RHF%20-%20%28%20innkallinger%20og%20referater%29/Protokoll_M%c3%b8te%20i%20Bestillerforum%20RHF%2022.%20juni%202020%20%28%29.pdf
3. Singh S, Best C, Dunn S, Leyland N, Wolfman WL. No. 292-Abnormal uterine bleeding in pre-menopausal women. J Obstet Gynaecol Can 2018;40(5):e391-e415.
4. National Institute of Health and Care Excellence (NICE). Heavy menstrual bleeding: assessment and management[lest 30.11.2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng88>
5. Institute of Obstetricians and Gynaecologists - Royal College of Physicians of Ireland, the Clinical Strategy and Programmes Division: Health Service Executive. Clinical practice guideline: the investigation and management of menorrhagia[lest]. Tilgjengelig fra: <https://www.hse.ie/eng/services/publications/clinical-strategy-and-programmes/the-investigation-and-management-of-menorrhagia.pdf>
6. Sundhedsstyrelsen. National klinisk retningslinje om hysterektomi (fjernelse av livmoderen) ved godartet sykdom[lest]. Tilgjengelig fra: [https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2015/NKR-Hysterektomi/\(4\)FINAL_National-klinisk-retningslinje-om-hysterektomi-\(fjernelse-af-livmoderen\)-ved-godartet-sygdom.ashx?la=da&hash=C305081DA1DC0677B1343D873F5297E3F6ACB421](https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2015/NKR-Hysterektomi/(4)FINAL_National-klinisk-retningslinje-om-hysterektomi-(fjernelse-af-livmoderen)-ved-godartet-sygdom.ashx?la=da&hash=C305081DA1DC0677B1343D873F5297E3F6ACB421)
7. Vitale SG, Ferrero S, Ciebiera M, Barra F, Torok P, Tesarik J, et al. Hysteroscopic endometrial resection vs. hysterectomy for abnormal uterine bleeding: impact on quality of life and sexuality. Evidence from a systematic review of randomized controlled trials. Curr Opin Obstet Gynecol 2020;32(2):159-65.
8. Fergusson RJ, Bofill Rodriguez M, Lethaby A, Farquhar C. Endometrial resection and ablation versus hysterectomy for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2019;8:CD000329.
9. Marjoribanks J, Lethaby A, Farquhar C. Surgery versus medical therapy for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2016;(1):CD003855.
10. Bofill Rodriguez M, Dias S, Brown J, Wilkinson J, Lethaby A, Lensen SF, et al. Interventions for the treatment of heavy menstrual bleeding. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018;(11).
11. Nye metoder. Møte i Bestillerforum RHF 26.10.2020. Møteprotokoll: Nye metoder [oppdatert 26.10.2020; lest 22.11.2020]. Tilgjengelig fra: https://nyemetoder.no/Documents/Bestillerforum%20RHF%20-%20%28%20innkallinger%20og%20referater%29/Protokoll_M%c3%b8te%20i%20Bestillerforum%20RHF%2026.10.2020.pdf

12. Folkehelseinstituttet. Metodebok. Slik oppsummerer vi forskning[lest]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/kk/oppsummert-forskning-for-helsetjenesten/hva-er-en-kunnskapsoppsummering/>
13. Kaunitz M, Barbieri RL, Chakrabarti A. Abnormal uterine bleeding: management in premenopausal patients [Nettside]. USA: UpToDate [oppdatert 25.08.2020; lest 18.08.2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.uptodate.com/contents/abnormal-uterine-bleeding-management-in-premenopausal-patients>
14. Fraser IS, Munro MG, Critchley HO. Abnormal uterine bleeding in reproductive-age women: Terminology and PALM-COEIN etiology classification [Nettside]. USA: UpToDate [oppdatert 16.12.2019; lest 18.09.2020]. Tilgjengelig fra: https://www.uptodate.com/contents/abnormal-uterine-bleeding-in-reproductive-age-women-terminology-and-palm-coein-etiology-classification?search=uterine%20bleeding%20abnormal&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4
15. National Institute for Health and Care Excellence. Heavy menstrual bleeding: assessment and management. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2018. NICE guideline. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng88/resources/heavy-menstrual-bleeding-assessment-and-management-pdf-1837701412549>
16. Eraker R, Gravdal LC. Veileder i gynekologi (2015): Gynekologiske blødningsforstyrrelser [Nettside]. Norge: Norsk gynekologisk forening [lest 18.09.2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.legeforeningen.no/contentassets/a5d7370e547a4198900ada248f77a6cb/gynekologiske-blodningsforstyrrelser.pdf>
17. Sharp HT. Endometrial ablation or resection: Resectoscopic techniques [database]. Waltham, MA: UpToDate [oppdatert 19. september 2019; lest 16. mars 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.uptodate.com/contents/endometrial-ablation-or-resection-resectoscopic-techniques>
18. Sharp HT. Endometrial ablation: Non-resectoscopic techniques [database]. Waltham, MA: UpToDate [oppdatert 10. mars 2021; lest 16. mars 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.uptodate.com/contents/endometrial-ablation-non-resectoscopic-techniques>
19. Boffill Rodriguez M, Lethaby A, Fergusson RJ. Endometrial resection and ablation versus hysterectomy for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021;(2).
20. Walters MD. Choosing a route of hysterectomy for benign uterine disease [Nettside]. USA: UpToDate [oppdatert 05.05.2020; lest 20.09.2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.uptodate.com/contents/choosing-a-route-of-hysterectomy-for-benign-uterine-disease>
21. Reed S, Goff B. Elective oophorectomy or ovarian conservation at the time of hysterectomy Waltham, MA: UpToDate [oppdatert 23. februar 2021; lest 04. mars 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.uptodate.com/contents/elective-oophorectomy-or-ovarian-conservation-at-the-time-of-hysterectomy>
22. Thaulow TF. Hysterektomi ved benigne tilstander [Nettside (prosdeyre)]. Oslo: Gynekologisk avdeling, Kvinneklinikken Oslo Universitetssykehus (OUS), Ullevål [oppdatert 17.01.2019; lest 20.09.2020]. Tilgjengelig fra: <https://ehandboken.ous-hf.no/document/131326/fields/23>
23. Byhring H, Balteskard L, Shu J, Førde O, Mathisen S, Leivseth L, et al. Helseatlas for gynekologi: Bruk av utvalgte helsetjenester innen gynekologi i perioden 2015–2017. Tromsø: Senter for klinisk dokumentasjon og evaluering (SKDE); 2019. SKDE rapport 1/2019. Tilgjengelig fra: <https://helseatlas.no/sites/default/files/helseatlas-gynekologi.pdf>

24. Aarts JW, Nieboer TE, Johnson N, Tavender E, Garry R, Mol BW, et al. Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(8):CD003677.
25. Nye metoder. Revurdering og utfasing [Nettside]. Oslo: Nye metoder [oppdatert 24.06.2020; lest 21.09.2020]. Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/om-systemet/revurdering-og-utfasing>
26. Bofill Rodriguez M, Lethaby A, Fergusson RJ. Endometrial resection and ablation versus hysterectomy for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;(2):CD000329.
27. Bofill Rodriguez M, Lethaby A, Jordan V. Progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;(6):CD002126.
28. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Heavy menstrual bleeding (update): Evidence tables. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2018. NICE guideline 88. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng88/evidence/appendix-c-evidence-tables-pdf-4782293106>
29. The GRADE working group. GRADE handbook[oppdatert 10.2013; lest]. Tilgjengelig fra: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html#h.svwns6pm0f2>
30. Cooper K, Breeman S, Scott NW, Scotland G, Clark J, Hawe J, et al. Laparoscopic supracervical hysterectomy versus endometrial ablation for women with heavy menstrual bleeding (HEALTH): a parallel-group, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2019;394(10207):1425-36.
31. National Institute for Health and Care Excellence. Developing NICE guidelines: the manual. London: National Institute of Health and Care Excellence; 2014. Process and methods [PMG20]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/process/pmg20/resources/developing-nice-guidelines-the-manual-pdf-72286708700869>
32. Pinto I, Chimeno P, Romo A, Paul L, Haya J, de la Cal MA, et al. Uterine fibroids: uterine artery embolization versus abdominal hysterectomy for treatment: A prospective, randomized, and controlled clinical trial. *Radiology* 2003;226(2):425-31.
33. Gupta JK, Sinha A, Lumsden MA, Hickey M. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(12):CD005073.
34. Ruuskanen A, Hippelainen M, Sipola P, Manninen H. Uterine artery embolisation versus hysterectomy for leiomyomas: Primary and 2-year follow-up results of a randomised prospective clinical trial. *Eur Radiol* 2010;20(10):2524-32.
35. Hehenkamp WJ, Volkers NA, Donderwinkel PF, de Blok S, Birnie E, Ankum WM, et al. Uterine artery embolization versus hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids (EMMY trial): peri- and postprocedural results from a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193(5):1618-29.
36. Hehenkamp WJ, Volkers NA, Birnie E, Reekers JA, Ankum WM. Symptomatic uterine fibroids: treatment with uterine artery embolization or hysterectomy--results from the randomized clinical Embolisation versus Hysterectomy (EMMY) Trial. *Radiology* 2008;246(3):823-32.
37. Volkers NA, Hehenkamp WJ, Birnie E, Ankum WM, Reekers JA. Uterine artery embolization versus hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: 2 years' outcome from the randomized EMMY trial. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196(6):519 e1-11.
38. van der Kooij SM, Hehenkamp WJ, Volkers NA, Birnie E, Ankum WM, Reekers JA. Uterine artery embolization vs hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: 5-year outcome from the randomized EMMY trial. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(2):105.e1-13.

39. de Bruijn AM, Ankum WM, Reekers JA, Birnie E, van der Kooij SM, Volkers NA, et al. Uterine artery embolization vs hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: 10-year outcomes from the randomized EMMY trial. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(6):745 e1- e12.
40. Ozdegirmenci O, Kayikcioglu F, Akgul MA, Kaplan M, Karcaaltincaba M, Haberal A, et al. Comparison of levonorgestrel intrauterine system versus hysterectomy on efficacy and quality of life in patients with adenomyosis. *Fertil Steril* 2011;95(2):497-502.
41. Dickersin K, Munro MG, Clark M, Langenberg P, Scherer R, Frick K, et al. Hysterectomy compared with endometrial ablation for dysfunctional uterine bleeding: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007;110(6):1279-89.
42. Fergusson RJ, Lethaby A, Shepperd S, Farquhar C. Endometrial resection and ablation versus hysterectomy for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(11):CD000329.
43. Dwyer N, Hutton J, Stirrat GM. Randomised controlled trial comparing endometrial resection with abdominal hysterectomy for the surgical treatment of menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100(3):237-43.
44. Sculpher MJ, Dwyer N, Byford S, Stirrat GM. Randomised trial comparing hysterectomy and transcervical endometrial resection: Effect on health related quality of life and costs two years after surgery. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103(2):142-9.
45. Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, Aalto AM, Grenman S, Kivela A, et al. Quality of life and cost-effectiveness of levonorgestrel-releasing intrauterine system versus hysterectomy for treatment of menorrhagia: A randomised trial. *Lancet* 2001;357(9252):273-7.
46. Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, Aalto AM, Grenman S, Kivela A, et al. Clinical outcomes and costs with the levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy for treatment of menorrhagia: Randomized trial 5-year follow-up. *JAMA* 2004;291(12):1456-63.
47. Lethaby A, Hussain M, Rishworth JR, Rees MC. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(4):CD002126.
48. O'Connor H, Broadbent JA, Magos AL, McPherson K. Medical Research Council randomised trial of endometrial resection versus hysterectomy in management of menorrhagia. *Lancet* 1997;349(9056):897-901.
49. Sesti F, Ruggeri V, Pietropolli A, Piancatelli R, Piccione E. Thermal balloon ablation versus laparoscopic supracervical hysterectomy for the surgical treatment of heavy menstrual bleeding: A randomized study. *J Obstet Gynaecol Res* 2011;37(11):1650-7.
50. Sesti F, Piancatelli R, Pietropolli A, Ruggeri V, Piccione E. Levonorgestrel-releasing intrauterine system versus laparoscopic supracervical hysterectomy for the treatment of heavy menstrual bleeding: A randomized study. *J Womens Health (Larchmt)* 2012;21(8):851-7.
51. Zupi E, Zullo F, Marconi D, Sbracia M, Pellicano M, Solima E, et al. Hysteroscopic endometrial resection versus laparoscopic supracervical hysterectomy for menorrhagia: A prospective randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(1):7-12.
52. Aberdeen Endometrial Ablation Trials Group. A randomised trial of endometrial ablation versus hysterectomy for the treatment of dysfunctional uterine bleeding: Outcome at four years. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106(4):360-6.
53. Marjoribanks J, Lethaby A, Farquhar C. Surgery versus medical therapy for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD003855.
54. Hansen TM, Helland Y, Augestad LA, Rand K, Stavem K, Garratt A. Elicitation of Norwegian EQ-5D-5L values for hypothetical and experience-based health states based on the EuroQol Valuation Technology (EQ-VT) protocol. *BMJ Open* 2020;10(6):e034683.

55. Xie F, Gaebel K, Perampaladas K, Doble B, Pullenayegum E. Comparing EQ-5D Valuation Studies: A Systematic Review and Methodological Reporting Checklist. *Medical Decision Making* 2013;34(1):8-20.
56. Helse- og omsorgsdepartementet. Verdier i pasientens helsetjeneste: Melding om prioritering. 2016. Meld. St. 34 (2015–2016). Tilgjengelig fra: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/meld.-st.-34-20152016/id2502758/>
57. Statens legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler. Oslo: Statens legemiddelverk; 2020. Tilgjengelig fra: <https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Dokumentasjon%20til%20metodevurdering/Retningslinjer%2020.05.2020.pdf>
58. Den norske legeforening. Normaltariffen for avtalespesialister 2020-2021. Oslo: Den norske legeforening; 2020. Tilgjengelig fra: <https://normaltariffen.legeforeningen.no/asset/pdf/Avtalespesialister-2020-2021.pdf>
59. Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering 2021 (ISF-regelverket). Oslo: Helsedirektoratet; 2020. Regelverk IS-2966. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/tema/finansiering/innsatsstyrt-finansiering-og-drg-systemet/innsatsstyrt-finansiering-isf/ISF-regelverket%202021.pdf>
60. Forskrift om stønad til dekning av utgifter til undersøkelse og behandling i private medisinske laboratorie- og røntgenvirksomheter. FOR-2003-06-27-959. Tilgjengelig fra: <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2003-06-27-959/>
61. Inngrep utført med hjelp av røntgen: Terapeutisk embolisering [nettdokument]. Tiller: Norsk Helseinformatikk [oppdatert 18. juli 2019; lest 15. mars 2021]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/hjertekar/undersokelser/inngrep-ved-rontgen/?page=3>
62. Helsedirektoratet. DRG-systemet: # DRG grupperingsverktøy [regneark]. Oslo: Helsedirektoratet; 2020. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/tema/finansiering/innsatsstyrt-finansiering-og-drg-systemet/drg-systemet#hdrgrupperingsverktoy>
63. Swenson CW, Berger MB, Kamdar NS, Campbell Jr DA, Morgan DM. Risk factors for venous thromboembolism after hysterectomy. *Obstet Gynecol* 2015;125(5):1139.
64. Overton C, Hargreaves J, Maresh M. A national survey of the complications of endometrial destruction for menstrual disorders: The MISTLETOE study. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104(12):1351-9.
65. Sharp HT. An overview of endometrial ablation [database]. Waltham, MA: UpToDate [oppdatert 5. februar 2021; lest 26. mars 2021]. Tilgjengelig fra: https://www.uptodate.com/contents/an-overview-of-endometrial-ablation?search=endometrial%20ablation&source=search_result&selectedTitle=1~63&usage_type=default&display_rank=1#H33
66. Lieng M. Pasientinformasjon I: Veileder i gynekologi. Oslo: Den norske legeforening; 2015. Tilgjengelig fra: <https://www.legeforeningen.no/contentassets/a5d7370e547a4198900ada248f77a6cb/pasientinformasjon.pdf>
67. Moss J, Christie A. Uterine artery embolization for heavy menstrual bleeding. *Women's Health* 2016;12(1):71-7.
68. van der Kooij SM. Uterine fibroids (leiomyomas): Treatment with uterine artery embolization [database]. Waltham, MA: UpToDate [oppdatert 09. september 2019; lest 14. april 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.uptodate.com/contents/uterine-fibroids-leiomyomas-treatment-with-uterine-artery->

- [embolization?search=uterine%20embolization&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H3528040032](#)
69. National Institute for Health and Care Excellence. Heavy menstrual bleeding: Health economics. National Institute for Health and Care Excellence; 2018. NICE guideline 88. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng88/evidence/appendix-e-health-economics-pdf-4782293108>
 70. Gambadauro P, Gudmundsson J, Torrejón R. Intrauterine adhesions following conservative treatment of uterine fibroids. *Obstet Gynecol Int* 2012;2012:853269.
 71. Furadantin "Meda" [database]. Oslo: Felleskatalogen [oppdatert 15. januar 2021; lest 26. februar 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/furadantin-meda-559463>
 72. Helsedirektoratet. 13.4 Postoperative sårinfeksjoner. I: Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus [nettdokument]. Oslo: Helsedirektoratet [oppdatert 08. januar 2018; lest 26. februar 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus/hud-og-blotdelsinfeksjoner/postoperative-sarinfeksjoner#postoperativ-sarinfeksjon-ren-kirurgi-sammendrag>
 73. Denstad S, St. Olavs hospital HF, Kvinneklubben. Personlig kommunikasjon. 22. februar 2021. Tilgjengelig fra: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta15190/>
 74. Dicloxacillin Bluefish [database]. Oslo: Felleskatalogen [oppdatert 24. november 2020; lest 26. februar 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/dicloxacillin-bluefish-bluefish-602694>
 75. T14.6.4 Akutt bekkeninfeksjon I: Norsk legemiddelhandbok [database]. Oslo: Norsk legemiddelhandbok, [oppdatert 13. september 2016; lest 23. februar 2021]. Tilgjengelig fra: https://www.legemiddelhandboka.no/T14.6.4/Akutt_bekkeninfeksjon
 76. Doksycyklin HEXAL [database]. Oslo: Felleskatalogen [oppdatert 10. mai 2016; lest 23. februar 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/doksycyklin-hexal-hexal-548093>
 77. Metronidazol Oslo: Felleskatalogen [lest 23. februar 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/metronidazol-actavis-561441>
 78. Mirena [database]. Oslo: Felleskatalogen [oppdatert 09. februar 2021; lest 26. februar 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/mirena-bayer-ab-561575>
 79. Bhattacharya S, Middleton L, Tsourapas A, Lee AJ, Champaneria R, Daniels J, et al. Hysterectomy, endometrial ablation and Mirena® for heavy menstrual bleeding: a systematic review of clinical effectiveness and cost-effectiveness analysis. NIHR Health Technology Assessment programme: Executive Summaries 2011.
 80. Madden T. Intrauterine contraception: Background and device types [database]. Waltham, MA: UpToDate [oppdatert 13. november 2020; lest 26. mars 2021]. Tilgjengelig fra: https://www.uptodate.com/contents/intrauterine-contraception-background-and-device-types?search=intrauterine%20device&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H3886734021
 81. Nye metoder [nettdokument]. Oslo: Folkehelseinstituttet [oppdatert 29. januar 2021; lest 04. mars 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/kk/metodevurdering/nye-metoder/>
 82. Stewart A. Uterine fibroids (leiomyomas): Treatment overview [database]. Waltham, MA: UpToDate [oppdatert 04. januar 2021; lest 12. mars 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.uptodate.com/contents/uterine-fibroids-leiomyomas-treatment-overview>

83. Reid PC, Coker A, Coltart R. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart: A validation study. *BJOG* 2000;107(3):320-2.
84. de Souza SS, Camargos AF, Ferreira MC, de Assis Nunes Pereira F, de Rezende CP, Araujo CA, et al. Hemoglobin levels predict quality of life in women with heavy menstrual bleeding. *Arch Gynecol Obstet* 2010;281(5):895-900.
85. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Gynecologic Practice. Committee Opinion No 701: Choosing the Route of Hysterectomy for Benign Disease. *Obstet Gynecol* 2017;129(6):e155-e9.
86. Sloth SB, Schroll JB, Settnes A, Gimbel H, Rudnicki M, Topsoe MF, et al. Systematic review of the limited evidence for different surgical techniques at benign hysterectomy: A clinical guideline initiated by the Danish Health Authority. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;216:169-77.
87. Chrysostomou A, Djokovic D, Edridge W, van Herendael BJ. Evidence-based guidelines for vaginal hysterectomy of the International Society for Gynecologic Endoscopy (ISGE). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;231:262-7.
88. Clarke-Pearson DL, Geller EJ. Complications of hysterectomy. *Obstet Gynecol* 2013;121(3):654-73.
89. Polena V, Mergui J-L, Perrot N, Poncelet C, Barranger E, Uzan S. Long-term results of hysteroscopic myomectomy in 235 patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;130(2):232-7.
90. Spencer JC, Louie M, Moulder JK, Ellis V, Schiff LD, Toubia T, et al. Cost-effectiveness of treatments for heavy menstrual bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 2017;217(5):574. e1- e9.

Vedlegg

Vedlegg 1. Ordliste

Begrep	Forklaring
Embolisering av livmorarterier	Å stoppe blodforsyningen til muskelknutene i livmor
Endometrieablasjon	Kirurgisk destruksjon av livmorslimhinnen
Endometrireseksjon	Kirurgisk reduksjon av livmorslimhinnen
GRADE	Et verktøy for å vurdere tillit til resultatene
Hysterektomi	Kirurgisk fjerning av livmor
Subtotal/supracervikal hysterektomi	Kirurgisk fjerning av livmor, men livmorhalsen fjernes ikke
Total hysterektomi	Kirurgisk fjerning av livmor inkludert livmorhals
Myomektomi	Kirurgisk fjerning av muskelknuter i livmor
Metaanalyse	Statistisk sammenstilling av resultater fra flere studier ved bruk av direkte sammenligninger
Nettverksmetanalyse	Statistisk sammenstilling av resultater fra flere studier ved bruk av direkte og indirekte sammenligninger
Transcervikal myomreseksjon	Hysteroskopisk fjerning av livmorknuter som buler inn i livmoren

Vedlegg 2. Søkestrategi for oppdateringssøk

Cochrane Central Register of Controlled Trials, Issue 10 of 12, October 2020

Søkedato: 2020-10-28

Søkegrensesnitt: Advanced search – Search manager

#1	[mh Menorrhagia] OR (menorrhag* OR hypermenorrh* OR HMB OR menometrorrhag* OR metromenorrhag*):ti,ab,kw OR (menstru* NEAR/5 (excessive OR heavy OR abnormal OR disorder)):ti,ab,kw OR (heavy NEAR/3 (bleed* OR menses OR period*)):ti,ab,kw OR ((abnormal OR dysfunctional OR uterine) NEAR/2 bleed*):ti,ab,kw OR [mh Leiomyoma] OR (uterine NEXT fibroid* OR fibromyoma* OR leiomyoma* OR myoma*):ti,ab,kw	4363
#2	[mh Hysterectomy] OR hysterectom*:ti,ab,kw OR (uterus NEAR/3 (ablat* OR excision* OR remov* OR resect*)):ti,ab,kw	7048
#3	#1 AND #2 Limits: Cochrane Library publication date from Nov 2016 to present, in Trials	306

Vedlegg 3. Kvalitetsvurdering av inkludert metodevurdering

Beskrivelse av inkludert metodevurdering

Referanse	The National Institute for Health and Care Excellence. Heavy menstrual bleeding: assessment and management. Storbritannia: The National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2018. NG88. Tilgjengelig fra: https://www.nice.org.uk/guidance/ng88 Evidence review B: Management of heavy menstrual bleeding. Appendix D: Methods chapter
Oppsummert av	Line Holtet Evensen
Dato for oppsummering	16.10.2020
Prosjektnavn	Hysterektomi ved kraftige menstruasjonsblødninger: forenklet metodevurdering
Prosjekt ID	ID2020_032
Type publikasjon	Rapport
Land (område)	England
År	2018
Siste oppdaterte søk	23.11.2016
Forsknings spørsmål	Hva er den, klinisk- og kostnadmessig sett, mest effektive behandlingen (medikamentell/kirurgisk) av kraftige menstruasjonsblødninger hos kvinner med mistenkt/diagnostiserte muskelknuter i livmor; kvinner med mistenkt/diagnostisert adenomyose; og kvinner uten identifisert patologi?
Innhold	Effekt og sikkerhet, helseøkonomi Populasjon: Kvinner i reproduktiv alder mellom menarke og menopause med kraftige menstruasjonsblødninger, inkludert kvinner med adenomyose <ul style="list-style-type: none">• Delpopulasjon 1: Kvinner med mistanke om eller diagnostisert med muskelknuter i livmor• Delpopulasjon 2: Kvinner med mistanke om eller diagnostisert med adenomyose• Delpopulasjon 3: Kvinner uten identifisert patologi Utfall (med relevans for hysterektomi): <ul style="list-style-type: none">• Reduksjon i blodtap målt med Pictorial blood loss assessment chart (PBAC) eller alkalisk hæmatin (AH)-metode.• Livskvalitet (kun validerte skalaer)• Pasienttilfredshet• Uønskede hendelser<ul style="list-style-type: none">– Lengde på innleggelse– Blødning som krever blodtransfusjon– Infeksjon– Venøs tromboembolisme– Reinnleggelse/reoperasjon– Skade på indre organer– Langsiktige komplikasjon (for eksempel prolaps, urininkontinens)– Dødelighet
Hvilke studiedesign er inkludert?	<ul style="list-style-type: none">• Systematiske oversikter av randomiserte kontrollerte studier*• Randomisert kontrollerte studier• Konferanseabstrakter ble vurdert dersom en randomisert studie ikke var publisert• Randomiserte kontrollerte overkrysningsstudier ble vurdert der dette var passende

*Det er ikke spesifisert noe sted at andre systematiske oversikter som ikke er fra Cochrane skal ekskluderes. Det virker imidlertid som at det er slik da det kun er oversikter fra Cochrane som er inkludert og at «Non-Cochrane systematic review» er brukt som begrunnelse for eksklusjon for andre systematiske oversikter.

Populasjon (P)

Pasientkarakteristikk:

- Kvinner i reproduktiv alder mellom menarke og menopause med kraftige menstruasjonsblødninger, inkludert kvinner med adenomyose
- Kraftige menstruasjonsblødninger defineres slik det er gjort i primærstudiene
 - Delpopulasjon 1: Kvinner med mistanke om eller diagnostisert med muskelknuter i livmor
 - Delpopulasjon 2: Kvinner med mistanke om eller diagnostisert med adenomyose
 - Delpopulasjon 3: Kvinner uten identifisert patologi

Sykdom/tilstand: Kraftige menstruasjonsblødninger

Intervensjon (I)

Hysterektomi (total og subtotal)

Dette inngår: laparoskopisk/laparoskopisk assistert, robot, vaginal og åpen hysterektomi

Sammenligning (C)

- Ingen eller standard behandling, placebo
- Medikamentell behandling
 - Ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs)
 - Antifibrinolytika
 - Progestogener
 - Kombinerte hormonelle prevensjonsmidler
 - Analoger av gonadotropinfrigjørende hormon
 - Ullipristalacetat (trukket fra markedet)
 - Intrauterint hormoninnlegg med frigjøring av levonorgestrel (hormonspiral)
- Kirurgisk behandling
 - Førstegenerasjons (hysteroskopisk kontrollert) endometrireseksjon/ablasjon
 - Andregenerasjons endometrireseksjon/ablasjon
 - Embolisering av livmorarterier
 - Myomektomi
 - Magnetresonanstomografi (MR)-guidet ultralyd for muskelknuter i livmor
- Kombinasjon av medikamentell og kirurgisk behandling

Utfall / Endepunkter (O)

Predefinerte utfall (har kun tatt med de som er relevante for hysterektomi):

- Reduksjon i blodtap målt med Pictorial blood loss assessment chart (PBAC) eller alkalisk haematin (AH) metode.
- Livskvalitet (kun validerte skalaer)
- Pasienttilfredshet
- Uønskede hendelser
 - Lengde på innleggelse
 - Blødning som krever blodtransfusjon
 - Infeksjon
 - Venøs tromboembolisme
 - Reinnleggelse/reoperasjon
 - Skade på indre organer
 - Langsiktige komplikasjon (for eksempel prolaps, urininkontinens)
 - Dødelighet

Utfall vurdert (har kun tatt med utfall som er relevante for hysterektomi):

- Delpopulasjon 1 (Kvinner med mistanke om eller diagnostisert med muskelknuter i livmor)

- Embolisering vs. Hysterektomi
 - Reduksjon i blodtap: ingen studer
 - Helse relatert livskvalitet
 - Pasienttilfredshet
 - Lengde på innleggelse
 - Blodtransfusjon
 - Infeksjon
 - Venøs tromboembolisme
 - Reinnleggelse/operasjon
 - Stressinkontinens
 - Dødelighet

- Delpopulasjon 2 (Kvinner med mistanke om eller diagnostisert med adenomyose)
 - Intrauterint hormoninnlegg vs. Hysterektomi
 - Helse relatert livskvalitet
 - Infeksjon

- Delpopulasjon 3 (ingen patologi)
 - Intrauterint hormoninnlegg vs. Hysterektomi
 - Reduksjon i blodtap: nettverksmetanalyse (NMA)
 - Helse relatert livskvalitet: NMA
 - Pasienttilfredshet: NMA
 - Infeksjon
 - Venøs tromboembolisme
 - Skade på indre organer
 - Langsiktige komplikasjoner

 - 1. generasjons endometrireseksjon/ablasjon vs. Hysterektomi
 - Reduksjon i blodtap: NMA
 - Helse relatert livskvalitet: NMA
 - Pasienttilfredshet: NMA
 - Lengde på innleggelse
 - Blodtransfusjon
 - Infeksjon
 - Venøs tromboembolisme
 - Reinnleggelse/operasjon
 - Skade på indre organer

 - 2. generasjons endometrireseksjon/ablasjon vs. Hysterektomi
 - Reduksjon i blodtap: NMA
 - Helse relatert livskvalitet: NMA
 - Pasienttilfredshet: NMA
 - Lengde på innleggelse
 - Blodtransfusjon
 - Infeksjon
 - Venøs tromboembolisme
 - Reinnleggelse/operasjon
 - Skade på indre organer

Databaser:

MEDLINE (Ovid), Embase og Cochrane Library (Wiley)

Andre informasjonskilder:

Referanser foreslått av «stakeholders» (interessenter) ble vurdert. Relevante studier fra tidligere kunnskapsgjennomganger er inkludert.

Hovedkonklusjon:

Det er ikke formulert noen konklusjoner, men resultatene oppsummeres i «evidence statements» og i diskusjonskapitlet.

Hensikten med evidensgjennomgangen er å oppdatere en retningslinje for behandling av kraftige menstruasjonsblødninger (NG88), og har dermed et annet formål enn vår metodevurdering av hysterektomi.

Sjekkliste for systematiske oversikter²

		Ja	Delvis/ uklart	Nei
1	Beskriver forfatterne klart hvilke metoder de brukte for å finne kunnskapsgrunnlaget (primærforskningen)?	x		
	<p><i>Ja. Det ble søkt etter litteratur (primærstudier og systematiske oversikter) i databaser og referanselister, i tillegg ble «stakeholders» (interessenter) forespurt om de hadde kjennskap til relevante studier. Det er uklart om sjekk av referanselister ble gjort i alle publikasjoner, eller kun i de som var spesielt relevante.</i></p> <p><i>Relevante studier fra tidligere retningslinje er også inkludert.</i></p> <p><i>De inkluderte kun systematiske oversikter av høy kvalitet, vurdert med AMSTAR-verktøyet (kriterier for å oppnå 'høy kvalitet' er ikke oppgitt). Potensielle relevante studier som inngår i de ekskluderte systematiske oversiktene, ble vurdert for inklusjon.</i></p> <p><i>Fullstendig søkestrategi og databaser, samt dato for søk er oppgitt. Det ble søkt i følgende databaser: MEDLINE (Ovid), Embase og Cochrane Library (Wiley).</i></p>			
2	Er litteratursøket så omfattende at det er sannsynlig at alle studier er funnet (inkludert flere språk, flere aktuelle databaser, gjennomført referanselister, forfattere/eksperter kontaktet)?	x		
	<p><i>Ja. Fullstendig søkestrategi er oppgitt, og vi anser den som dekkende for problemstillingen. Det er søkt i store relevante databaser, i tillegg er «stakeholders» (interessenter) konferert og referanselister sjekket (se over). Tilleggskommentar: I de vedlagte søkestrategiene kan det se ut til at Cochrane Library kun er benyttet for helseøkonomisøket. Det kan være en svikt i rapporteringen, men vi anser uansett ikke dette som et stort problem da Cochrane i hovedsak består av referanser fra MEDLINE og Embase.</i></p> <p><i>De oppgir også databaseleverandør, tidsspenn for databasen og begrensninger. Søket er begrenset tilbake til 2007, men relevante studier fra en tidligere retningslinje er inkludert. Det er ikke nevnt hvor langt tilbake søket i den forrige retningslinjen gikk.</i></p> <p><i>Mulige svakheter ved litteratursøket er begrensningen til engelsk litteratur og at det ikke er søkt i HTA-databaser. Videre så ble søket gjort 23. november 2016, og er dermed relativt gammelt. Forfatterne skriver at studier lagt til i databasene</i></p>			

²Scientific Quality Assessment of Review, Cochrane EPOC group. Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. J Clin Epidemiol 1991a;44:1271-1278 81

	<i>etter søkedatoen ikke er inkludert med mindre dette er spesifisert. Vi har ikke sett noen slike spesifiseringer i retningslinjen. Videre så ble det ikke søkt etter grålitteratur eller etter upubliserte studier. Det ble heller ikke rutinemessig søkt etter elektroniske «ahead-of-print»-publikasjoner.</i>			
3	Beskriver forfatterne hvilke kriterier som ble brukt for å bestemme hvilke studier som skulle inkluderes (studiedesign, deltakere, tiltak, endepunkter)?	x		
	<p><i>Ja. Omfattende PICO. Inklusjons- og eksklusjonskriterier i henhold til populasjon, intervensjon, utfallsmål, samt studiekarakteristika (språk, design) er beskrevet.</i></p> <p><i>Når det gjelder nettverksmetaanalysen, så er medikamentstudier med mindre enn 3 måneders varighet av intervensjonen og studier med mindre enn to relevante behandlingstyper (dvs. ikke lisensiert i Storbritannia) ekskludert.</i></p> <p><i>Det er ikke spesifisert tidspunkter for når endepunktene måles, og det virker som om alle måletidspunkter er tatt med. I protokollen for nettverksmetaanalysene er det spesifisert at det siste oppgitte måletidspunktet bli brukt. Dersom effekten er ulik ved ulike måletidspunkt, så vil flere måltidspunkt tas med.</i></p> <p><i>Det er kun inkludert systematiske oversikter av høy kvalitet, vurdert med AMSTAR-verktøyet. Kriterier for å oppnå 'høy kvalitet' er imidlertid ikke oppgitt. Videre så kommer det ikke tydelig frem om de kun bruker de systematiske oversiktene til å identifisere primærlitteratur.</i></p>			
4	Ble det sikret mot systematiske skjevheter (bias) ved seleksjon av studier (definerte seleksjonskriterier, vurdering gjort av flere personer uavhengig av hverandre)?		x	
	<i>Delvis. 10% av referansene (titler og sammendrag) ble vurdert av to uavhengige personer, eventuelle uenigheter ble løst ved diskusjon. Det er ikke nevnt om tilsvarende fremgangsmåte ble brukt for fulltekster.</i>			
5	Er kriteriene som er brukt for å vurdere kvaliteten (intern validitet) av de inkluderte studiene, klart beskrevet?	x		
	<p><i>Ja.. Forfatterne beskriver i protokollen at metodologisk kvalitet i ble vurdert med Cochranes «risk of bias»-verktøy.</i></p> <p><i>De beskriver også at AMSTAR-verktøyet vil brukes er brukt for å vurdere kvalitet av systematiske oversikter. Som nevnt tidligere, så er ikke kriterier for definisjon av (høy/lav kvalitet) beskrevet utover dette.</i></p>			
6	Er den interne validiteten til alle studiene som det er referert til i teksten, vurdert ved bruk av relevante kriterier (enten under seleksjon av studier eller i analysen av studiene)?	x		
	<p><i>For primærstudier er metodiske kvalitet (intern validitet) vurdert med Cochranes «risk of bias»-verktøy, dette fremgår i dokumentet «Appendix C: evidence tables» fra side 174 og utover.</i></p> <p><i>For primærstudier som kun inngår i nettverksmetaanalysene så finner vi disse vurderingene i en tabell i dokumentet «Evidence review B: Management of heavy menstrual bleeding» fra side 317 (tabell 67).</i></p> <p><i>For primærstudier som er identifisert i andre systematiske oversikter, så gjenbrukes vurderingen av metodisk kvalitet.</i></p>			

	<i>For de systematiske oversiktene (ved seleksjon av studier) så er det uklart hva som ble brukt som kriterier for å kvalifisere en systematisk oversikt som høy/lav kvalitet. Flere systematiske oversikter er ekskludert med grunn «non-Cochrane systematic review», men det er ikke nevnt noe sted at dette er et av kriteriene.</i>			
7	Er metodene som ble brukt da resultatene ble sammenfattet, klart beskrevet?	x		
	<i>Ja. Metode for de parvise metaanalysene og nettverksmetaanalysene er beskrevet i protokollene og i dokumentet «Appendix D: Methods chapter». Predefinerte subgruppeanalyser gjort hvis høy heterogenitet.</i>			
8	Ble resultatene fra studiene sammenfattet forsvarlig sett i lys av spørsmålet som oversikten handler om?	x		
	<i>Ja. Resultatene er sammenfattet for hvert endepunkt, for hver sammenligning, for hver populasjon.</i> <i>Det er også rapportert der det ikke foreligger data.</i> <i>Det er uklart hvordan tidsperspektivet er tatt inn, Det kan virke som om dette ikke var predefinert, og ble styrt av hva som var rapportert i litteraturen.</i> <i>Vi finner ikke resultatene for endepunktet blodtap for hysterektomi, selv om det beskrives at dette skal inngå i nettverksmetaanalysene.</i>			
9	Er forfatterens konklusjoner støttet av data og analyser som er beskrevet eller rapportert i oversikten?	x		
	<i>Det er ikke formulert noen konklusjoner, men resultatene oppsummeres i «evidence statements» og i diskusjonskapitlet.</i> <i>Evidensgjennomgangen er gjort for å lage en retningslinje for behandling av kraftige menstruasjonsblødninger, og har dermed et annet formål enn vår metodevurdering av hysterektomi.</i>			
10	Hvordan vil du rangere den kvaliteten i oversikten?			Middels kvalitet

Oppsummering kritisk vurdering av systematisk oversikt, hjelp til å besvare spørsmål 10:

Innhenting av data omhandler de første seks spørsmål i sjekklisten (tabell 1.1.2) om søk, inklusjon og vurdering av validitet av studier i oversikten. Hvis "uklart/ delvis" er brukt en eller flere ganger på spørsmål 1-6 har oversikten i beste fall middels/moderat kvalitet. Hvis 'nei' alternativet er brukt på spørsmål 2, 4 eller 6 er det sannsynlig at den metodiske kvaliteten på oversikten er mangelfull.

Analyse av data omhandler spørsmål 7-9 i sjekklisten som gjelder kombinerings av data fra flere studier og analysen av funnene i studiene. Hvis 'uklart/delvis' er brukt en eller flere ganger på spørsmål 7-9, er oversikten i beste fall av moderat kvalitet. Hvis 'nei' blir brukt på spørsmål 8 er det sannsynlig at oversikten har store begrensninger og at den metodiske kvaliteten er mangelfull.

Samlet kvalitetsvurdering av studien (intern validitet):

Høy kvalitet (ingen begrensninger)

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 kvalitet (noen begrensinger)

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.

Lav kvalitet (alvorlige begrensinger)

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.

Vedlegg 4. Oversikt over primærstudier som inngikk i NICE-rapporten

Oversikt over primærstudier i NICE-rapporten for delpopulasjon 1: Kvinner med diagnostisert eller mistanke om muskelknuter i livmor

Studie (land)	Populasjon	Intervensjon / komparator	Utfall som inngår i denne metodevurderingen
Pinto 2003 (1) (Spania)	Kvinner (35-57 år) med blødende muskelknuter i livmor inntil 10 cm i diameter som var kandidater for hysterektomi.	Embolisering av livmor (n=38) versus hysterektomi (åpen; n=19)	<ul style="list-style-type: none"> • Pasienttilfredshet • Uønskede hendelser
Inkludert i Gupta 2014 (2)			
Ruuskanen 2010 (3) (Finland)	Kvinner (39-57 år) symptomatiske muskelknuter i livmor (75 % med kraftige mensblødninger), symptomgrad forenlig med å vurdere hysterektomi.	Embolisering av livmor (n=27) versus hysterektomi (åpen, vaginal eller laparoskopisk; n=30)	<ul style="list-style-type: none"> • Pasienttilfredshet • Uønskede hendelser
Inkludert i Gupta 2014 (2)			
EMMY studien	Kvinner (snittalder: 44,6 år) diagnostisert med muskelknuter i livmor (størrelse ikke spesifisert) med ultralyd. Alle med kraftige blødninger som hovedsymptom.	Embolisering av livmor (n=88) versus hysterektomi (åpen, vaginal eller laparoskopisk; n=89)	<ul style="list-style-type: none"> • Helse relatert livskvalitet (SF-36) • Pasienttilfredshet • Uønskede hendelser
Publikasjoner: Hehenkamp 2005 (4) Hehenkamp 2008 (5) Volkers 2008 (6) Van der Kooji 2010 (7) De Bruijn 2016 (8)			
(Nederland)			
Inkludert i Gupta 2014 (2)			

SF-36: 36-Item Short Form Survey, UFS-QOL: Uterine Fibroid Symptom Transformed Score

Oversikt over primærstudier i NICE-rapporten for delpopulasjon 2: Kvinner med diagnostisert eller mistanke om adenomyose

Studie (land)	Populasjon	Intervensjon / komparator	Utfall som inngår i denne metodevurderingen
Ozdegirmenci 2011 (9) (Tyrkia)	Kvinner (snittalder 44-46 år) med klinisk mistanke om adenomyose og me-	Hormonspiral (n=43) versus hysterektomi (åpen; n=32)	<ul style="list-style-type: none"> • Helse relatert livskvalitet (WHOQOL-BREF-TR) • Uønskede hendelser

noragi eller dysmenore. Alle med kraftige mensblødninger.

WHOQOL-BREF TR: World Health Organization Quality of Life abbreviated questionnaire Turkish version

Oversikt over primærstudier i NICE-rapporten for delpopulasjon 3: Kvinner uten identifisert patologi

Studie (land)	Populasjon	Intervensjon/komparator	Utfall som inngår i denne metodevurderingen
Dickersin 2007 (10) (USA og Canada)	Premenopausale kvinner (≥ 18 år) med dysfunksjonelle mensblødninger med varighet ≥ 6 måneder (definert som: langvarig, stor mengde eller uforutsigbarhet). Ikke respondert på ≥ 3 måneder med medikamentell behandling.	Første- og andregerasjons reseksjon/ablasjon (n=110) versus hysterektomi (vaginal, laparoskopisk eller åpen; n=118).	<ul style="list-style-type: none"> • Helserelatert livskvalitet (SF-36) • Pasienttilfredshet • Uønskede hendelser
Inkludert i Fergusson 2013 (11)			
Studie med to publikasjoner: Dwyer 1993 (12) Sculpher 1996 (13) (Storbritannia)	Kvinner (<52 år), med kraftige blødninger som ikke responderte på konservativ behandling, kandidater for åpen hysterektomi.	Førstegenerasjons reseksjon/ablasjon (n=99) versus hysterektomi (åpen; n=97)	<ul style="list-style-type: none"> • Helserelatert livskvalitet (SF-36) • Pasienttilfredshet • Uønskede hendelser
Inkludert i Fergusson 2013 (11)			
Studie med to publikasjoner: Hurskainen 2001 (14) Hurskainen 2004 (15) (Finland)	Premenopausale kvinner (35-49 år) med kraftige mensblødninger, ikke fremtidig barneønske, kandidater for hysterektomi	Hormonspiral (n=117) versus hysterektomi (åpen, vaginal eller laparoskopisk; n=115)	<ul style="list-style-type: none"> • Reduksjon i blodtap (A-H metode) • Helserelatert livskvalitet (EQ-5D, RAND-36) • Uønskede hendelser

Inkludert i Lethaby 2015 (16) og Marjoribanks 2016 (17)			
O'Connor 1997(18) (Storbritannia)	Kvinner (30-50 år) med kraftige mensblødninger som var kandidater for hysterektomi. Intet fremtidig barneønske, regelmessig syklus på 21 til 35 dager, blødningsvarighet <50 % av syklus, dokumentert normal endometriehistologi innen siste år og normal celleprøve innen siste 3 år.	Førstegenerasjon reksjon/ablasjon (n=134) versus hysterektomi (åpen eller vaginal; n=68)	<ul style="list-style-type: none"> • Pasienttilfredshet • Uønskede hendelser
Inkludert i Fergusson 2013 (11)			
Sesti 2011 (19) (Italia)	Kvinner (35-50 år) med kraftige mensblødninger, som ikke har respondert på førstelinje oral behandling og har behov for kirurgisk behandling	Andregenerasjons reksjon/ablasjon (n=34) versus hysterektomi (laparoskopisk subtotal; n=34)	<ul style="list-style-type: none"> • Reduksjon i blodtap (PBAC) • Helse relatert livskvalitet (SF-36) • Uønskede hendelser
Inkludert i Fergusson 2013 (11)			
Sesti 2012 (20)* (Italia)	Kvinner (35-50 år), komplett familie, ikke respondert på førstelinje oral behandling, normal celleprøve, ingen bekkenpatologi på ultralyd, normal endometriebiopsi, PBAC \geq 100 (gjennomsnitt i to påfølgende sykluser)	Hormonspiral (n=36) versus hysterektomi (laparoskopisk subtotal; n=36)	<ul style="list-style-type: none"> • Reduksjon i blodtap (PBAC) • Helse relatert livskvalitet (SF-36)
Inkludert i Lethaby 2015 (16) og Marjoribanks 2016 (17)			
Zupi 2003 (21) (Italia)	Kvinne (<50 år), vekt <100 kg, ikke preventjonsbehov, normal endometriehistologi og celleprøve innen	Førstegenerasjon reksjon/ablasjon (n=89) versus hysterektomi (laparoskopisk subtotal; n=92)	<ul style="list-style-type: none"> • Helse relatert livskvalitet (SF-36, SF-12) • Uønskede hendelser

	siste 6 måneder, livmor ikke større enn tilsvarende 3 måneders svangerskap, uten submukøse muskelknuter i livmor, adnexal masse og endometriose. Andel med kraftige mensblødninger ikke oppgitt		
Inkludert i Fergusson 2013 (11)			
Aberdeen Group 1999 (22)* (Storbritannia)	Kvinner (<50 år), vekt <100 kg. Klinisk diagnose med dysfunksjonell mensblødning, som ellers ville fått utført hysterektomi	Hysterektomi (n=99) versus førstegenerasjon reseksjon/ablasjon (n=105)	Pasienttilfredshet

A-H metode: alkalisk hematin metode, PBAC: Pictorial blood loss assessment chart, RAND-36: 36-Item Short Form Health Survey, SF-36: 36-Item Short Form Survey, SF-12: 12-Item Short Form Survey.

*Studier som kun inngår i nettverksmetaanalyse

Referanser (vedlegg 4):

1. Pinto I, Chimeno P, Romo A, Paul L, Haya J, de la Cal MA, et al. Uterine fibroids: uterine artery embolization versus abdominal hysterectomy for treatment: A prospective, randomized, and controlled clinical trial. *Radiology* 2003;226(2):425-31.
2. Gupta JK, Sinha A, Lumsden MA, Hickey M. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(12):CD005073.
3. Ruuskanen A, Hippelainen M, Sipola P, Manninen H. Uterine artery embolisation versus hysterectomy for leiomyomas: Primary and 2-year follow-up results of a randomised prospective clinical trial. *Eur Radiol* 2010;20(10):2524-32.
4. Hehenkamp WJ, Volkers NA, Donderwinkel PF, de Blok S, Birnie E, Ankum WM, et al. Uterine artery embolization versus hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids (EMMY trial): peri- and postprocedural results from a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193(5):1618-29.
5. Hehenkamp WJ, Volkers NA, Birnie E, Reekers JA, Ankum WM. Symptomatic uterine fibroids: treatment with uterine artery embolization or hysterectomy-- results from the randomized clinical Embolisation versus Hysterectomy (EMMY) Trial. *Radiology* 2008;246(3):823-32.
6. Volkers NA, Hehenkamp WJ, Birnie E, Ankum WM, Reekers JA. Uterine artery embolization versus hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: 2 years' outcome from the randomized EMMY trial. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196(6):519 e1-11.
7. van der Kooij SM, Hehenkamp WJ, Volkers NA, Birnie E, Ankum WM, Reekers JA. Uterine artery embolization vs hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: 5-year outcome from the randomized EMMY trial. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(2):105.e1-13.

8. de Bruijn AM, Ankum WM, Reekers JA, Birnie E, van der Kooij SM, Volkers NA, et al. Uterine artery embolization vs hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: 10-year outcomes from the randomized EMMY trial. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(6):745 e1- e12.
9. Ozdegirmenci O, Kayikcioglu F, Akgul MA, Kaplan M, Karcaaltincaba M, Haberal A, et al. Comparison of levonorgestrel intrauterine system versus hysterectomy on efficacy and quality of life in patients with adenomyosis. *Fertil Steril* 2011;95(2):497-502.
10. Dickersin K, Munro MG, Clark M, Langenberg P, Scherer R, Frick K, et al. Hysterectomy compared with endometrial ablation for dysfunctional uterine bleeding: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007;110(6):1279-89.
11. Fergusson RJ, Lethaby A, Shepperd S, Farquhar C. Endometrial resection and ablation versus hysterectomy for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(11):CD000329.
12. Dwyer N, Hutton J, Stirrat GM. Randomised controlled trial comparing endometrial resection with abdominal hysterectomy for the surgical treatment of menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100(3):237-43.
13. Sculpher MJ, Dwyer N, Byford S, Stirrat GM. Randomised trial comparing hysterectomy and transcervical endometrial resection: Effect on health related quality of life and costs two years after surgery. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103(2):142-9.
14. Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, Aalto AM, Grenman S, Kivela A, et al. Quality of life and cost-effectiveness of levonorgestrel-releasing intrauterine system versus hysterectomy for treatment of menorrhagia: A randomised trial. *Lancet* 2001;357(9252):273-7.
15. Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, Aalto AM, Grenman S, Kivela A, et al. Clinical outcomes and costs with the levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy for treatment of menorrhagia: Randomized trial 5-year follow-up. *JAMA* 2004;291(12):1456-63.
16. Lethaby A, Hussain M, Rishworth JR, Rees MC. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(4):CD002126.
17. Marjoribanks J, Lethaby A, Farquhar C. Surgery versus medical therapy for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(1):CD003855.
18. O'Connor H, Broadbent JA, Magos AL, McPherson K. Medical Research Council randomised trial of endometrial resection versus hysterectomy in management of menorrhagia. *Lancet* 1997;349(9056):897-901.
19. Sesti F, Ruggeri V, Pietropolli A, Piancatelli R, Piccione E. Thermal balloon ablation versus laparoscopic supracervical hysterectomy for the surgical treatment of heavy menstrual bleeding: A randomized study. *J Obstet Gynaecol Res* 2011;37(11):1650-7.
20. Sesti F, Piancatelli R, Pietropolli A, Ruggeri V, Piccione E. Levonorgestrel-releasing intrauterine system versus laparoscopic supracervical hysterectomy for the treatment of heavy menstrual bleeding: A randomized study. *J Womens Health (Larchmt)* 2012;21(8):851-7.
21. Zupi E, Zullo F, Marconi D, Sbracia M, Pellicano M, Solima E, et al. Hysteroscopic endometrial resection versus laparoscopic supracervical hysterectomy for menorrhagia: A prospective randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(1):7-12.
22. Aberdeen Endometrial Ablation Trials Group. A randomised trial of endometrial ablation versus hysterectomy for the treatment of dysfunctional uterine bleeding: Outcome at four years. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106(4):360-6.

Vedlegg 5. Ekskluderte referanser

Ikke relevante referanser

Studie	Eksklusjonsårsak
de Bruijn AM, Ankum WM, Reekers JA, Birnie E, van der Kooij SM, Volkers NA, et al. Uterine Artery Embolization Versus Hysterectomy in the Treatment of Symptomatic Uterine Fibroids: 10 Years' Outcomes From the Randomized EMMY Trial. <i>Obstetrical & Gynecological Survey</i> 2016;71(11):653-5.	Abstrakt fra vitenskapelig konferanse (publikasjonen er inkludert i NICE-rapporten; deBruijn 2016)
Isrctn. Hysterectomy or Endometrial Ablation Trial for Heavy menstrual bleeding. https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01848288/full	Registrering av inkludert studie (Cooper 2019)
Lohle PNM. Adenomyosis. <i>Cirse</i> 2016. <i>Cardiovasc Intervent Radiol</i> 2016;39 Suppl 3(3):35-386.	Abstrakt fra vitenskapelig konferanse (en oversikt, ikke primærstudie)
Cooper K, Breeman S, Scott NW, Scotland G, Hernandez R, Clark TJ, et al. Laparoscopic supracervical hysterectomy compared with second-generation endometrial ablation for heavy menstrual bleeding: the HEALTH RCT. <i>Health Technol Assess</i> 2019;23(53):1-108.	Metodevurdering basert på materiale fra inkludert studie (Cooper 2019)
Adiguzel C, Seyfettinoglu S, Aka Satar D, Arlier S, Eskimez E, Kaya F, et al. Evaluation of quality of life and cost-effectiveness of definitive surgery and the levonorgestrel intrauterine system as treatment options for heavy menstrual bleeding. <i>Turkish Journal of Medical Sciences</i> 2017;47(3):789-94.	Ikke en randomisert kontrollert studie
Cooper K, Bhattacharya S, Breeman S, Clark J, Hawthorn R, Scott N, et al. HEALTH: a randomised comparison of laparoscopic supracervical hysterectomy with endometrial ablation for women with heavy menstrual bleeding. <i>Bjog-an International Journal of Obstetrics and Gynaecology</i> 2019;126:102-3.	Abstrakt fra vitenskapelig konferanse (publikasjonen er inkludert; Cooper 2019)
Nct. Surgical Treatments Outcomes Project for Dysfunctional Uterine Bleeding (STOP-DUB). https://clinicaltrials.gov/show/NCT00114088	Registrering av studie inkludert i NICE-rapporten (Dickersin 2007)
Cooper K, McCormack K, Breeman S, Wood J, Scott NW, Clark J, et al. HEALTH: laparoscopic supracervical hysterectomy versus second-generation endometrial ablation for the treatment of heavy menstrual bleeding: study protocol for a randomised controlled trial. <i>Trials</i> 2018;19(1):63.	Protokoll for inkludert studie (Cooper 2019)
Cook R, Lyon-Maris J, Davidson P, Ctr ND. Keyhole hysterectomy is effective for women with heavy menstrual bleeding. <i>Bmj-British Medical Journal</i> 2020;368:Article Number: l6764.	Omtale av inkludert studie (Cooper 2019)
Weber AM, Munro MG. Endometrial ablation versus hysterectomy: STOP-DUB. <i>Medscape Womens Health</i> 1998;3(3):3.	Prosjektbeskrivelse for studie inkludert i NICE-rapporten (Dickersin 2007)
Ctri. Use of thermal balloon ablation in heavy bleeding due to fibroids. https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01841385/full?highlightAbstract=balloon%7Cbleeding%7Cin%7Cuse%7Cablation%7Cfibroids%7Cbleed%7Cheavy%7Cdue%7Cfibroid%7Cof%7Cthermal%7Cto%7Cablat%7Cheavi	Registrering av studie inkludert i NICE-rapporten (Jain 2016)

Singh S, Bougie O. HEALTH for heavy menstrual bleeding: real-world implications. <i>Lancet</i> 2019;394(10207):1390-2.	Omtale av inkludert studie (Cooper 2019)
de Bruijn AM, Ankum WM, Reekers JA, Birnie E, van der Kooij SM, Volkers NA, et al. Uterine Artery Embolization Versus Hysterectomy in the Treatment of Symptomatic Uterine Fibroids: 10 Years' Outcomes From the Randomized EMMY Trial. <i>Obstetrical & Gynecological Survey</i> 2016;71(11):653-5.	Omtale av inkludert studie (Bruijn 2016)
Shen T, Shi H, Xu Q, Song Q, Xu Y, Huang Y. Effects of TGF-beta on uterine fibroids of women of childbearing age and uterine artery embolization. <i>Minim Invasive Ther Allied Technol</i> 2017;26(5):292-9.	Ingen relevante utfall

Vedlegg 6. Enhetskostnader for behandling av venøs tromboembolisme etter hysterektomi etter sykehusinnleggelse

Kostnadskomponent	Kostnad (NOK)	DRG/kilde
Konsultasjon poliklinikk	2 149	9050 Poliklinisk konsultasjon vedrørende andre kretsløpsykdommer, ISF-regelverket 2021 (1)
Dyp venetrombose	31 535	128 Årebetennelse i de dype vener, ISF-regelverket 2021 (1)
Lungeemboli	49 989	78 Lungeemboli, luftemboli og fettembolisyndrom, ISF-regelverket 2021 (1)
Diagnose dyp venetrombose etter utskrivelse	2 502	(2) omregnet fra verdi i 2011 til verdi i 2021.
Diagnose lungeemboli etter utskrivelse	3 862	(2) omregnet fra verdi i 2011 til verdi i 2021.
Antikoagulasjonsbehandling	5 078	Medikamentell behandling i tre måneder* (3)

*Vi brukte rivaroksaban. Dette er det rimeligste alternativet av apiksaban, dabigatran og rivaroksaban som er anbefalt i Norsk legemiddelhåndbok som sekundærprofylakse mot venøs trombose.

Referanser (vedlegg 6):

1. Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering 2021 (ISF-regelverket). Oslo: Helsedirektoratet; 2020. Regelverk IS-2966. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/tema/finansiering/innsatsstyrt-finansiering-og-drg-systemet/innsatsstyrt-finansiering-isf/ISF-regelverket%202021.pdf>
2. Ringerike T, Hamidi V, Hagen G, Reikvam Å, Klemp M. Thromboprophylactic treatment with rivaroxaban or dabigatran compared with enoxaparin or dalteparin in patients undergoing elective hip-or knee replacement surgery: Norwegian Knowledge Centre for the Health Services; 2011.
3. XareltoOslo: Felleskatalogen [lest 11. mars 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/xarelto-bayer-ag-565514>

Vedlegg 7. Beregninger for myomektomi

Myomektomi innebærer vanligvis innleggelse, men ifølge fageekspert er det en prosedyre av myomektomi hvor cirka halvparten utføres dagkirurgisk: LCB20 'Transvaginal enukleasjon av myoma uteri'. Det er tre koder for som brukes for myomektomi og vi har antatt at disse er likt fordelt og at dermed 17 % utføres dagkirurgisk. Dette er med 2 % komplikasjonsrate under opphold (beregnet fra komplikasjonsrater fra Sizzi og kollegaer (1)).

Enhetskostnader for myomektomi

Kostnadskomponent	Kostnad (NOK)	DRG
Myomektomi (dagkirurgisk)*	19 482	3590 Op på uterus/adn ved godartede sykd i ovar/adn, dagkirurgisk behandling
Myomektomi (innleggelse)	73 115	359 Op på uterus/adn ved godartede sykd u/bk
Myomektomi (komplikasjoner)	105 865	358 Op på uterus/adn ved godartede sykd m/bk
Vektet snitt for operasjon	64 185	

*Cirka 17 prosent utføres dagkirurgisk (halvparten av 33 %).

Med 2 % komplikasjoner under sykehusopphold blir kostnaden for myomektomi 65 019 kroner (kun operasjon og sykehusopphold).

Referanser (vedlegg 7):

1. Sizzi O, Rossetti A, Malzoni M, Minelli L, La Grotta F, Soranna L, et al. Italian multicenter study on complications of laparoscopic myomectomy. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2007;14(4):453-62.

Utgitt av Folkehelseinstituttet

Juni 2021

Postboks 4404 Nydalen

NO-0403 Oslo

Telefon: 21 07 70 00

Rapporten kan lastes ned gratis fra

Folkehelseinstituttets nettsider

www.fhi.no